

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Высшей школы развития
научно-образовательного потенциала ФГБОУ ВО
«МГУ им. Н.П. Огарёва», д.т.н., профессор.

П.В. Сенин

2024г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» о научно-практической ценности диссертации Ботовой Марии Сергеевны на тему «Эволюция диагностики юношеского артрита с системным началом у пациентов, включенных в Федеральный регистр», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮА) является самым редким, сложным по патогенезу, тяжелым по течению и неблагоприятным по прогнозу вариантом ювенильного артрита. Системный артрит характеризуется развитием жизнеугрожающих проявлений, которые приводят к функциональной и полиорганной недостаточности, задержке физического развития и инвалидизации пациента. Для подтверждения диагноза и исключения инфекционных, онко-гематологических, аутоиммунных, аутовоспалительных и других заболеваний дети с подозрением на сЮА должны быть госпитализированы в ревматологическое отделение многопрофильного стационара, в котором есть возможность проведения всего комплекса диагностических мероприятий, соответствующих клиническим рекомендациям. Однако в реальности путь пациента до подтверждения диагноза сЮА и назначения терапии может быть достаточно длительным, а диагностический поиск – слишком узким и не соответствующим клиническим рекомендациям. В мировой медицинской практике для мониторинга состояния пациентов с различными нозологиями разрабатываются и ведутся регистры, которые позволяют получать данные о реальном клиническом течении заболевания, оценивать безопасность применяемых медицинских технологий диагностики и лечения и повышать их эффективность в условиях реальной клинической практики.

Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации №1416 от 29.11.2018 г. все пациенты с установленным диагнозом юношеский артрит с системным началом 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).

Научные исследования в основном, касаются оценки эффективности и безопасности ГИБП, а так же анализа особенностей противоревматической терапии. Задачей данного исследования явилось оценить эволюцию подходов к диагностике сЮА у пациентов, включенных в Федеральный регистр, в зависимости от совершенствования нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов) и клинических рекомендаций, что безусловно, будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи детям с сЮА и снижению риска развития осложнений. Следовательно, проведенное Ботовой М.С. диссертационное исследование, представляется актуальным, и своевременным.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов доказано, что совершенствование нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядки, Стандарты), и клинических рекомендаций обеспечивает оптимизацию диагностики сЮА, который, как правило, дебютирует с симптомов, характерных не только для ювенильного артрита, но и для других заболеваний, что приводит к ошибкам диагностики, поздней госпитализации в профильные отделения и риску развития осложнений.

Установлено, что к особенностям юношеского артрита с системным началом у пациентов, включенных в Федеральный Регистр, относятся: дебют независимо от пола и возраста (у 50% – до 5 лет) в отсутствии триггерных факторов с преобладанием системных проявлений (лихорадка, сыпь, гепато-и/или спленомегалия, лимфаденопатии, серозита, анемии, нейтрофильного лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения концентрации СРБ и СОЭ); артрит в дебюте - у $\frac{3}{4}$ больных; развитие у 13% пациентов вторичного гемофагоцитарного синдрома с типичными лабораторными признаками (хотя трехрост-

ковая цитопения имела место только у 8,4% детей, а гипофибриногенемия - у 36,6%).

Ботовой М.С. выявлено, что в дебюте заболевания более трети пациентов обращались в учреждения первичного звена ЗО, половина была госпитализирована в непрофильные отделения, ошибочный диагноз этом этапе установлен всем пациентам, а в специализированном отделении – 14,2% (другое ревматическое заболевание). Впервые доказано, что вступление в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, 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 периода первичной диагностики сократилась в 2 раза: 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 соответственно, после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.).

Автором выявлено, что после актуализации нормативной базы в различных федеральных округах РФ значительно варьировали сроки верификации диагноза и длительность периода до госпитализации в федеральный/региональный центр от момента дебюта заболевания в сравнении со среднероссийскими показателями: в ЦФО эти сроки были значимо меньше – 1,2 и 1,1 мес. ($p=0,009$; $p=0,000$), а в СибФО – значимо больше - 11,2 и 13,1 мес. ($p=0,001$), соответственно.

Установлено, что частота ошибочных диагнозов в дебюте заболевания после актуализации клинических рекомендаций на амбулаторном этапе и в непрофильных отделениях не изменилась, 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.).

Доказано, что совершенствование нормативной базы обеспечило повышение качества диагностики сЮА: 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, ни в одном ФО объем диагностических исследований не достиг соответствия клиническим рекомендациям, при этом качество обследования достоверно различалось на территории РФ.

С целью повышения качества и сокращения сроков диагностики сЮА, обеспечения своевременного начала терапии, улучшения прогноза и повышения качества, доступности и преемственности медицинской помощи при сЮА, рекомендуется постоянная актуализация клинических рекомендаций и

дальнейшее совершенствование Федерального Регистра с учетом процессов информатизации здравоохранения, интеграция Регистра с другими подсистемами Единой государственной информационной системы здравоохранения (далее – ЕГИСЗ) и региональными информационными системами (далее – ГИС), дополнение его параметрами мониторинга в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 140, внедрение единой электронной Ботовой М.С. было доказано, что совершенствование нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядки, Стандарты), и клинических рекомендаций обеспечило эволюцию диагностики юношеского артрита с системным началом. медицинской карты (далее – ЭМК).

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.

Достоверность полученных результатов

Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнения, так как основана на значительном числе наблюдений (проанализированы 2002 пациента с установленным диагнозом «Юношеский артрит с системным началом», включенных в Федеральный Регистр), использовании адекватных методов исследования, признанных международным ревматологическим сообществом и современных методов статистической обработки. Для количественных признаков перед описанием данных проводилась проверка характера распределения значений переменных в группах сравнения с использованием критерия Шапиро–Уилкса. 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 $p < 0,05$.

Полученные в ходе выполнения работы выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и задачам, доказательны, логичны и обоснованы, вытекают из сути работы. Результаты исследования, детально проанализированы, структурированы, обобщены, и представлены в работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с литературными источниками.

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Ботовой Марии Сергеевны могут быть использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области детской ревматологии. Результаты работы могут быть опубликованы в виде методических рекомендаций для врачей и быть использованы при реализации программ ДПО по специальностям Педиатрия, Инфекционные болезни, Ревматология и Онкология. Необходимо дальнейшее непрерывное совершенствование Федерального Регистра пациентов с сЮА на фоне информатизации системы здравоохранения.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Ботовой М.С. нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующие вопросы:

1. По каким критериям проводилась диагностика вторичного гемфагоцитарного синдрома у детей с сЮА, включенных в регистр, и по каким следует его диагностировать, учитывая сходство диагностических критериев PRINTO (2015) и проявлений самого сЮА (лихорадка, повышение уровня печеночных ферментов, триглицеридов)?
2. Могло ли сходство клинико-лабораторной картины затруднить диагностику сЮА в период пандемии COVID-19 и какие критерии позволяли достаточно надежно дифференцировать сЮА от мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией?

Заключение

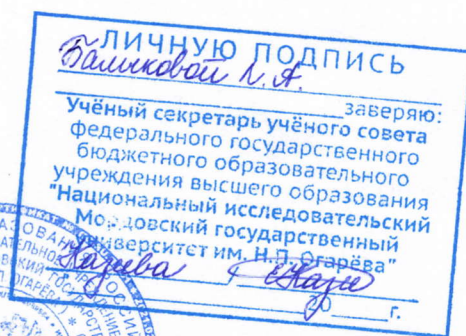
Диссертация Ботовой Марии Сергеевны «Эволюция диагностики юношеского артрита с системным началом у пациентов, включенных в Федеральный регистр», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под ру-

ководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрии научной задачи по осуществлению мониторинга и качества диагностики пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Диссертационная работа Ботовой М.С. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов полностью соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Ботова Мария Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Ботовой Марии Сергеевны обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», протокол № 5 от «17» сентября 2024 года.

Доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, профессор кафедры педиатрии, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»



Балыкова Лариса Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»)

«02» 05 2024 г.

430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Телефон: +7 (8342) 24-37-32

E-mail: mrsu@mrsu.ru