

На правах рукописи

БОТОВА МАРИЯ СЕРГЕЕВНА

**ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ЮНОШЕСКОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ
НАЧАЛОМ У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ФЕДЕРАЛЬНЫЙ РЕГИСТР**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Алексеева Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ушакова Светлана Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Малиевский Виктор Артурович

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Защита состоится «__» _____ 2024 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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) (Petty R. и соавт., 2004). 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 (Lee J. J. Y., Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // Pediatric Clinics of North America. 2018). Доля сЮА в структуре ювенильного артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии (Kessel C. и др.).

Системный ЮА – самый сложный по патогенезу, тяжелый по течению и неблагоприятный по прогнозу вариант ювенильного артрита. Течение сЮА характеризуется развитием жизнеугрожающих проявлений, которые приводят к функциональной и полиорганной недостаточности, задержке физического развития и инвалидизации пациента. Для ранней, в том числе дифференциальной диагностики дети с подозрением на сЮА должны госпитализироваться в ревматологические отделения многопрофильных стационаров, в которых есть возможность проведения всего комплекса диагностических мероприятий, соответствующих клиническим рекомендациям.

Сбор и анализ информации о сроках постановки диагноза, объеме обследования, своевременности назначения терапии является важным условием повышения качества медицинской помощи. Во всем мире для учета пациентов с различными нозологиями и мониторинга вышеуказанных параметров 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. 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 (Lainka E. и соавт., 2021).

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).

Благодаря созданию Регистра стало возможным узнать не только точное число пациентов с юношеским артритом с системным началом, но и проанализировать зависимость эволюции его диагностики от совершенствования нормативной базы, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить зависимость эволюции диагностики юношеского артрита с системным началом от совершенствования нормативной базы, регламентирующий 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%; 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;

- 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 рекомендаций (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 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;

- 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.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрав России. Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), 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» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Диагностика сЮА в современной ревматологической практике основана 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.

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 медицинских 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»).

Личный вклад автора

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения: работа выполнена на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) в ревматологическом отделении. Проведено ретроспективное исследование 927 выписных эпикризов пациентов с установленным диагнозом сЮА, получающих генно-инженерные биологические препараты, включенных в Федеральный Регистр.

Этическая экспертиза: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 25.11.2021).

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).

Критерии невключения пациентов в исследование: включение в Федеральный Регистр после 01.08.2022 г.; наличие подтвержденного по данным генетического обследования аутовоспалительного синдрома; наличие клинических и лабораторных признаков других вариантов течения ЮИА.

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.

Дизайн исследования представлен на рис.1.

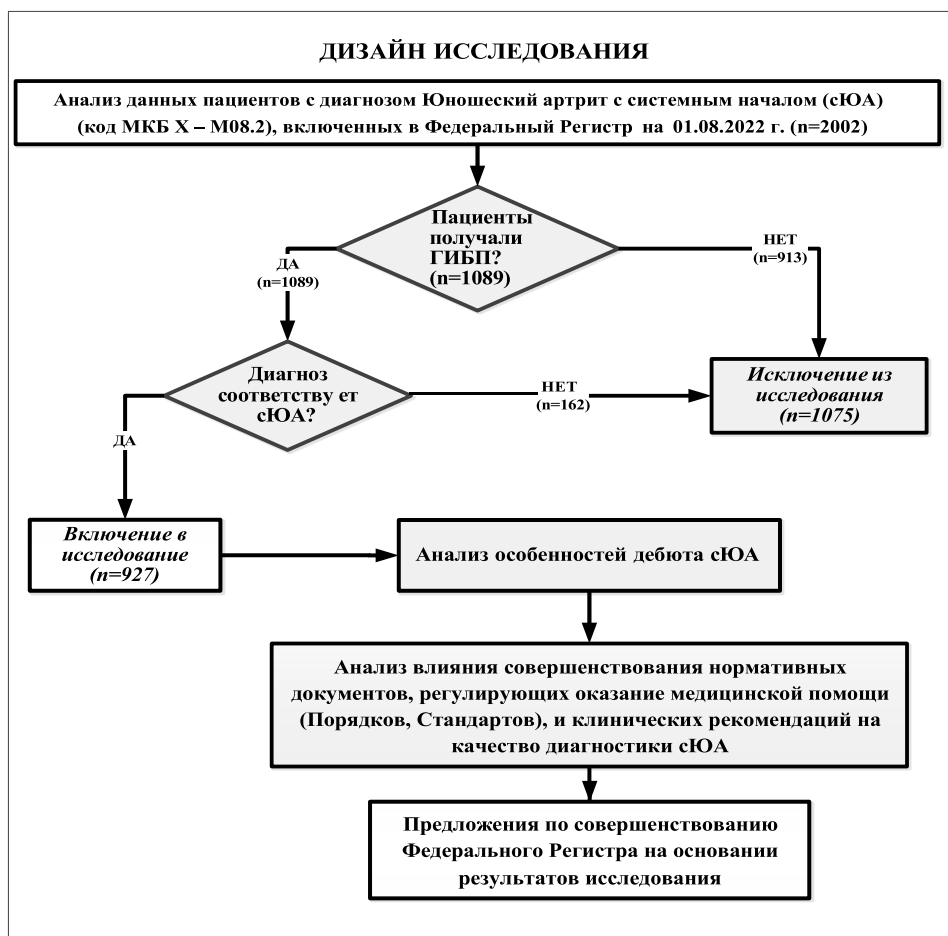


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Анализируемые показатели: пол, возраст, возраст дебюта сЮА, возраст на момент включения в исследование, длительность сЮА; распределение пациентов по Федеральным округам (далее – ФО) и субъектам РФ; клинические и лабораторные проявления сЮА; диагнозы, установленные до верификации диагноза; сроки установления диагноза после дебюта сЮА, частота и сроки госпитализации в специализированные ревматологические отделения федерального/регионального центра; объем исследований, в том числе в расчете на одного пациента, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА и его соответствие актуальным клиническим рекомендациям (2021 г.) в общей когорте и по Федеральным округам Российской Федерации.

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 (далее – КР) и Приказа МЗ РФ 203н – n=335/927 (36,1%);
- 4) 2021–2022 гг. – после актуализации клинических рекомендаций – n=159/927 (17,2%).

Перечень исследований, обязательных для проведения всем пациентам на этапе первичной диагностики сЮА, выбран в соответствии с актуальными КР (2021 г.) (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)

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

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 (<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 (далее – определение ДНВ вирус герпетической группы методом ПЦР в периферической крови)
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

Проведена сравнительная оценка объема выполненного обследования на этапе первичной диагностики пациентам с сЮА, включенным в исследование, по ФО Российской Федерации (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Характеристика пациентов с сЮА, включенных в исследование

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

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 ФО; СЗФО – Северо-Западный ФО; ЮФО – Южный ФО; ПФО – Поволжский ФО; УФО – Уральский ФО; СибФО – Сибирский ФО; ДФО – Дальневосточный ФО; СКФО – Северо-Кавказский ФО.

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≥5 лет, абс. (%)	60 (6,5)
Пациенты в возрасте 5≥10 лет, абс. (%)	224 (24,2)
Пациенты в возрасте 10≥15 лет, абс. (%)	256 (27,6)
Пациенты в возрасте 15≥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≥2 лет, абс. (%)	151 (16,3)
Возраст дебюта сЮА 2≥5 лет, абс. (%)	321 (16,3)
Возраст дебюта сЮА 5≥10 лет, абс. (%)	262 (28,3)
Возраст дебюта сЮА 10≥15 лет, абс. (%)	153 (16,5)
Возраст дебюта сЮА 15≥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]

2. Территориальное распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование

Наибольшее число пациентов с сЮА зарегистрировано в ЦФО – 221/927 (23,8%) и ПФО – 206/927 (22,2%), наименьшее – 39/927 (4,2%) – в ДФО (табл. 2). Среди субъектов РФ наибольшее число пациентов зарегистрированы в г. Москва – 75/927 (8,1%), Краснодарском крае – 36/927 (3,9%), наименьшее – по 1 (0,1%) пациенту – в Камчатском крае, Магаданской области, республиках Карелия, Марий-Эл, Тыва и Хакасия.

3. Особенности дебюта сЮА у пациентов, включенных в исследование

Частота сЮА не зависела от пола ребенка, Me возраста дебюта заболевания составила 4,87 г. (табл. 3). Триггерный фактор сЮА выявлен у 13% пациентов, из них у половины – бактериальная

или вирусная инфекция, у 18% – травма, у 13,4% – вакцинация, у 9,2% – инсоляция, у 2,5% – укус насекомого и стресс, соответственно, у 1,7% – оперативное вмешательство, у 0,8% пациентов – погрешность в диете.

У большинства пациентов с ЮА характеризовался острым дебютом: фебрильная лихорадка наблюдалась у 98%, пятнистая линейная сыпь, локализованная преимущественно на коже туловища и конечностей, не сопровождавшаяся зудом, усиливавшаяся на высоте лихорадки – у 80,7%, лимфаденопатия – у 41,3%, гепато- и/или спленомегалия – у 60,6%, серозит – у 21,4% пациентов. Ме числа системных проявлений на 1 пациента составила 3. Артрит развился у 76,4% пациентов, из них у 80% – полиартрит. У всех пациентов зарегистрировано значительное повышение лабораторных маркеров воспаления, нейтрофильный лейкоцитоз – у 83,6%, тромбоцитоз – у 68,2%, повышение СОЭ – у 93,8%, сывороточной концентрации СРБ – у 99,9%; гипохромная анемия – у 87,6% пациентов. Вторичный гемофагоцитарный синдром развился у 13% пациентов и характеризовался тяжелым течением с выраженной гиперферритинемией (Ме 1963,5 нг/мл), цитопенией – у 88,1%, гипофибриногенемией – у 36,6%, повышением активности аминотрансфераз – у 62%, ЛДГ в сыворотке крови – у 87,5%, гипертриглицеридемией – у 71% пациентов.

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

4.1. Амбулаторный этап

В амбулаторную медицинскую организацию (далее – МО) в дебюте заболевания обратились более одной трети пациентов – 323/927 (34,8%). У 77% пациентов врачом первого контакта был педиатр, значительно реже хирург, оториноларинголог, аллерголог-иммунолог, невролог. Всем пациентам установлены ошибочные диагнозы, более чем одной трети – инфекции верхних и нижних дыхательных путей, крапивница – 26%, реактивный артрит – 14%. Системный ЮА не заподозрен ни у одного ребенка.

4.2. Стационарный этап – госпитализация в непрофильное отделение

В непрофильное отделение в дебюте заболевания госпитализирована половина пациентов – 471/927 (50,8%); из них половина – в инфекционное, 40% – в педиатрическое. Дети также госпитализировались в хирургическое, гематологическое, нефрологическое и онкологическое отделения. Всем пациентам в непрофильном отделении устанавливались ошибочные диагнозы: 24,6% – лихорадка неясного генеза, 12,5% – инфекционный процесс, 9,5% – инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Системный ЮА не заподозрен ни у одного пациента.

4.3. Частота обращения в амбулаторную медицинскую организацию и госпитализации в непрофильное отделение в дебюте заболевания пациентов, включенных в исследование, в зависимости от вступления в силу нормативных документов

До вступления в силу нормативных документов (1971-2002 гг.) в амбулаторную МО в дебюте заболевания обратились 20,3% пациентов, в непрофильные отделения госпитализированы – 35% (табл. 4). После утверждения Порядка и стандартов оба показателя достоверно увеличились и составили 36,2% и 56,6%, соответственно; после утверждения КР и Приказа №203н – 40,9% и 60%; после актуализации КР частота обращения в амбулаторную МО достоверно не изменилась и

составила 41,1%, частота госпитализации в непрофильное отделение значительно снизилась и составила 48,4% (табл.4).

Таблица 4. Частота обращения пациентов в амбулаторную медицинскую организацию и госпитализации в непрофильное отделение в дебюте заболевания в зависимости от вступления в силу нормативных документов (n=323/927).

	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. (%) p-value	323 (34,8) -	48 (20,3) -	71 (36,2) 0,000*	137 (40,9) 0,33	67 (41,1) 0,87
Частота госпитализации, абс. (%) p-value	471 (50,8) -	82 (35) -	111 (56,6) 0,000*	201 (60) 0,5	77 (48,4) 0,02*

* – 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.), $p < 0,05$

4.4. Стационарный этап – госпитализация в специализированное ревматологическое отделение

В специализированное ревматологическое отделение госпитализированы все пациенты, включенные в исследование. Диагноз сЮА заподозрен у 86%, ошибочный диагноз установлен 14% пациентам, из них 40% – ювенильный артрит без системных проявлений, 14% – недифференцированное заболевание соединительной ткани, 12% – острая ревматическая лихорадка. Также устанавливались диагнозы других ревматических заболеваний и инфекций.

4.4.1. Частота ошибочных диагнозов, установленных пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в ревматологическое отделение в зависимости от вступления в силу нормативных документов

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) частота ошибочных диагнозов, установленных при госпитализации в специализированное ревматологическое отделение в дебюте заболевания, составила 16,9%, после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) достоверно не изменилась и составила 17,3%; после утверждения КР и Приказа №203н (2017-2020 гг.) уменьшилась до 14,6%, после актуализации КР (2021-2022 гг.) достоверно сократилась до 5,6% (табл. 5).

Таблица 5. Частота ошибочных диагнозов, установленных пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в ревматологическое отделение в зависимости от вступления в силу нормативных документов (n=132/927).

	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. (%) p-value	132 (14,2) -	40 (16,9) -	34 (17,3) 0,9	49 (14,6) 0,47	9 (5,6) 0,006*

* – 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.), $p < 0,05$

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

Медиана длительности периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза в общей когорте пациентов, включенных в исследование, составила 2,9 мес. (табл. 6). В наиболее короткие сроки – через 2,1 мес. диагноз устанавливался в ЦФО, в наиболее поздние – в СибФО – через 4,7 мес. и ЮФО – через 3,1 мес. (табл. 6).

Таблица 6. 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]

5.1. 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.

До утверждения Порядка и Стандартов в общей когорте пациентов диагноз устанавливался в среднем через 5,7 мес. после дебюта сЮА. После утверждения Порядка и Стандартов достоверно быстрее – через 2,8 мес.; после утверждения КР, Приказа №203н и актуализации КР – через 2,2 и 2,1 мес., соответственно (рис. 2).

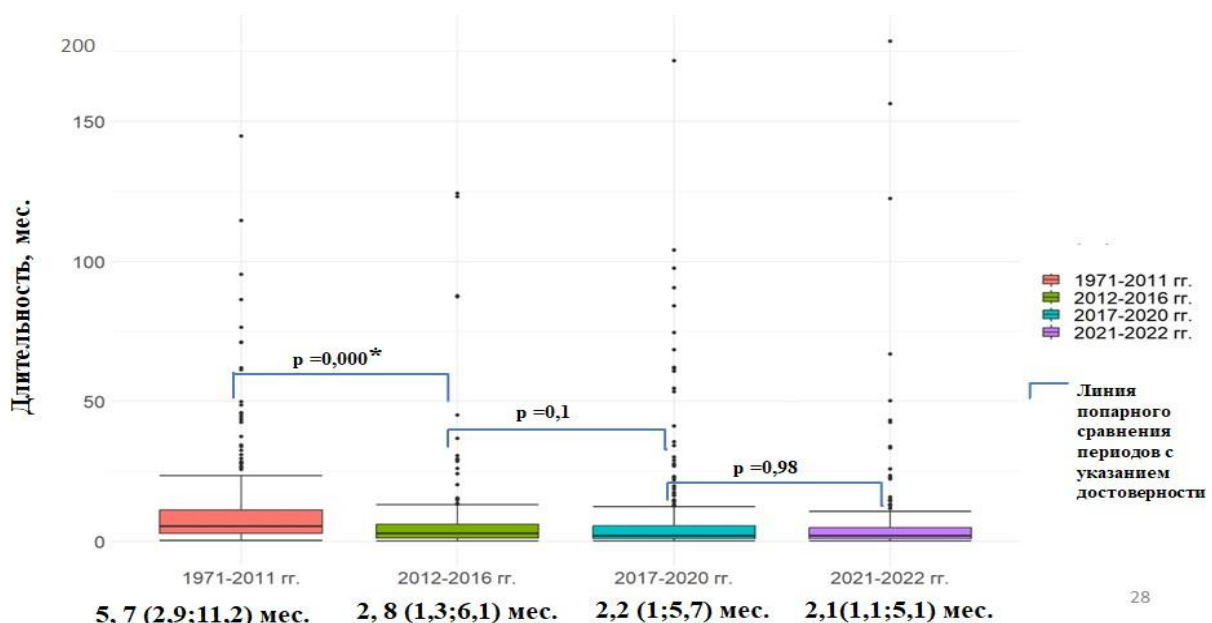
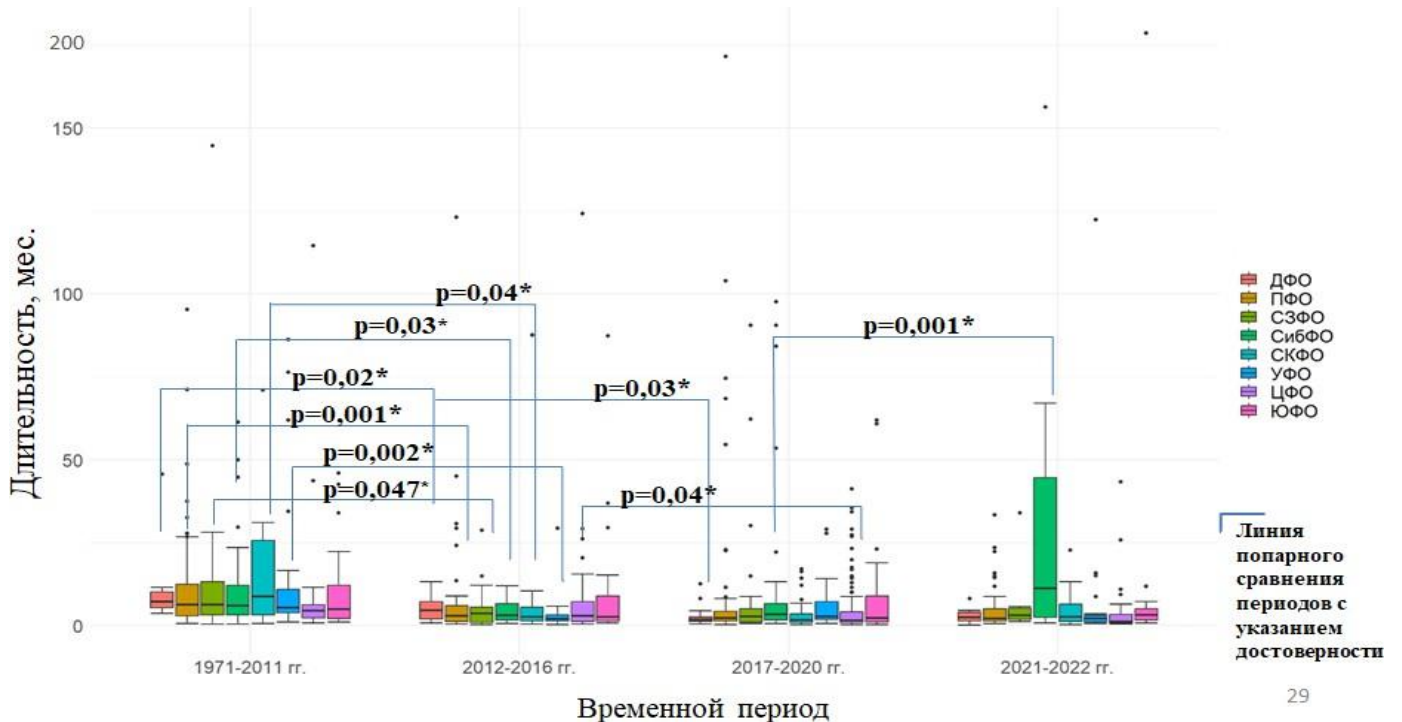


Рисунок 2. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА в зависимости от вступления в силу нормативных документов и клинических рекомендаций в РФ (n=927).

До вступления в силу нормативной базы в наиболее короткие сроки - через 4,4 (IQR 2,3;6,3) мес. диагноз устанавливался в ЦФО, в наиболее поздние – через 8,8 (IQR 3,2;25,6) мес. в СКФО. После утверждения Порядка и Стандартов во всех ФО длительность диагностического этапа сЮА достоверно уменьшилась (рис. 3). После актуализации КР в ЦФО диагноз устанавливался по-прежнему достоверно быстрее, чем в среднем по РФ – через 1,2 (IQR 0,7;3,4) мес.; в СибФО – достоверно позднее – через 11,2 (IQR 2,4;44,5) мес. (рис.3).



29

Рисунок 3. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА в зависимости от вступления в силу нормативных документов (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций по ФО, (n=927).

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

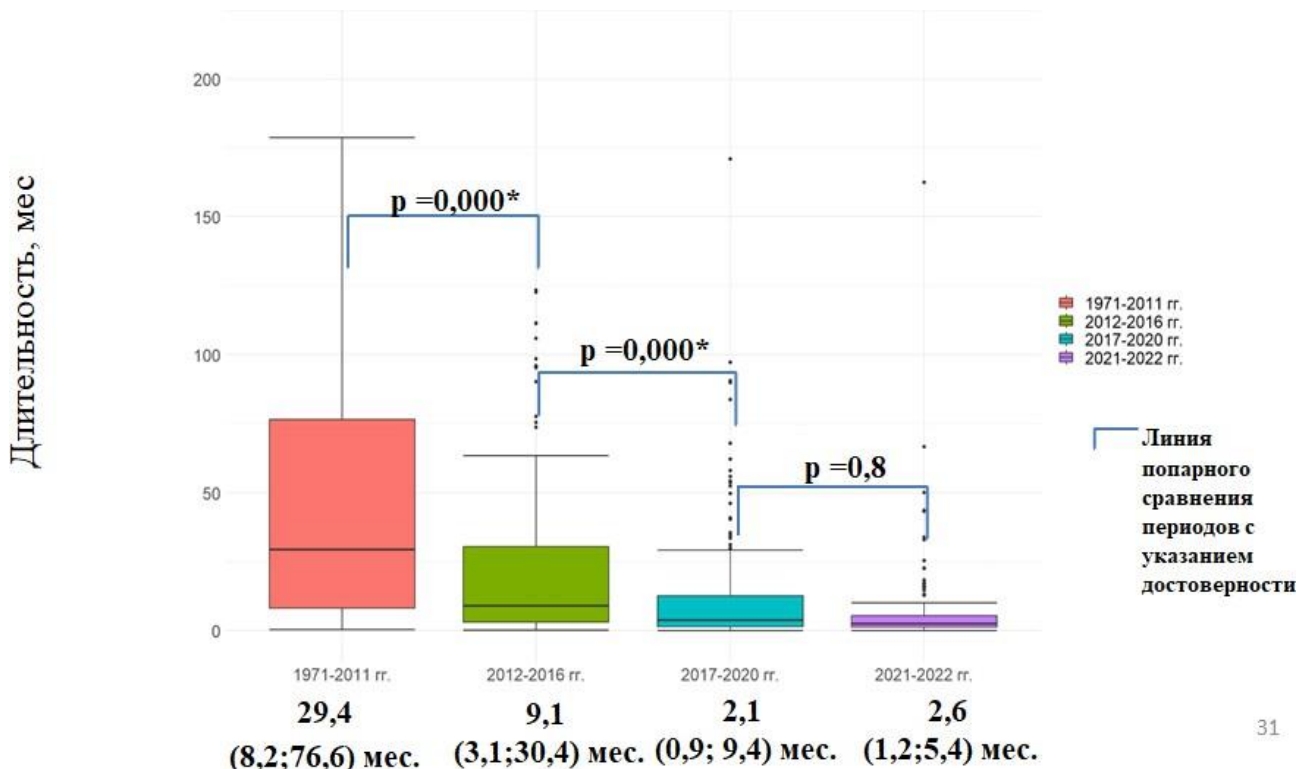
795/927 (85,7%) пациентов, включенных в исследование, госпитализированы в ФЦ/РЦ в среднем через 6,7 месяцев после дебюта сЮА. В достоверно более ранние сроки – через 3 мес. - в ЦФО, в более поздние – через 20,9 и 10,5 мес. – в СибФО, ЮФО (табл.7).

Таблица 7. 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]

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

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 мес.; после утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) достоверно сократилась и составила 9,1 мес.; после утверждения КР, Приказа №203н и актуализации КР – 2,1 и 2,6 мес., соответственно (рис. 4).



31

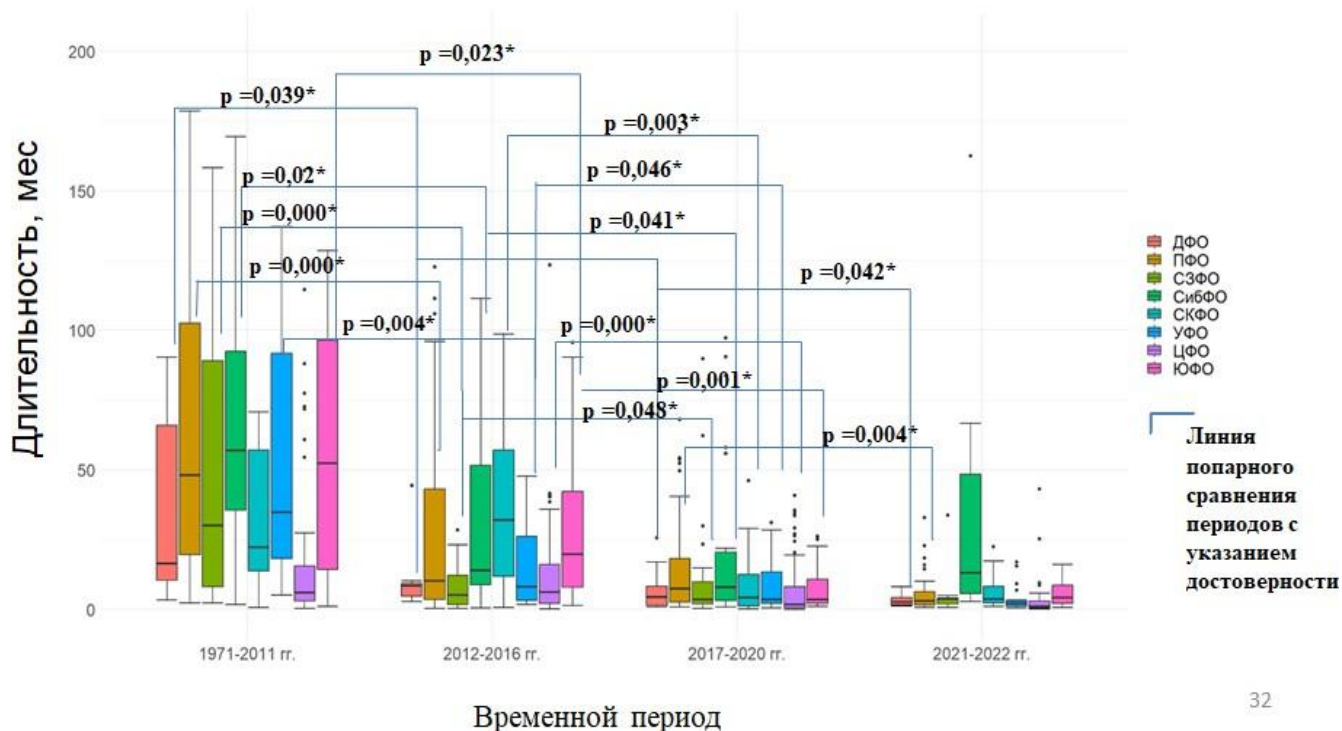
Рисунок 4. Длительность периода между дебютом сЮА и госпитализацией в ФЦ/РЦ в зависимости от вступления в силу нормативных документов и клинических рекомендаций у пациентов с сЮА, включенных исследование, в РФ (n=795/927, 85,7%).

В ЦФО и СЗФО до утверждения Порядка и Стандартов пациенты госпитализировались в ФЦ/РЦ достоверно быстрее, чем в среднем по РФ – через 6 и 8,1 мес, соответственно; в СибФО и ЮФО достоверно позже - через 57 и 52,4 мес., соответственно (рис.5). По мере вступления в силу нормативной базы во всех ФО длительность периода между дебютом сЮА и госпитализацией пациентов в ФЦ/РЦ достоверно сократилась. После утверждения Приказа №203н в 2017 г. и актуализации КР в 2021 г. в достоверно более ранние сроки – через 1,1 мес. – дети госпитализировались в ФЦ/РЦ в ЦФО; в достоверно более поздние – в среднем через 13,1 мес. – в СибФО (рис.5).

7. Объем диагностических мероприятий, необходимых всем пациентам с подозрением на сЮА.

Объем диагностических мероприятий, необходимых всем пациентам с подозрением на сЮА, определялся в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (2021 г.) и включал 31

диагностическое исследование: 18 – лабораторных, 11 – инструментальных и 2 – иных. До утверждения Порядка и Стандартов объем лабораторных, инструментальных и иных исследований, выполненных пациентам на этапе первичной диагностики сЮА, составил 24,2, 18,4 и 13,7% от должного, соответственно. После утверждения – 41, 31,3 и 28,6%; после утверждения КР и Приказа №203н – 56,3, 59 и 42%, после актуализации КР – уже 73,5, 63,2 и 49,7% от должного, соответственно (табл.8).



32

Рисунок 5. Длительность периода между дебютом сЮА и госпитализацией в ФЦ/РЦ в зависимости от вступления в силу нормативных документов и клинических рекомендаций, по Федеральным округам РФ (n=795/927, 85,7%).

Таблица 8. Объем диагностических исследований на этапе ранней диагностики в зависимости от вступления в силу нормативных документов, и клинических рекомендаций у пациентов с сЮА, включенных исследование, в РФ (n=927).

Показатель	Число диагностических исследований, абс. (%) / «Должное» число исследований абс, (%)			
	Годы			
	1971-2011 n=237	2012-2016 n=196	2017-2020 n=335	2021-2022 n=159
Лабораторные исследования p-value	1036/4266 (24,2) -	1445/3528 (41) 0,001*	3396/6030 (56,3) 0,001*	2103/2862 (73,5) 0,001*
Инструментальные исследования p-value	567/3081 (18,4) -	798/2548 (31,3) 0,001*	2176/4355 (59) 0,001*	1307/2067 (63,2) 0,001*
Иные исследования p-value	65/474 (13,7) -	112/392 (28,6) 0,001*	282/670 (42) 0,001*	158/318 (49,7) 0,03*

* – 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.), $p < 0,05$

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

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) Ме числа лабораторных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, составила 4 (IQR:3;6), [Min;Max:1;18], инструментальных – 1 (IQR:0;4), [Min;Max:0;13], иных – 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 6 (IQR:4;11), [Min;Max:1;19], $p=0,001$ – лабораторных; 4 (IQR:1;6) [Min;Max:0;15], $p=0,001$ – инструментальных и 0 (IQR:0;1) [Min;Max:0;2], $p = 0,001$ – иных.

После утверждения КР и Приказа №203н (2017-2020 гг.) и актуализации КР (2021-2022 гг.) достоверная положительная динамика нарастала, 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; инструментальных – 7 (IQR:4;10) [Min;Max:0;15], $p=0,001$ и 9 (IQR:6;11), [Min;Max:1;15], $p=0,001$; иных – 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. 6).

9. Объем диагностических исследований на этапе ранней диагностики в зависимости от вступления в силу нормативных документов, и клинических рекомендаций у пациентов с сЮА, включенных исследование, по ФО РФ.

Наибольший объем лабораторных исследований после актуализации КР (2021-2022 гг.) выполнен в ПФО, УФО, ДФО – 80,2%, 82,9%, 90,5% от должного, соответственно, и достоверно превышал среднероссийский (73,5%); наименьший – в ЦФО, СЗФО, СибФО составил 67,6%, 59,3%, 66,7% от должного, соответственно, и был достоверно меньше среднероссийского (73,5%) (табл.9).

Наибольший объем инструментальных исследований выполнен в ДФО и ПФО – 83,5% и 69,8% от должного, соответственно, и достоверно превышал среднероссийский (63,2%). Наименьший – в СЗФО, СибФО и СКФО – 44,4%, 51,9% и 52,8% от должного, соответственно, – достоверно меньше среднероссийского показателя (63,2%) (таб.9). Наибольший объем иных исследований выполнен в ДФО – 64,3% от должного – достоверно выше ($p=0,04$) среднероссийского показателя (49,7%).

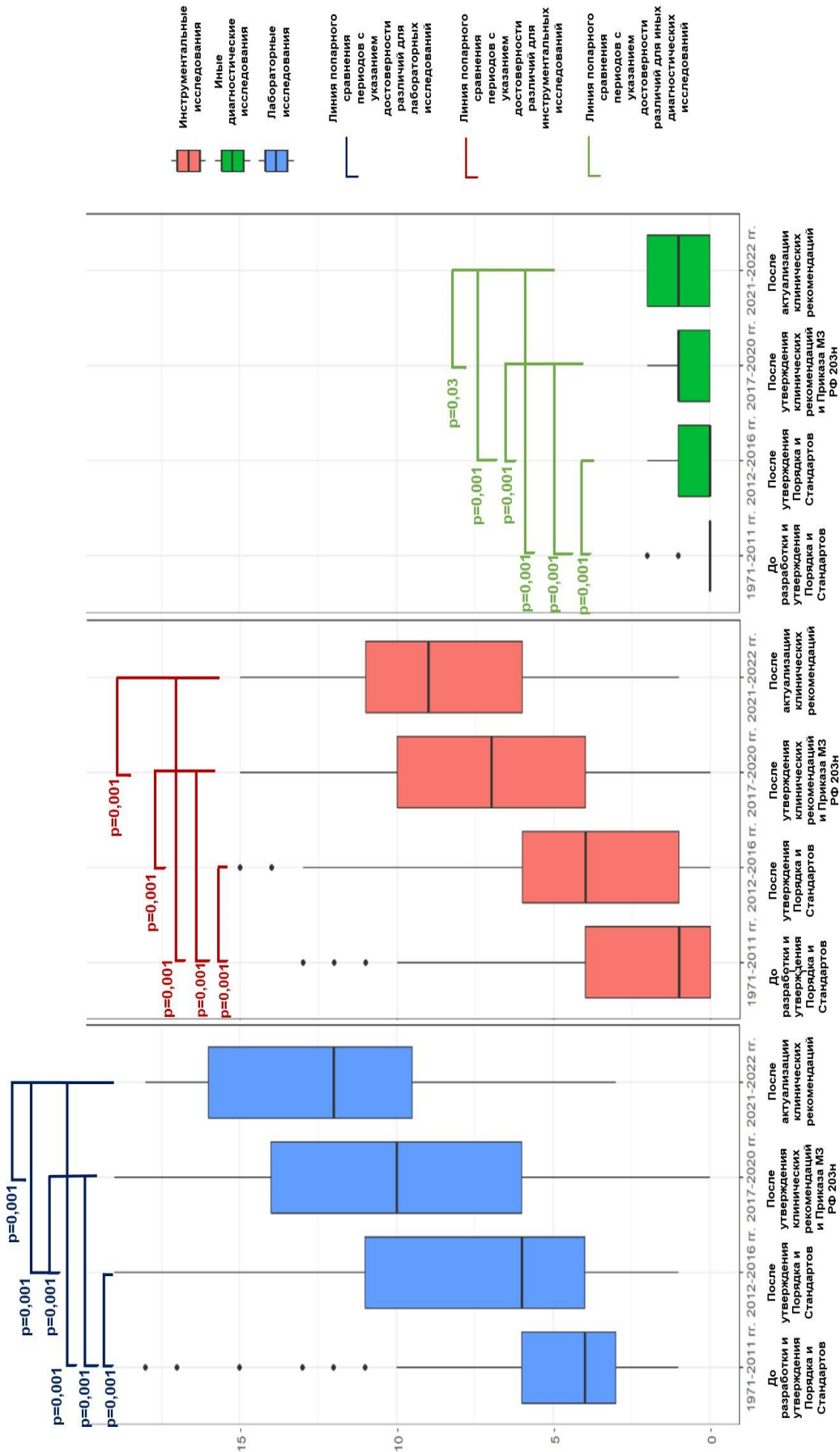


Рисунок 6. Динамика количества диагностических исследований на этапе ранней диагностики в расчете на 1 пациента, абс (%)
n=927

Таблица 9. Объем лабораторных исследований на этапе ранней диагностики сЮА в зависимости от вступления в силу нормативных документов, и клинических рекомендаций у пациентов, включенных исследование, по ФО РФ (n=927).

ФО	Число исследований, абс. (%)/ Должное число исследований абс, (%)								
	Годы								
	1971-2011 n=237		2012-2016 n=196		2017-2020 n=335		2021-2022 n=159		
Лабораторные исследования									
РФ	1036/4266 (24,2)		1445/3528 (41)		3396/6030 (56,3)		2103/2862 (73,5)		
p-value1	p-value2	-	-	-	0,001*	-	0,001*	-	0,001*
ПФО	245/1080 (22,7)		311/810 (38,4)		729/1116 (65,3)		563/702 (80,2)		
p-value1	p-value2	0,3	-	0,19	0,000*	0,01[#]	0,000*	0,002[#]	0,001*
УФО	112/360 (31,1)		137/306 (44,8)		340/486 (70)		358/432 (82,9)		
p-value1	p-value2	0,004[#]	-	0,2	0,000*	0,000[#]	0,000*	0,000[#]	0,001*
ДФО	19/126 (15)		44/126 (34,9)		216/324 (66,7)		114/126 (90,5)		
p-value1	p-value2	0,03[#]	-	0,26	0,001*	0,005[#]	0,000*	0,000[#]	0,000*
ЦФО	268/846 (31,7)		410/882 (43,9)		738/1530 (48,2)		487/720 (67,6)		
p-value1	p-value2	0,001[#]	-	0,06	0,001*	0,001[#]	0,43	0,002[#]	0,000*
СЗФО	84/540 (15,6)		161/378 (42,6)		320/594 (53,9)		96/162 (59,3)		
p-value1	p-value2	0,001*	-	0,57	0,000*	0,27	0,001[#]	0,001[#]	0,25
СибФО	146/576 (25,3)		123/342 (36)		316/630 (50,2)		144/216 (66,7)		
p-value1	p-value2	0,6	-	0,08	0,001*	0,03[#]	0,001*	0,04[#]	0,001*
Инструментальные исследования									
РФ	567/3081 (18,4)		798/2548 (31,3)		2176/4355 (59)		1307/2067 (63,2)		
p-value1	p-value2	-	-	-	0,001*	-	0,001*	-	0,001*
ДФО	4/91 (4,4)		20/91 (22)		119/234 (50,9)		76/91 (83,5)		
p-value1	p-value2	0,001[#]	-	0,07	0,001*	0,84	0,000*	0,000[#]	0,000*
ПФО	122/780 (15,6)		176/585 (30)		437/806 (54,2)		354/507 (69,8)		
p-value1	p-value2	0,05	-	0,58	0,000*	0,06	0,000*	0,006[#]	0,001*
СЗФО	42/390 (10,8)		90/273 (39)		202/429 (47)		52/117 (44,4)		
p-value1	p-value2	0,001*	-	0,04[#]	0,000*	0,04[#]	0,002*	0,000[#]	0,6
СибФО	79/416 (19)		63/247 (25,5)		193/455 (42,4)		81/156 (51,9)		
p-value1	p-value2	0,07	-	0,07	0,06	0,002[#]	0,001[#]	0,006[#]	0,05
СКФО	31/234 (13,2)		36/195 (18,5)		216/481 (44,9)		103/195 (52,8)		
p-value1	p-value2	0,04[#]	-	0,000[#]	0,17	0,04[#]	0,000*	0,005[#]	0,000*

* – 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.), $p < 0,05$;

– достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения в рамках 1 периода, $p < 0,05$

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: 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.

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 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.

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 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.).

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 № 140.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ботова М.С., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. и др. Особенности течения системного ювенильного идиопатического артрита среди пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию: результаты анализа Федерального Регистра Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(3): 25–36. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-25-36.
2. Ботова М.С., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю. и др. Соответствие клиническим рекомендациям объема диагностических исследований на этапе установления диагноза у пациентов с юношеским артритом с системным началом, включенных в Федеральный Регистр Министерства здравоохранения Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(6): 22–40. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-22-40.
3. Ботова М.С., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю. 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; 19(1): 36–48. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-7-20
4. Алексеева Е.И., Ботова М.С., Юрьева Д.А., Крачковская А.Ю. «Особенности течения юношеского артрита с системным началом у детей в городе Москве». Российский педиатрический журнал. 2023;26.S2. Приложение 2.
5. M. Botova, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya et al. AB0372. Biologic therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis according to the Federal Register of the Russian Federation. Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:1313.
6. M. Botova, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya et al. P304. Portrait of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis receiving biological therapy in the Russian Federation: Federal Register data. Proceedings of the 29th European Paediatric Rheumatology Congress (PReS 2021). Pediatric Rheumatology 2023, 21(Suppl 2).