

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Багирова Гульнар Гадировна

**«ИНТЕРНЕТ ПОРТАЛ САМОКОНТРОЛЯ АКТИВНОСТИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ» В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
МЕТОДИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор
Якушин Сергей Степанович

РЯЗАНЬ – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1.	«ИНТЕРНЕТ ПОРТАЛ САМОКОНТРОЛЯ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ» В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (обзор литературы).....	11
1.1.	Ревматоидный артрит как актуальная медицинская проблема современной терапии и ревматологии.....	11
1.1.1.	Современная тактика ведения пациентов с ревматоидным артритом в амбулаторных условиях....	15
1.2.	Современная тактика ведения пациентов с ревматоидным артритом в амбулаторных условиях....	17
1.3.	Достижение ремиссии РА: проблемы и пути их решения.....	20
1.4.	Телемедицина и мобильное здравоохранение. Интерактивные методы контроля в медицине.....	25
1.5.	Качество жизни больных РА.....	32
ГЛАВА 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1.	Объект исследования.....	35
2.2.	Дизайн исследования.....	37
2.3.	Методы исследования.....	40
2.4.	Общеклиническое исследование.....	42
2.5.	Этические аспекты исследования.....	44
2.6.	Методы статистической обработки.....	44
ГЛАВА 3.	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1.	Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ревматоидным артритом.....	46
3.2.	Эффективность методики ведения больных ревматоидным артритом с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».....	49
3.3.	Медикаментозная терапия больных РА при использовании интернет портала.....	62
3.4.	Оценка безопасности ведения больных РА при помощи интернет портала.....	65
3.5.	Приверженность пациентов к медицинскому сопровождению в результате	

	использования методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».....	67
3.6.	Оценка качества жизни у больных РА в результате использования методики ведения данных пациентов с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».....	68
ГЛАВА 4.	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..	81
	ВЫВОДЫ.....	91
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	93
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Согласно статистическим отчетам Минздрава России за 2014 г. среди всех воспалительных заболеваний суставов наиболее распространенным является ревматоидный артрит. В 2013 году в РФ число больных РА составило 286 005 человек [7]. То есть, популяция больных с данной патологией является достаточно весомой.

По завершении Всемирной декады заболеваний костей и суставов в 2010 году были впервые опубликованы рекомендации по целевой терапии РА, так называемые (Treat-to-Target Recommendations – лечение до достижения цели), в 2014 г. эти рекомендации были обновлены [198]. Стратегия ведения больных РА, согласно данным рекомендациям, является на настоящий момент оптимальной и признается всеми национальными ассоциациями ревматологов, в том числе и российской. Согласно данной стратегии основной целью лечения является ремиссия или, как альтернатива, более низкая активность заболевания. Однако развитие стойкой ремиссии и сохранение трудоспособности при ревматоидном артрите отмечается чаще всего в 5–6% случаев, реже в 20-40% [24,97,155,169]. С учетом низкого достижения ремиссии при ревматоидном артрите, связанного как с организацией медицинской помощи больным РА, так и невысокой их комплаентностью, также с несовершенным развитием мобильного здравоохранения, перспективным является разработка новых подходов к организации мобильного взаимодействия врача и пациента.

Степень разработанности темы

В 2014 году была представлена новая версия рекомендаций по лечению РА, в которой выделялась активная роль пациенту в терапии своего заболевания. Согласно данным рекомендациям больной РА и доктор имеют равноправные полномочия в лечении данной патологии. Для достижения ремиссии и снижения

степени активности заболевания пациент должен быть заинтересован и активно участвовать в процессе терапии. Контроль над активностью заболевания становится главной задачей пациента, а не врача [30]. К сожалению, по различным данным литературы, большинство пациентов не в полной степени проинформированы о своей патологии, несмотря на высокое развитие информационных технологий [51]. Данное положение подтверждается в исследовании RAPSODIA, проведенное в 2014 году в Италии. Согласно данным исследования, 98% больных РА предоставили информацию о том, что их курирующий доктор апеллировал непонятными для них определениями, в связи с этим они не были осведомлены о состоянии своего здоровья. Также данное исследование выявило неудовлетворенность количеством полученной информации у больных РА, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, несмотря на 15-летний период лечения генно-инженерными биологическими препаратами [168].

Таким образом, можно сформулировать вывод, что процесс достижения ремиссии и снижения степени активности заболевания становится более эффективным при равноправном участии врача и пациента и при достаточной информированности о своем заболевании больного РА.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности методики ведения больных женщин РА посредством «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

Задачи исследования

1) Оценить эффективность методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

2) Оценить безопасность методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

3) Изучить приверженность пациентов к лечению в результате использования методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

4) Изучить качество жизни больных РА, ведение которых осуществляется при помощи «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

Научная новизна работы

Впервые:

– оценена эффективность методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита», что является инновационным как для пациентов с ревматоидным артритом, так и для врачей ревматологов;

– оценена безопасность методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита»;

– внедрена методика перманентной интерактивной взаимосвязи пациента и врача посредством личного кабинета Интернет портала, что позволило проводить экспресс-диагностику ухудшения заболевания;

– ускорилось достижение основной цели лечения РА (ремиссия или низкая активность заболевания) и замедление развития деструктивных изменений суставов по сравнению с ведением больных в реальной клинической практике.

Теоретическая значимость работы

Настоящее исследование способствует развитию представлений о типичном пациенте с диагнозом РА, ведение которых осуществляется при помощи интернет портала. Результаты работы демонстрируют особенности и преимущества данной методики ведения пациентов по сравнению с ведением больных РА в реальной практике. Данное исследование позволяет проводить быструю диагностику ухудшения течения РА благодаря созданию интерактивной взаимосвязи врача и пациента посредством личного кабинета интернет портала. Результаты проведенной работы показывают более быстрый

процесс достижения основной цели лечения РА и замедления развития необратимых изменений опорно-двигательного аппарата по сравнению с ведением больных в амбулаторно-поликлинических условиях.

Практическая значимость работы

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и безопасность ведения больных РА при помощи интернет портала самоконтроля активности РА, возможность раннего выявления ухудшения состояния здоровья пациентов с дальнейшей своевременной коррекцией терапии. Постоянный контроль и взаимосвязь с пациентом позволяют подбирать адекватные дозы базисных противовоспалительных препаратов, что ускоряет процесс достижения ремиссии или снижения степени активности заболевания. Демонстрируется более высокая приверженность пациентов к лечению по сравнению с больными РА, ведение которых осуществляется в реальной клинической практике. Результаты исследования свидетельствуют о повышении качества жизни пациентов с сохранением трудоспособности.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования базируется на изучении и глубоком анализе фактического материала и статистической обработке полученных результатов с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Полученные выводы и практические рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе исследования. В процессе работы подвергнуто анализу достаточное количество отечественных и зарубежных источников литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование интернет портала самоконтроля активности заболевания при ведении больных РА в достижении основной цели лечения статистически значимо эффективнее по сравнению с пациентами, ведение которых

осуществляется в реальной клинической практике: в короткие сроки у 63,4% пациентов основной исследуемой группы удалось добиться ремиссии, у 29,7% - снижения степени активности.

2. Благодаря налаженной интерактивной взаимосвязи врача и пациента своевременно была проведена диагностика обострения РА у 50,5% пациентов и коррекция терапия под контролем лабораторных исследований.

3. Ведение больных РА при помощи интернет портала позволило 100% пациентов выполнить программу мобильного взаимодействия с врачом и увеличить приверженность пациентов к терапии.

4. За 12-месячный период наблюдения и лечения в основной исследуемой группе наблюдается статистически достоверное повышение качества жизни, определяющегося оценкой данных, полученных при анализе опросников (HAQ и EQ-5D).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования были внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения России, в практику работы поликлиники государственного бюджетного учреждения Рязанской области "Областной клинический кардиологический диспансер», а также использованы при создании информационно-методического письма: ««Интернет портал самоконтроля активности заболевания» в оценке эффективности и безопасности методики ведения больных РА» - для Министерства здравоохранения Рязанской области, адресованного врачам терапевтам и ревматологам амбулаторно-поликлинического звена оказания медицинской помощи.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования были доложены на: VI научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2018); XXV

Российском Национальном конгрессе "Человек и лекарство": II съезд молодых терапевтов. Доклады, посвященные результатам собственных научных исследований (Москва, 2018) (1 место); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018» (Москва, 2018); VI Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018); 17th Congress of Internal Medicine (Wiesbaden (Германия), 2018); межкафедральном совещании кафедр госпитальной терапии, фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики, пропедевтики внутренних болезней.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 117 страницах печатного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 211 источников, из них 82 – отечественных и 129 – зарубежных. Работа проиллюстрирована 35 рисунками, 10 таблицами.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно анализированы современные литературные источники по исследуемой проблеме, при участии автора сформулирована тема исследования, определены его цели и задачи, разработаны методы его проведения. Будучи соавтором, принимала участие в разработке первичной и вторичной документации по исследованию: информированное согласие, электронные карты больного. Самостоятельно организовывала и принимала участие в сборе первичной информации по исследованию. Самостоятельно осуществляла осмотр пациентов раз в три месяца и внепланово при необходимости основной и контрольной групп, участвовала во внесении полученной информации в электронные карты больного на сайте интернет портала, проводила анализ данных, полученных от пациента, в личном кабинете врача; организовывала проведение рентгенографии кистей и стоп пациентов.

Самостоятельно проводила и участвовала в организации забора крови у пациентов для проведения анализа на определение СОЭ по методу Вестергрена.

ГЛАВА 1. «ИНТЕРНЕТ ПОРТАЛ САМОКОНТРОЛЯ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ» В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (обзор литературы)

1.1. Ревматоидный артрит как актуальная медицинская проблема современной терапии и ревматологии

Ревматоидный артрит – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [27]. РА по заболеваемости занимает ведущее положение среди воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Всего в 2013 г в РФ количество больных с РА составило 286 005 человек [211]. А в мире более 20 миллионов человек [7].

У высокого процента больных РА, не получающих адекватного лечения, очень часто развивается как временная, так и стойкая утрата трудоспособности.

Так, проведенное в 2010 году российское эпидемиологическое исследование RAISER показало, что среди 1500 пациентов РА у 68% больных имелись ограничения трудоспособности, а 2/3 из них оказались полностью нетрудоспособны.

В 83,4% случаев причинами утраты трудоспособности послужили рецидивирующее течение РА и недостаточная эффективность лечения.

Средний возраст больных РА, которые имели ограничение трудоспособности, составил $47,5 \pm 12,3$ лет, полная утрата трудоспособности отмечалась в возрасте $54,6 \pm 12,0$ года. Причем, 22,7% больных РА обращались за социальным пособием в связи с наличием материальных проблем [65].

Несколько позже И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова показали несколько меньшие, но, тем не менее, достаточно значительные показатели стойкой потери трудоспособности, установленные у 17,9% больных РА в РФ. Общее количество пациентов с III группой инвалидности, работающих со II группой и

больных, которые вынуждены были сменить работу в связи с РА, составило 18,1 % [24].

Результаты одного из российских исследований, оценивающего влияние заболевания на производительность труда, показывают, что 28,5% больных РА прекратили профессиональную деятельность из-за частых обострений, 13% перешли на щадящий трудовой режим в течение двух лет от начала заболевания, вследствие чего была утрачена половина объема производства [14]. Известно, что РА по распространенности и затратам на лечение превосходит другие ревматические заболевания. Установлено, что в среднем за год для лечения одного больного РА необходимо 15 637 евро [109,136]. В 2017 году в РФ на закупку ГИБП для терапии РА было затрачено 10 643,39 миллионов рублей, наиболее часто закупаемыми ГИБП были инфликсимаб – ИНФ (29%), адалимумаб – АДА (24%), РТМ (13%) и этанерцепт – ЭТЦ (12%) [22].

Очень часто к потере трудоспособности, инвалидизации и даже смертности пациентов приводит возникновение внесуставных проявлений РА, которые, по мнению европейских ученых, обнаруживаются у 50% пациентов. Чаще всего смерть от внесуставных проявлений возникает вследствие сердечно-сосудистых осложнений, заболеваний легких, злокачественных новообразований и другие [185]. РА приводит к увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний, и прежде всего атеросклероза, инфаркта миокарда, перикардита, аритмий и пороков сердца [103]. Уровень кардиоваскулярной летальности при РА на 60% выше, чем в общей популяции, что может быть связано с ранним развитием атеросклероза у таких больных [133,175]. Причем риск смерти от ССО повышается у пациентов женского пола на начальной и развернутой стадии РА [101,186,201].

Метаанализ проспективных исследований, включавших больных РА (n=92 000), свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности на 60%, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к его снижению [50, 200]. Наибольший абсолютный риск кардиоваскулярной смерти наблюдается у пожилых мужчин с РА, тогда как высокие значения

относительного риска характерны для молодых женщин [138,162]. В развитии ССО подчеркивается важная роль традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение) [104,166,197], однако, при их исключении возможность атеросклеротического поражения сосудов при РА остается высокой. Это дает основание предполагать, что ФР, обусловленные хроническим воспалением, вносят свой вклад в ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений [100,113,119,178].

У 80% пациентов с РА при исследовании биоптатов легких определяются изменения в легочной ткани [78]. Наиболее частыми из них являются плеврит, плевральный выпот, обнаруживающийся у 50% больных РА, и диффузные интерстициальные заболевания легких, выявляющиеся у 40% пациентов [93, 180,191]. Чаще всего поражение легких развивается у пожилых пациентов с РА: обычная интерстициальная пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония. Стоит обратить внимание на то, что ОИП имеет более тяжелый прогноз, чем НИП и, как правило, возникает у серопозитивных больных. Она связана с более тяжелым течением РА и увеличением числа смертности [171].

Таким больным, для увеличения эффективности терапии необходимо одновременное наблюдение ревматологом, пульмонологом и рентгенологом [110,153,208].

Достаточно часто встречающимся и тяжелым осложнением РА является миелопатия, которая связана с шейной нестабильностью, может привести к смертельному исходу. Как известно, воспалительный процесс активирует остеокласты и приводит к резорбции костей, тем самым обуславливает возникновение остеопороза [70, 73, 144]. Данное явление, согласно имеющейся информации, повышает риск развития остеопоретических переломов у 42% пациентов с РА, что в свою очередь приводит к инвалидизации и нередко к фатальным случаям. Причем, риск перелома позвонков выше по сравнению с другими костями в 2,42-7,74 раза [172,173,193]. Еще одним фактором риска остеопороза и остеопоретических переломов является прием ГКС. Так результаты российского исследования ГЛЮКОСТ продемонстрировали, что у

каждого пятого больного РА, применявшего ГКС, возникали остеопоретические переломы [4]. Таким пациентам необходимо остеопоретическое лечение и тщательное наблюдение ревматолога [196].

При длительном течении тяжелого РА, по мнению большинства ученых, у 1% больных развивается серьезное осложнение – синдром Фелти. Главной причиной смертности при данной патологии является рецидив локальной и системной инфекции, чаще кожной или легочной, являющиеся следствием длительной нейтропении [91,111,120,129,179,190]. Часто данное явление возникает у больных женского пола 55–65-летнего возраста, со средней продолжительностью РА 10–15 лет до появления нейтропении и спленомегалии [121,177]. В большинстве случаев СФ протекает бессимптомно, но с выраженной деструкцией суставов.

Согласно данным исследования, проводившегося в клинике Мейо в течение 5 лет, 35 больных РА из 100 не нуждались в терапии из-за отсутствия проявлений артрита [95,157,177,190]. Вследствие этого необходимо своевременное выявление СФ, так как отсутствие суставных симптомов РА может отвлечь внимание докторов от гематологических изменений.

Довольно часто РА приводит к повышению риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, обусловленного наличием воспаления и нарушения свертывания крови. Венозные тромбоэмболические осложнения при РА возникают вследствие образования факторов риска собственно из-за самого заболевания и проводимой терапии. В результате 30 – летнего исследования K.Liang et al. представили следующие результаты: у пациентов с РА поражение периферических вен наблюдалось в 7,6% случаев, артерий – 19,2% [69,132].

В 2001-2008 гг. в США было проведено исследование, в которое было включено 22 тысячи больных РА и 88 тысяч пациентов без РА сопоставимые по полу и возрасту. В результате было выявлено, что риск ВТЭО в 2 раза выше в группе пациентов с РА, по сравнению с пациентами без РА [69]. M. Schmidt et al. в результате проведенного исследования продемонстрировали, что риск

возникновения ВТЭО на фоне приема неселективных НПВП возрастает в 2,51 раза, на фоне селективных – 2,1 раза [63].

Впервые диагностированный РА требует госпитализации в специализированный стационар для уточнения диагноза и подбора базисной терапии. После выписки из стационара для больных РА должен создаваться индивидуальный план наблюдения и амбулаторного лечения.

1.1.1. Современная тактика ведения пациентов с ревматоидным артритом в амбулаторных условиях

Ревматоидный артрит представляет большую социально-экономическую проблему в связи с широким распространением среди всех ревматических заболеваний и высоким процентом потери трудоспособности.

В 2010 году были впервые опубликованы рекомендации по целевой терапии РА, (Treat-to-Target Recommendations – лечение до достижения цели), в 2016 году эти рекомендации были обновлены. Основной целью лечения согласно данным клиническим рекомендациям является ремиссия или, как альтернатива, более низкая активность заболевания [45,199]. Однако, ввиду многих причин данная цель труднодостижима. По результатам шведского исследования было выявлено, что лишь у 17,5 % больных РА (в основном у лиц мужского пола на начальном этапе заболевания с изначально низкой активностью) отмечалась стойкая ремиссия. Согласно данным 5-летнего исследования NOAR (Norfolk Arthritis Register), в которое было включено 886 больных РА, только 12% больных достигли стойкой ремиссии, в то время как 54% пациентов по-прежнему находились в состоянии высокой/умеренной степени активности [165].

По последним рекомендациям, показатели активности необходимо определять ревматологом ежемесячно при высокой/умеренной степени активности РА, при стабильной активности каждые 3-6 месяцев [45, 72, 165]. По приказу Минздрава от 12 ноября 2012 г. N 900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю

«ревматология»» ревматолог в амбулаторно – поликлинических условиях должен заниматься профилактикой, диагностикой, лечением, медицинской реабилитацией и диспансерным наблюдением больных с ревматоидным артритом, осуществлять экспертизу временной нетрудоспособности, проводить работу по организации выявления лиц с ранними стадиями ревматических заболеваний или с подозрением на их развитие [63].

Клиническое обследование больных РА включает осмотр и подсчет числа болезненных и припухших суставов, расчет длительности утренней скованности, интенсивности боли по ВАШ, оценке индекса активности DAS28 [19].

Лабораторное обследование предполагает проведение общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты), определение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), показателей функции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глутамилтрансфераза), креатинина, уровня электролитов в сыворотке (натрий, калий), общего белка с протеинограммой (альбумины, $\alpha 1$ - , $\alpha 2$ -, β -, γ - глобулины- для определения активности РА), общего анализа мочи, анализ кала на скрытую кровь, исследование маркеров вирусов гепатита В, С и ВИЧ, АЦЦП [23]. Также большое диагностическое значение в дифференциальной диагностике имеет исследование синовиальной жидкости.

Стандартным методом обследования больных РА является рентгенография кистей и стоп с захватом лучезапястных и голеностопных суставов ежегодно в течение первых 3 лет болезни. При раннем РА рекомендовано проведение УЗИ и МРТ суставов, так как на рентгенограмме изменения могут быть не заметны [63].

При выборе метода лечения и определения активности заболевания врачу необходимо учитывать имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания, его индивидуальные особенности, структурные изменения в суставах, ограничение функциональной активности и наличие у него побочных реакций на проводимую терапию. Доктор в амбулаторно-поликлинических условиях

должен контролировать лекарственную терапию пациента и при необходимости менять ее не реже 1 раза в 3 месяца, для поддержания ремиссии/низкой активности заболевания на протяжении всей продолжительности заболевания. Согласно последним рекомендациям врач должен активно привлекать пациента к лечению своего заболевания, совместно с больным определять цель лечения и тактику ведения для ее достижения.

Таким образом, как показывает практика, процесс достижения основной цели лечения тяжелый, требует усилий и от врача, и от пациента. В связи с недостатком врачей ревматологов в амбулаторно-поликлиническом звене и большим количеством пациентов с данной патологией очень трудно соблюдать все условия для достижения основной цели лечения. В связи с выше перечисленным, для оптимизации данного процесса необходимо создание новой техники ведения.

1.2. Современные методы самооценки активности РА

Как известно, основным проявлением РА является боль, которая, как правило, и является причиной посещения ревматолога больным [135,143,159]. Наиболее часто для оценки выраженности боли в практике используют визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Шкала Ваш – горизонтальная линия длиной 100 мм, где нулевая отметка соответствует отсутствию боли, конечная точка – максимальному уровню болевого синдрома, по мнению пациента. Больной РА, оценив интенсивность боли, пересекает шкалу в соответствующей точке [194]. С помощью данного инструмента оценивается не только болевой синдром, но и общее состояние здоровья пациента [3]. Также для самооценки пациентом болезненности суставов, общего состояния здоровья уже несколько лет используется показатель ООЗБ (ООАБ), который зависит от субъективных особенностей больного, уровня боли и степени функциональных нарушений, данный показатель хорошо коррелирует с количеством болезненных суставов [89].

Наиболее объективными признаками воспаления являются болезненность и припухлость суставов. Количественное определение данных показателей входит в систему основных способов определения активности заболевания. В настоящее время используется суставной счет, оценивающий 28 суставов, которые при РА подвергаются деструкции в первую очередь и хорошо доступны для самооценки [55].

В 1990-х годах впервые были проведены исследования по самостоятельному определению больными РА активности заболевания. Так, в 1981 году А.А. Крель и др. обучали пациентов «счету боли», а затем предоставил информацию по данному исследованию [52]. Позже N. Abraham et al. провели исследование, в которое было включено 32 больных РА, которых предварительно учили навыкам оценивать суставы на верхних и нижних конечностях. Данные проведенного исследования продемонстрировали хорошую корреляцию между количеством суставов, оцененных врачом и пациентами, то есть было доказано, что пациенты могут достоверно самостоятельно оценить активность заболевания [205].

Позже, в 1992 году J.H. Mason et al. создали опросник для оценки активности РА (The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR)), который имеет 6 разделов. В первых трех больной РА по 100 мм шкале (ВАШ) отвечает на вопросы о степени активности заболевания за последние 6 месяцев, сегодня и уровне боли на сегодняшний день. В следующих разделах опросника пациент предоставляет информацию о длительности скованности по утрам, состоянии его здоровья и уровне боли. Данные проведенного исследования свидетельствуют о достоверности оценки активности заболевания пациентом и врачом при помощи опросника RADAR [192].

Немного позже, G. Stucki et al. провели исследование, подобное выше описанному, по самооценке болезненных суставов по разработанному ими индексу RADAI. Данный индекс был создан на основе опросника RADAR, при этом был исключен 5 раздел, и использовалась числовая шкала для ответа на

вопросы. Врач оценивал активность заболевания (клинически и лабораторно), после чего просил пациентов показать воспаленные суставы на определенных манекенах. По результатам данного исследования можно проследить совпадение определения активности врачом, пациентом и данных лабораторного исследования. Авторы данного исследования сделали заключение: индекс RADAИ можно использовать для самооценки воспаленных суставов [83].

В начале XXI века E.H. Choy et al. попытались создать инструмент для самооценки активности РА – индекс PDAS. Он был разработан на основе формулы индекса DAS28, только дополнительно включал в себя опросники (HAQ), ноттингемский профиль здоровья (NHP), SF-36 и другие. Проведя исследование, авторы предоставили информацию, что данный индекс может надежно и достоверно использоваться в самооценке пациентами активности заболевания. Однако был отмечен тот факт, что число совпадений болезненных суставов, определенных врачом и пациентом, выше по сравнению с количеством припухших [112].

В 2013 году I. Janta et al. опубликовали результаты исследования по самооценке у больных РА в состоянии ремиссии и сравнили эти показатели с данными, полученными от доктора и ультразвукографией. Выяснилось, что индекс DAS28, оцененный пациентом, был выше данного показателя, оцененного врачом. Признаки синовита чаще выявлялись при ультразвуковом исследовании, чем при клиническом осмотре. Однако, авторы данной статьи, выявили достоверную корреляцию числа припухших суставов, оцененных врачом и при ультразвуковом обследовании [161].

Целесообразность использования пациентами методов самооценки активности РА доказана результатами COMEDRA, проведенного в 2015 году.

Больных РА, включенных в исследование, предварительно обучали по видео-презентации рассчитывать индекс DAS28-СОЭ. Пациенты оценивали состояние здоровья 1 раз в месяц и оповещали о них специально обученную медсестру, которая предоставляла информацию их лечащему врачу. По истечению 6 месяцев проводимого исследования 78% пациентов согласились

дальше продолжить наблюдение. Благодаря данным, регулярно сообщаемым пациентами, было проведено изменение лечения у 17,2% обученных больных, а у необученных – 10,9% [115].

В.М. Амирджанова и др. предложили индекс PAS (Patient Activity Scale) для самооценки активности РА в амбулаторной практике. Индекс включает в себя опросник оценки качества жизни (HAQ), оценку общего состояния пациента по ВАШ и оценку пациента боли по ВАШ. По данным проведенного ими исследования наблюдалась умеренная корреляция индекса PAS с индексом DAS28, активностью заболевания [1].

Позже, Е.В. Юровой, Е.В. Лыгиной, Г.Г. Багировой, С.С Якушиным в 2014 году была создана структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания, которая позволяет пациентам производить самооценку болезненных и припухших суставов. Исследование по оценке эффективности данной программы показало, что 68% больных могут правильно оценивать припухшие суставы, а 60% пациентов болезненные суставы [33].

Обобщая приведенные выше работы, можно считать, что использование больными РА методов самооценки активности заболевания является перспективным для дальнейшего изучения, так как облегчает взаимодействие врача и пациента и повышает эффективность лечения.

1.3. Достижение ремиссии РА: проблемы и пути их решения

Достижение полной или частичной ремиссии является возможным на современном этапе лечения, так как мы располагаем достаточным арсеналом базисных, в том числе ГИБП, назначение которых позиционируется на ранних сроках заболевания. Поменялся и мониторинг: необходим более жесткий контроль активности заболевания с акцентом на наиболее приемлемые в рутинной практике международные индексы активности заболевания. Согласно рекомендациям, показатели активности необходимо определять ревматологом

ежемесячно при высокой/умеренной степени активности РА, при стабильной активности каждые 3-6 месяцев [84].

К сожалению, в небольшом проценте случаев удается достичь ремиссии. Это связано со следующими причинами: со стороны пациента: затруднение визитов в больницу из-за ограничения двигательной активности; низкая комплаентность; низкая эффективность лекарственных препаратов из-за патогенетических особенностей течения заболевания; непереносимость лекарственных препаратов.

Со стороны врачей: недостаточно укомплектован штат врачей ревматологов (в РФ всего 1600 ревматологов, что в 2 раза меньше требуемого количества), в частности, в Рязанской области, в амбулаторно-поликлиническом звене, штат ревматологов укомплектован лишь на 57% (8/14) [23,25].

Большой успех в лечении РА достигнут благодаря разработке широкого спектра ГИБП [5, 75, 76]. Но, как показал опыт, улучшение результатов терапии РА зависит не только от введения в практику инновационных лекарственных препаратов, но и от изменения тактики фармакотерапии заболевания с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов, в первую очередь, МТ, который является «золотым» стандартом в лечении данного заболевания на протяжении многих лет [184,203].

В основу многих национальных ревматологических рекомендаций легла стратегия «лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [123,198], созданная группой экспертов антиревматической лиги (EULAR) [42,43,46, 86,117,118].

Основополагающие принципы рекомендаций ACR (2015) включают в себя следующие пункты: опора на клинические ситуации, распространенные в практике; лечение РА исключительно проводится ревматологами; лечение инициируется с назначения МТ; дозировки стандартных БПВП должны быть оптимальными для достижения ремиссии и использоваться в течение не менее 3 месяцев; необходимо учитывать стоимость лечения; обязательно оценивать активность заболевания, опираясь на международные валидизированные

индексы; при достижении ремиссии/снижения активности заболевания можно изменить тактику ведения, согласовав ее с пациентом [47].

Основным путем достижения ремиссии или низкой активности является медикаментозная терапия, которая включает в себя использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), простых анальгетиков, глюкокортикостероидов (ГКС), БПВП и средств таргетной терапии. У определенных групп больных при наличии соответствующих показаний применяются дополнительно методы немедикаментозной терапии [66, 80, 81].

Как известно, МТ является препаратом, который используется у пациентов РА на различной стадии и степени активности, при раннем РА и при других аутоиммунных заболеваниях [6,38,58,92,99,108,116,130, 137,139, 141,150, 158,160,174,182,189,204,207,209]. По данным, полученным австралийскими ревматологами, 75,4% больных используют МТ более 6 лет [140] и 53% – более 12 лет [147]. МТ доказал свою высокую эффективность, его легко дозировать и у него меньше, чем у остальных БПВП нежелательных побочных реакций при использовании на длительный срок [146]. Терапию РА нужно инициировать с дозы метотрексата 10 мг в неделю, постепенно повышая ее до 15–25 мг в неделю, учитывая поставленные цели и состояние здоровья пациента. Эффективность терапии МТ зависит от обоюдного сотрудничества пациента и доктора [26].

При неэффективности пероральной формы МТ или при возникновении нежелательных реакций, пациенту необходимо назначить подкожную форму МТ, прежде чем сменить препарат. Больным с высокой степенью активности РА предпочтительнее инициировать терапию парентеральной формой МТ [107,163,181]. Результаты российского исследования РЕМАРКА подтверждают предпочтительное использование парентеральной формы МТ для более быстрого достижения ремиссии у пациентов РА с высокой степенью активностью без использования комбинированной терапии [34, 35, 64]. Также была оценена безопасность ведения пациентов с использованием подкожной формы МТ: лишь у 5% больных возникли побочные реакции, в связи с этим

препарат пришлось отменить [8]. Большое число исследований показывает благоприятное действие от длительного приема МТ на прогноз заболевания: уменьшается число ССО и другие [102]. Все меньшему числу больных РА требуется оперативное лечение, увеличивается продолжительность жизни, реже возникают НР, поражение внутренних органов [39,94,145,148,149,176].

При низкой эффективности и безопасности терапии МТ целесообразно назначение комбинированной терапии МТ с другими БПВП (лефлуномидом, сульфасалазином и гидроксихлорохином), ГК или ГИБП [9, 72]. Многие исследования показали высокую эффективность использования ГК с МТ, еще в 1950 году американскими учеными P.S. Hench, E.C. Kendall, T. Reichstein была присвоена Нобелевская премия по медицине, отметившая высокий положительный эффект от применения данной комбинации [66]. Короткое использование низких доз ГК совместно с МТ увеличивает возможность добиться ремиссии и ускорить ее достижение, уменьшить стоимость лечения, за счет сохранения трудоспособности, отказа от ГИБП и оперативного лечения суставов [82].

Использование ГИБП показано в тех случаях, когда не удается добиться ремиссии в течение более 6 месяцев или при отсутствии эффекта в течение минимум 3 месяцев от использования максимальных доз МТ, в том числе и в составе комбинированной терапии с ГК или другими БПВП. Преимущество в терапии ГИБП отдается ФНО α , опыт их применения по сравнению с ГИБП других механизмов действия значительно шире [21, 156]. В тех случаях, когда в течение 6 месяцев на фоне терапии ГИБП и МТ, не получилось добиться ремиссии или наблюдается резистентность от комбинированной терапии, то следует назначить ГИБП с другим механизмом действия. В качестве терапии третьей линии показано использование перорального ГИБП - ингибитора Янускиназы (JAK) ТОФА, когда комбинированная терапия ГИБП и МТ неэффективна [40, 41, 54, 183].

У пациентов с ранним серонегативным РА после отмены ГКС при достижении ремиссии продолжительностью более 6 месяцев возможно

контролируемое снижение дозировки ГИБП при использовании адекватных доз МТ, в том числе подкожной формы [44, 67, 187]. В случаях возникновения обострения РА необходимо назначить тот же ГИБП в стандартной дозировке в комбинации с МТ.

В исследовании RESERVE, в котором приняли участие 834 пациента с РА, показано, что те больные РА, которые получали ГИБП в полной или сниженной дозе, чаще оставались в состоянии ремиссии или низкой активности заболевания, чем те, кому ГИБП был отменен после достижения низкой активности заболевания [48, 49, 142]. Практически аналогичные результаты прослежены в исследовании RETRO [169]. Сохранение ремиссии в течение длительного периода времени наблюдалось в группах, получавших терапию БПВП в стандартных или сниженных вдвое дозировках чаще, по сравнению с пациентами, которым была отменена поддерживающая терапия после достижения ремиссии полностью.

Как известно основным симптомом РА является боль, которая вызывает снижение качества жизни больных, ограничение физической деятельности и психологические проблемы. Несмотря на терапию адекватными дозами МТ и регулярного мониторинга состояния пациентов, боль может сохраняться.

В качестве основной симптоматической терапии применяются НПВП. В современных рекомендациях по лечению боли при воспалительных заболеваниях суставов наравне с НПВП предлагается назначение трициклических антидепрессантов, в частности у пациентов с коморбидными психическими расстройствами [56].

Таким образом, для достижения ремиссии, помимо адекватной терапии, необходим тщательный контроль за активностью заболевания: 1 раз в месяц при высокой степени активности, 1 раз в 3 месяца – при низкой; все решения по поводу терапии должны приниматься врачом совместно с пациентом, также требуется полностью укомплектовать штат врач ревматологов в России и обучать больного РА самостоятельной оценке активности заболевания.

1.4. Телемедицина и мобильное здравоохранение. Интерактивные методы контроля в медицине

Согласно данным литературы, около 7 миллионов людей в мире используют услуги телемедицины. К сожалению, их распределение по странам мира неравномерное: большинство людей, использующие данные услуги, находятся в США, Европе и Австралии. Такие страны как Россия, Африка намного отстают по данным позициям. Общеизвестный факт: медицинская помощь, оказанная в срок, имеет на практике большое значение. Благодаря дистанционному общению пациента и врача, первые могут получить необходимую помощь в удобное для них время.

Обращаясь к истории развития телемедицины, можно проследить, что еще в 1906 году Эйнтховеном впервые были отправлены данные электрокардиографии по телефонной линии. В 1922 г. впервые сотрудниками Готтенбургского университета были проведены дистанционные консультации моряков по радиосвязи, в 1935 году в Италии также появилась подобная система [29].

Первая телеконсультация пациента психиатрической клиники была осуществлена в 1959 году в США. Следующим шагом развития телемедицины является использование ее возможностей во время полета у первых космонавтов: Ю.А. Гагарина, Г.С. Титова, когда производилась передача с борта космического корабля данных электрокардиографии и физиологических параметров их организма. В 1965 году в Женеве была произведена операция на открытом сердце, над которой дистанционно с помощью интерактивных телесистем осуществлял контроль кардиохирург из США М.ДеБейки [77, 151]. В 1967 г. в клинике Массачусетса научились передавать с помощью телерадиосвязи изображения ЭКГ, звуки электростетоскопа и так далее.

Первой страной, которая ввела принципы телемедицины, является Норвегия. Так в 1995 году была создана и введена в практику услуга телеЭКГ, которая должна сократить время от начала первых проявлений ССЗ (инфаркта

миокарда и другие) до начала немедленной терапии. В Норвегии данной системой оснащены более 100 машин скорой помощи. Каждая такая машина оборудована системой, которая собирает и передает изображения ЭКГ на устройство приема в специализированных клиниках, где врач соответствующей квалификации анализирует данные и принимает немедленные решения. Данная услуга телемедицины способствовала сокращению времени между обращением пациента и временем инициации терапии, повысилась эффективность оказания медицинской помощи пациентам с ССЗ на 15-20%, качество медицинской помощи в машинах скорой помощи также перешла на более высокий уровень [20,105]. Система телеЭКГ повысила сотрудничество между врачами скорой помощи и общей практики, что позволило увеличить эффективность лечения [31,210].

Впервые, термин «телемедицина» ввел Mark в 1974 г. В уставе Международного общества телемедицины (International Society for Telemedicine, ISFT) термин «телемедицина» определяется как «использование электронных информационных и коммуникационных технологий в целях обеспечения и поддержания здравоохранения в случаях, когда участники находятся на расстоянии друг от друга».

Всемирной Организацией Здравоохранения в 1997 г. было введено более широкое понятие: «предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими информационно-коммуникационные технологии для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ» [210].

Эффективность телемедицины показана во многих клинических исследованиях. Доказано, что в 97% случаях заключения врачей, сделанных во время телеконсультации и амбулаторного приема, достоверно коррелируют [79, 195,202].

В Нью-Йорке было проведено клиническое исследование, в ходе которого удалось доказать эффективность телемедицинских услуг: улучшился контроль концентрации глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом, получавших неполную медицинскую помощь [105].

Положительные стороны услуг телемедицины отмечены в ряде клинических исследований Канады, Англии, Германии, Австралии: до 90% увеличилось количество пациентов, использующих самооценку состояния здоровья; уменьшилось число госпитализаций, как плановых, так и экстренных [15,37]; повысилась приверженность пациентов к лечению, качество их жизни, улучшился психологический статус. Отмечается снижение смертности на 20-25% у пациентов с сердечно-сосудистым риском, использующих услуги телемедицины; повышается качество медицинской помощи и удовлетворенность ей пациентами; повысилась информированность больных о своем заболевании, доступность медицинской помощи; увеличилась экономия средств, затраченных на здравоохранение [10, 13, 17]. Так, Американской ассоциацией было сэкономлено 11 % средств за счет интерактивных консультаций, возможности проходить реабилитационное лечение пациентами дистанционно, экономии времени врачей и уменьшения числа неявок больных.

Существует телемедицинская сеть, основанная в Соединенном королевстве в 1999 году, благотворительного фонда Суинфенов, которая призвана обеспечить взаимодействие медицинских работников из развивающихся стран с международной группой специалистов консультантов. Ее услугами пользуются более, чем в 60 странах. Связь осуществляется через веб-интерфейс при подключении к сети интернета. В единой электронной системе на доске объявления размещается обращение со всей необходимой информацией о клиническом случае, данные существующих исследований, к специалистам определенной области медицины с просьбой о консультации.

Системные операторы SCT отправляют обращение специалисту добровольцу, который осуществляет телеконсультацию. Эта система особенно полезна для пациентов, у которых нет возможности преодолевать большие

расстояния для получения медицинской помощи, а также для специалистов, находящихся в отдаленных районах и нуждающихся в советах более опытных специалистов [74].

По официальным данным в России на данный момент не хватает 30 тысяч врачей, штат врачей во многих больницах укомплектован лишь частично: на 50-60% в Астраханской и Сахалинской областях, а в Тульской области – только на 40%.

В 2017 году Госдумой РФ был утвержден Федеральный закон № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» [78]. Данный закон вступил в силу с 1 января 2018 года, в нем указывается на «возможность выписывать электронные рецепты для лекарств, содержащих наркотические и психотропные вещества; определение телемедицинских технологий; добровольное согласие на медицинскую помощь можно собирать в электронном виде по упрощенной схеме; пациент имеет право запрашивать и получать медицинские данные о себе; разрешены удаленные консультации: сбор информации, решение об очном визите, корректировка лечения, дистанционное наблюдение за больным с применением гаджетов».

Одним из важных направлений телемедицины является мобильное здравоохранение, в котором, как докторами, так и больными, используются мобильные приложения на смартфонах [134]. Они предоставляют общую информацию о заболевании и позволяют следить пациенту и врачу за активностью болезни [87,131].

Современный человек не представляет свою жизнь без гаджетов. Среди большого потока информации и дел людям приходится прибегать к помощи электронных устройств. Так, французская фармацевтическая компания создала мобильное приложение Control Tension, доступное для программ IOS и Android [57]. Пациент вносит данные измерения АД в электронный дневник, приложение при этом строит график динамики АД и передает информацию врачу по электронной почте, с целью ознакомления перед очным приемом или

коррекции терапии, если пациент находится не в регионе. Также, приложение оповещает пациента о своевременном приеме лекарственных препаратов или визите к врачу.

Применительно к теме нашей диссертационной работы, в 2015 году в ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой было создано мобильное приложение «ASpine» для больных спондилитом (АС). Используя данное приложение, пациент 1 раз в неделю должен был заполнять опросники BASDAI, BASFI и отправлять информацию врачу. Кроме того, больной АС внепланово мог связаться с доктором при ухудшении самочувствия. В функции данного приложения входит и контроль выполнения рекомендаций по лечебной физической культуре, приему лекарств и визиту пациента к доктору. При повышении степени активности заболевания приложение автоматически оповещает врача об ухудшении состояния пациента и необходимости очного осмотра. При оценке клинического применения данного приложения авторами были получены данные: средние значения индексов BASDAI ($3,3 \pm 1,7$ и $2,1 \pm 1,7$, $p > 0,5$) и BASFI ($1,6 \pm 1,3$ и $1,3 \pm 1,2$, $p > 0,5$) на момент включения и после 12 месяцев наблюдения статистически значимо не отличались, что позволило сделать выводы о возможности использования мобильного приложения для более эффективного контроля за активностью заболевания и облегчения взаимосвязи доктора и больного, позволяя связаться дистанционно в любое время, помогает поддерживать долгое время низкую активность или ремиссию [68].

В поисковой системе <http://myhealthapps.net/>, в которой собраны мобильные приложения для здоровья, на данный момент в мире представлено всего 3 интернет системы для пациентов с ревматоидным артритом, доступные на платформах Apple, Windows. Одним из таких приложений является APMAR. Оно представляет собой электронный дневник для больных с РА. Выполняет такие функции как, напоминание о времени приема лекарств, дате посещения клиник и своевременном выполнении лабораторных анализов. Предоставляет самую актуальную информацию и новости о РА. Помогает пациентам

осуществлять поиск контактных данных ревматологических учреждений. Данное приложение действует только на территории Италии.

Мобильная интернет система RheumaTask аналогично по функциям с вышеописанной интернет системой, но дополнительно позволяет пациентам оценивать свои функциональные способности по опросникам: «Funktionsfragebogen Hannover», FFbH, а также интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале, длительность утренней скованности, количество болезненных и припухших суставов. Приложение действует только на территории Канады.

ArthritisID - мобильное приложение для больных РА в США. Включает в себя информационную часть, в которой содержится информация о симптомах, диагностике, лечении и профилактике РА, а также информацию о дифференциальной диагностике с другими ревматическими заболеваниями. Больные РА могут обучиться лечебной физкультуре при данном заболевании, правильному питанию и образу жизни. Как и предыдущие два приложения, ArthritisID предусматривает заполнение опросников и включает в себя функцию электронного дневника, напоминающего о времени приема лекарственных препаратов и дате посещения лечебных учреждений.

В 2013 году во Франции, подобный созданному нами, был разработан французским обществом ревматологов (SFR) интернет портал для больных РА. Данная интернет система является анонимной и предполагает активный диалог пациент-врач посредством электронных технологий, но без использования персонифицированного подхода, длительного динамического наблюдения.

Однако, научных доказательств эффективности работы портала в доступной литературе не имеется.

Подобные Интернет приложения созданы и в России. Существует Единый Медицинский Портал – российский телемедицинский проект, который осуществляет разработку телемедицинской платформы и сервиса записи на прием к врачу. Система находит необходимую клинику, врача и совершает запись на прием. Выбор доктора производится после обработки всей доступной

информации о нем: отзывов, рейтингов, стажа работы, образования и другие. В приложении есть фильтр по стоимости и местоположению. Ко всему прочему, сайт единого медицинского портала содержит информацию о заболеваниях, профиле врачей, новостях медицины и прочее. В данном приложении пациент может получить телеконсультацию необходимых специалистов, возможность проведения консилиумов с участием ведущих докторов федеральных медицинских центров с применением защищенных каналов связи, соответствующих ФЗ-242 и требованиям ФСТЭК.

Яндекс. Здоровье – сервис, который помогает пациентам связаться с врачом без записи на прием и получить онлайн-консультацию. Связь с врачом осуществляется по видео или аудиосвязи или в чате. По просьбе больных доктора проводят интерпретацию данных лабораторного и инструментального методов обследования. В приложении консультируют разные специалисты: терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, гинекологи, дерматологи, урологи, аллергологи-иммунологи, неврологи, венерологи, косметологи и ветеринары. Доктора выходят на связь в течение нескольких минут в любое время суток. Консультации в приложении платные. Также пациенты могут получить психологическую помощь. Вдобавок данное приложение включает в себя информационный раздел, содержащий различные статьи о здоровье и заболеваниях. Приложение доступно на платформах Android и Apple.

Аналогичное двум предыдущим приложениям, существует сервис «Онлайн Доктор». В данной интернет системе пациент может получить квалифицированную медицинскую помощь 24 часа в сутки в любом городе России. В системе «Онлайн.доктор» не предусмотрено назначение рецептурных лекарственных препаратов. История онлайн-консультаций сохраняется в архиве, больной всегда может повторно ее просмотреть. Также, как и в Яндекс.Здоровье, имеется информационно-новостная часть с множеством научных статей о здоровье и национальных рекомендаций.

В 2015 году появился новый сервис Helfine Medical. Данный портал предлагает получить российским пациентам консультацию немецких врачей,

предварительно загрузив на сайт все необходимые данные лабораторных и инструментальных исследований. Ответ больные получают в течение 48 часов. Инициатива создания данного проекта исходила от немецких сотрудников здравоохранения.

Таким образом, представляется перспективным польза необходимость развития телемедицинских услуг и мобильного здравоохранения, особенно важно их внедрение в городах и населенных пунктах, где оказание медицинской помощи затруднено из-за территориальной удаленности, недостаточного числа квалифицированного персонала и оборудования.

Телемедицина в России требует дальнейшего ее развития, апробации и распространения на более широкие слои населения, так как услугами дистанционного медицинского наблюдения в большей части пользуется молодое поколение, владеющее навыками пользования интернет системой.

В частности, оценивая данные литературы по мобильному взаимодействию врача и пациента с РА, следует отметить, что это направление только начинает разрабатываться, результаты носят противоречивый характер и не разработаны подходы к дистанционной оценке постоянного контроля за состоянием здоровья пациента, длительного наблюдения и персонифицированного подхода к терапии.

1.5. Качество жизни больных РА

Ревматоидный артрит – хроническое заболевание опорно-двигательного аппарата, которое приводит к нарушению качества жизни пациентов с данной патологией. Качество жизни у данных больных включает в себя функциональный статус, психоэмоциональное состояние и социальную приспособленность [16, 59, 60]. Оценка качества жизни помогает врачу определить: вызывает ли заболевание ограничение функциональных возможностей пациента, трудоспособности, выявить психологический ответ на данные изменения.

Наиболее часто во всем мире для оценки качества жизни используются опросники HAQ, EQ-5D. Достаточно хорошо зарекомендовал себя опросник HAQ - первый инструмент, специально созданный в 1970-х годах J.F.Fries et al. для оценки функциональных способностей больных РА [125].

Во многих исследованиях доказана его валидность, надежность, чувствительность. Данный опросник включает в себя 20 вопросов, определяющих активность в повседневной жизни, которые распределены в 8 шкал. Дополнительно в анкету включены вопросы, определяющие пользуется ли пациент в повседневной жизни дополнительными приспособлениями или помощью других лиц и визуально-аналоговая шкала определения уровня боли за прошедшую неделю. Количество баллов от 0 до 1,0 определяют "минимальные" нарушения жизнедеятельности, от 1,1 до 2,0 – «умеренные», от 2,1 до 3,0 – «выраженные» [3]. В работе В.Н. Амирджановой и др., в которую было включено 86 человек, продемонстрировано, что опросник HAQ эффективный инструмент для оценки качества жизни больных РА и пользы проводимой терапии в клинической практике [12, 61, 62].

В 1987 году европейскими учеными был создан опросник для оценки качества жизни при любых заболеваниях Euro-QoL5D (EQ-5D). Опросник оценивает состояние здоровья пациентов на основе 5 составляющих: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль (дискомфорт), тревога. Данный опросник можно использовать не только для оценки качества жизни больных, но и для мониторинга эффективности проводимой терапии. EQ-5D-индекс принимает значения от 1 до 0, где 1 балл означает наилучшее качество жизни больных [96]. Надежность и валидность данного инструмента многократно была доказана в российских [24] и зарубежных исследованиях [2]. Так, Н.М. Савушкиной, В.Н. Амирджановой и другими в ходе проведенного исследования, в которое было включено 83 пациента, заполнявших анкету на 1 визите и через 12 месяцев, были продемонстрированы валидность и чувствительность данного индекса для оценки качества жизни и функционального состояния пациентов. Также была

продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями [11].

Таким образом, использование опросников врачами является перспективным в клинической практике. Информация, полученная в результате анкетирования, может быть использована и для изучения индивидуального качества жизни, и для выявления различий между группами пациентов, может помочь выявить недочеты в работе сотрудников здравоохранения и разработать мероприятия по улучшению качества оказания медицинской помощи в амбулаторном звене. Данные о качестве жизни пациентов до инициации терапии и после ее окончания обеспечивают стандартизацию оценки эффективности лечения.

Заключая данные приведенные в литературном обзоре следует отметить перспективность и активное развитие методов мобильного взаимодействия между пациентом и врачом, первые различные подходы к их изучению у больных РА, в связи с чем представляется актуальным изучение разработанной принципиально новой системы интернет-портала для оценки эффективности и безопасности ее использования при РА и в дальнейшем ее применение в широкой терапевтической амбулаторной практике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Исследование проводилось на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – РязГМУ) и базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы – Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» (далее – ОККД), а также муниципальной поликлинике ОККД совместно с научно-клиническим центром гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

В исследование последовательно включались пациенты, обратившиеся к терапевтам и/или ревматологам в ОККД и находившиеся на стационарном лечении в ГБУ РО ОККД и ГБУ РО ГКБ № 5 в марте - декабре 2017 года при наличии у них в амбулаторной карте/истории болезни установленного диагноза РА.

Критерии включения были следующие:

- наличие у больного, обратившегося в поликлинику, находившемся на стационарном лечении, в амбулаторной карте или истории болезни диагноза РА;

- возраст ≥ 18 лет;

- умение владеть и наличие ПК;

- постоянное проживание на территории города Рязани и Рязанской области;

- обучение самоконтролю пациентов по оригинальной методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания».

Критерии исключения:

– беременность и период лактации;
 – наличие в анамнезе ОНМК;
 – психические заболевания;
 – инфаркт миокарда;
 – отсутствие компьютера;
 – отсутствие навыков обучения по оригинальной методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания». Всего в исследование был включен 121 пациент.

Таблица 1 - Сравнение основных клинико-демографических показателей в выборке пациентов, входящих в контрольную группу с диагнозом РА, и пациентов основной исследуемой группы

Показатель	Пациенты основной группы (n=101)	Пациенты контрольной группы (n=20)	P
Возраст	55,97 (32; 78)	56,55 (32;72)	>0.05
1 степени активности, %	16,80%	0	>0.05
2 степени активности, %	73,25%	95%	>0.05
3 степени активности, %	7,92%	5%	>0.05
Средние дозировки метотрексата на момент включения	15 (10; 30)	10,8 (0; 20)	>0.05

Далее была сформирована контрольная группа (n=20) из пациентов, которые отказались участвовать в исследовании, в связи с отсутствием

персонального компьютера или отсутствием навыков владения им, лечение которых осуществлялось в реальной клинической практике. Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что группа пациентов $n=20$, была репрезентативна общей выборке пациентов с диагнозом РА по основным клинико-демографическим показателям.

2.2. Дизайн исследования

В 2015 году нами был создан «Интернет портал самоконтроля активности ревматоидного артрита», а в 2017 году было получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018611931. Структура интернет портала включает три раздела: 1) фото- и видеоматериалы с информацией о РА; 2) обучающие фото- и видеоматериалы по методике самооценки активности РА; 3) личный кабинет для пациента и врача.

Данный электронный ресурс предполагает персонифицированный подход к больному. В личном кабинете врача представлена электронная медицинская карта пациента (рисунок 1), содержащая клинико-демографические и лабораторно-инструментальные данные; информацию по лечению; данные опросников, которые заполняет как пациент, так и врач (рисунок 2).

Многие параметры представлены так же графически и отражена их динамика.

Предварительно больных обучают по методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания». Пациент проводит самооценку активности заболевания ежемесячно. Пациент в своем личном кабинете вносит на схему результаты по самооценке болезненных и припухших суставов, оценивает различные параметры по ВАШ, заполняет опросники HAQ, EQ-5D.



Рисунок 1 – Интерфейс личного кабинета врача. Электронная карта пациента

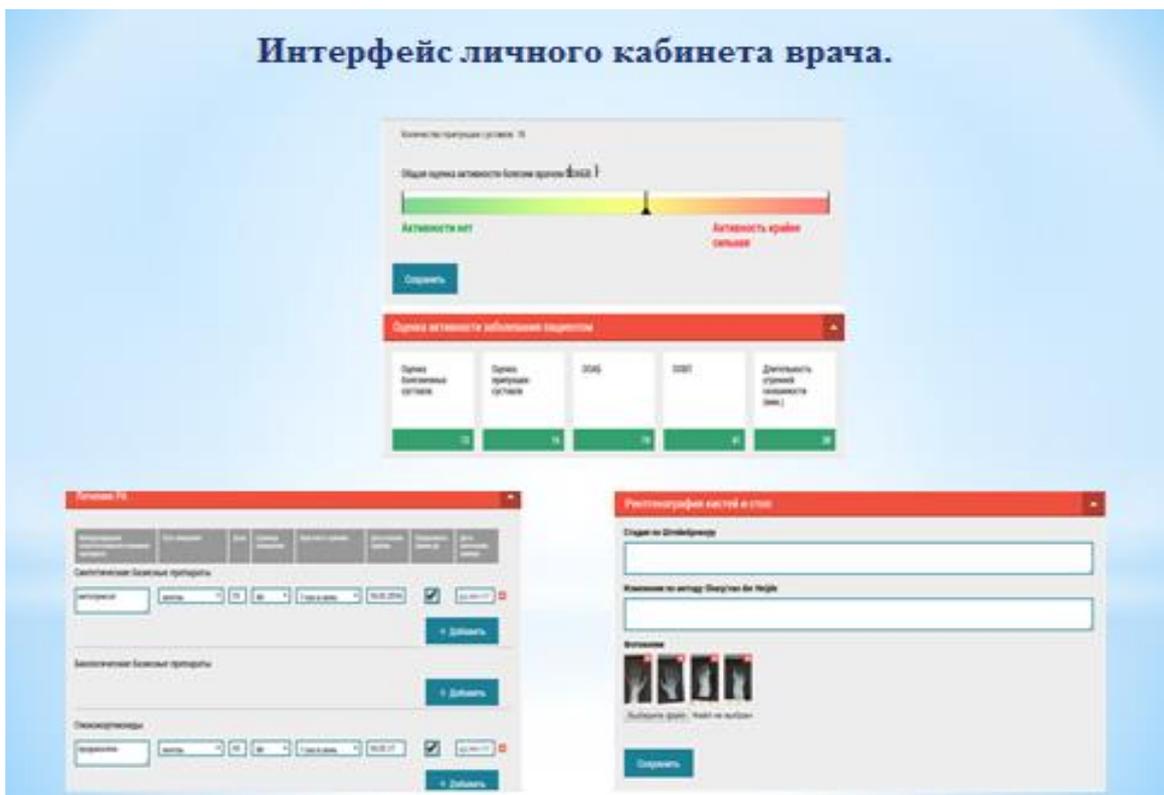


Рисунок 2 – Интерфейс личного кабинета врача. Динамика лечения и активности заболевания

Полученные от пациента данные посредством интернет портала передаются лечащему врачу дистанционным образом. Врач максимально быстро получает информацию о состоянии здоровья пациента в обработанном виде на свою электронную почту. При ухудшении течения заболевания и при отсутствии какой либо динамики, по мнению пациента, он приглашается в центр, где данная информация верифицируется врачом и при необходимости производится коррекция терапии. Если, по мнению пациента, наблюдается улучшение состояния, то он не приходит на визит к врачу, а продолжает проводимую терапию (рисунок 3).



Рисунок 3 – Алгоритм действий врача при ухудшении состояния пациента

При проведении исследования проводилась ежемесячная самооценка пациентом активности РА и внеплановая самооценка при ухудшении течения РА. Обязательная очная встреча с доктором в клинике и лабораторный контроль осуществлялись 1 раз в 3 месяца, а также при ухудшении состояния здоровья, по

мнению пациента. Исходно и через 12 месяцев наблюдения всем пациентам проводилась рентгенография кистей и стоп (рисунок 4).

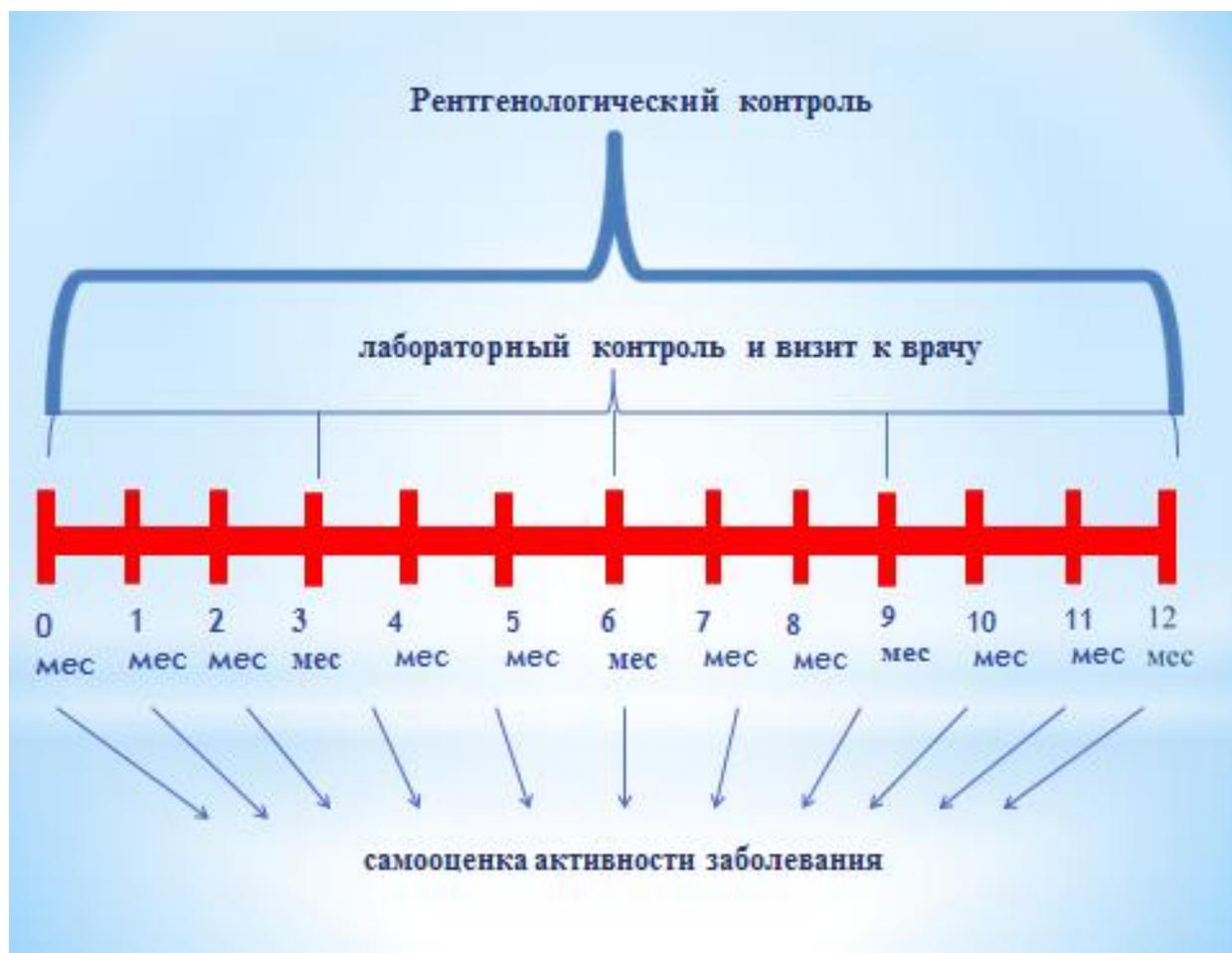


Рисунок 4 – Дизайн исследования

2.3. Методы исследования

На первом этапе данные пациентов (пол, возраст, основное заболевание и его осложнения, данные опросников HAQ, EQ-5D, уровня боли по ВАШ, результаты проведенных лабораторных и инструментальных обследований, назначенное лечение) были получены на исходном их визите в клинику посредством очного осмотра и обследования. Каждый приглашенный для участия в исследовании больной был полностью проинформирован в доступной для понимания форме (устной и письменной) о цели и характере исследования, после чего давал свое письменное согласие на участие в исследовании. Все требующиеся сведения вносились в специально разработанную в ходе

совместной работы с сотрудниками кафедры госпитальной терапии РязГМУ карту пациента, включенного в исследование, в личном кабинете врача интернет портала. После этого информация с электронной базы данных переносилась в таблицы программы Microsoft Excel.

На втором этапе исследования проводился углубленный анализ пациентов с диагнозом РА. Пациенты, отобранные на этом этапе исследования (n=101) (основная группа), приглашались в клинику 1 раз в 3 месяца и внепланово при ухудшении состояния или отсутствия положительной динамики, по их мнению. Им проводились клинический осмотр, лабораторное исследование и анкетирование по опросникам НАQ, EQ-5D. Все данные доктор вносил в электронную карту пациента на сайте интернет портала. Ежемесячно пациенты основной группы в своем личном кабинете отмечали на схеме ЧПС, ЧБС, уровень боли по ВАШ в миллиметрах и заполняли опросники. Вся информация отправлялась врачу, которую он дистанционно оценивал и принимал необходимые решения. Данные переносились из электронной базы данных в таблицы программы Microsoft Excel. Пациенты контрольной группы (n=20) приглашались в клинику через 12 месяцев, где им также проводились клинический осмотр, лабораторное исследование и анкетирование по опросникам НАQ, EQ-5D, после чего полученные данные переносились в таблицы программы Microsoft Excel.

На третьем этапе исследования проводилась оценка активности заболевания пациентов на момент включения и через 12 месяцев наблюдения и лечения в основной исследуемой группе. Также проводилась оценка активности РА в контрольной группе, лечение которых осуществлялось в реальной клинической практике. Затем осуществлялось сравнение средних показателей активности РА через 12 месяцев после включения в исследование основной и контрольной групп.

2.4. Общеклиническое исследование

Всем пациентам, включенным в исследование, на протяжении года проводилось следующее обследование: клинический осмотр больного, антропометрия, обучение врачом больных РА основной группы по оригинальной методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания», 2 раза в год рентгенография кистей и стоп с использованием рентгеновского аппарата АМИКО, 1 раз в 3 месяца и при необходимости подсчет числа болезненных и припухших суставов врачом и пациентом, определение продолжительности утренней скованности, анкетирование (шкалы HAQ, EQ-5D – 1 раз в 3 месяца, тест Мориски-Грина 1 раз в год), лабораторные анализы (СОЭ, СРБ, АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, альбумин, клинический анализ крови) при помощи биохимического автоматического анализатора Сапфир 400 и гематологического анализатора Coa Data 2001 Helena.

Рост и вес измерялись на откалиброванном оборудовании по стандартной методике. При этом пациент был в легкой одежде без обуви.

Для всех пациентов осуществлялся расчет индекс массы тела по формуле вес/рост^2 (кг/м²).

Оценка активности заболевания пациентов основной исследуемой группы производилась при помощи международных индексов степеней активности DAS28, CDAI, CDAI home, которые наиболее часто используются в рутинной практике. Индекс DAS28 рассчитывается по формуле: $\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ООЗБ}$. Высокой активности соответствуют значения $\text{DAS28} > 5,1$, умеренной - диапазон DAS28 от 3,2 до 5,1, низкой – $\text{DAS28} < 3,2$, ремиссии – $\text{DAS28} < 2,6$ [124].

Индекс CDAI рассчитывается по формуле $\text{CDAI} = \text{ООАВ} + \text{ООАБ} + \text{ЧПС} + \text{ЧБС}$. Значение $\text{CDAI} > 22$ соответствует высокой степени активности, умеренной – диапазон CDAI от 10 до 2,8, $\text{CDAI} < 2,8$ – ремиссии [85].

Индекс степени активности CDAI home был разработан нами для самооценки пациентами активности заболевания и рассчитывается по следующей формуле: $CDAI\ home = ЧПС + ЧБС + 2\ ООАБ$. Значения степеней активности соответствуют показателям индекса CDAI.

Оценка активности заболевания пациентов контрольной группы производилась только при помощи индекса DAS28.

Таким образом, первичными конечными точками являются ремиссия и снижение степени активности по индексу DAS28.

Оценка качества жизни исследуемых производилась при помощи общего опросника EQ-5D и специального опросника HAQ. Количество баллов при прохождении опросников HAQ от 0 до 0,5 свидетельствуют об отсутствии нарушений, от 0,5 до 1,0 баллов – о наличии минимальных нарушений, от 1,0 до 2,0 баллов – о наличии умеренных нарушений и число баллов от 2,0 до 3,0 указывают на наличие у больных выраженных функциональных нарушений.

Оценивая эффективность терапии по индексу, рассчитывают разницу показателей HAQ ($\Delta\ HAQ$) до и после терапии.

Таким образом, $\Delta\ HAQ < 0,22$ свидетельствует об отсутствии эффекта от лечения, $0,22 \leq \Delta\ HAQ \leq 0,36$ указывает на минимальный эффект, $0,36 < \Delta\ HAQ < 0,80$ – удовлетворительный эффект, $\Delta\ HAQ \geq 0,80$ баллов демонстрирует наличие выраженного эффекта от терапии.

Показатели индекса EQ-5D могут принимать значения от 0 до 1 баллов, где 1 балл, означает наилучшее качество жизни пациентов. Оценивая эффективность терапии, по индексу EQ-5D рассчитывают разницу показателей EQ-5D ($\Delta\ EQ-5D$) до и после терапии.

Таким образом, $EQ-5D < 0,10$ свидетельствует об отсутствии эффекта от лечения, $0,10 \leq \Delta\ EQ-5D \leq 0,24$ указывает на минимальный эффект, $0,24 < \Delta\ EQ-5D < 0,31$ – удовлетворительный эффект, $\Delta\ EQ-5D \geq 0,31$ баллов демонстрирует наличие выраженного эффекта от терапии.

2.5. Этические аспекты исследования

Исследование проводилось в соответствии со стандартами «Надлежащей клинической практики», «Надлежащей эпидемиологической практики», «Надлежащей практики регистров пациентов» [36,122,128].

На первом этапе исследования все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Обусловлено это тем, что в ходе проведения исследования уже на исходном визите пациентам выполнялись процедуры и вмешательства, для которых в нормальных условиях (вне рамок исследования) требуется письменное согласие, возможный риск от медицинского вмешательства (доступ к конфиденциальной информации) был сведен к минимуму.

Соблюдения этических норм и прав человека без подписания информированного согласия осуществлялось на основании современных регламентирующих документов [28,32].

На втором этапе исследования проводилось анкетирование отобранных пациентов и дополнительно лабораторно-инструментальное обследование. Перед проведением всех процедур проводилось подписание информированного согласия. Форма информированного согласия была одобрена Локальным этическим комитетом РязГМУ.

2.6. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2010, StatsoftStatistica10.0. Использовались методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартные отклонения средних ($M \pm \delta$) при нормальном распределении признаков; медиан с межквартильным интервалом $Me (Q_{25}; Q_{75})$ при распределениях, отличающихся от нормальных.

Рассчитывался Т-критерий Вилкоксона для сопоставления показателей, измеренных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых. Он позволяет установить не только направленность изменений, но и их

выраженность, то есть способен определить, является ли сдвиг показателей в одном направлении более интенсивным, чем в другом.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками, в данном случае показателей активности контрольной и исследуемой групп, был использован критерий Манна-Уитни. Выявление взаимосвязей изучаемых признаков осуществлялось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Во всех случаях статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ревматоидным артритом

В исследование в основную группу был включен 101 пациент, в контрольную – 20 больных РА. Все – лица женского пола. Медиана возраста основной группы с интерквартильным размахом составила 57,0 (50,0; 61,0).

Медиана возраста контрольной группы с интерквартильным размахом составила 57,5 (50,0; 63,0). Распределение пациентов основной группы по возрастным категориям представлено на рисунке 5. Большую часть составили больные среднего возраста. Среди всех больных основной группы, включенных в исследование, 6 (5,9%) больных РА составляли лица в возрасте от 32 до 44 лет, 63 (62,4%) исследуемых составляли лица в возрасте от 45 до 59 лет; 32 (31,7%) пациентов – лица в возрасте более 60 лет.

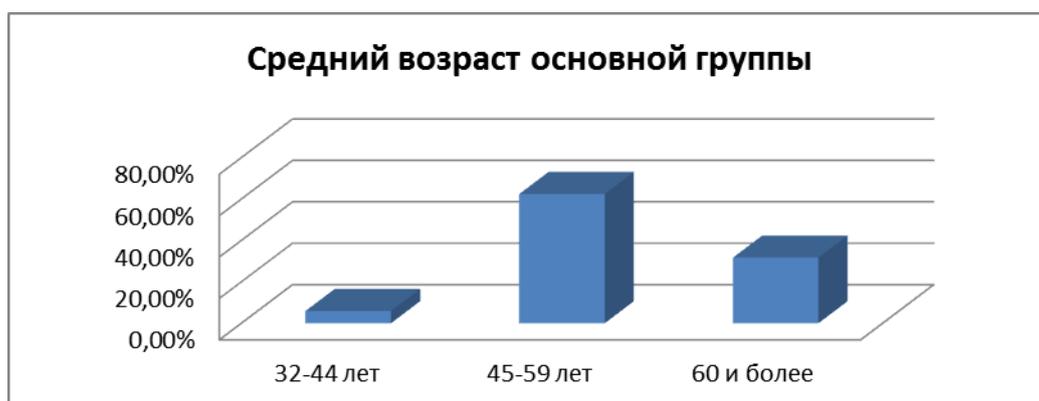


Рисунок 5 – Распределение пациентов основной группы по возрастным категориям

Среди всех больных контрольной группы 1 (5%) больной РА был в возрасте от 32 до 44 лет, 12 (60%) исследуемых составляли лица в возрасте от 45 до 59 лет; 7 (35%) пациентов - лица в возрасте более 60 лет (рисунок 6).

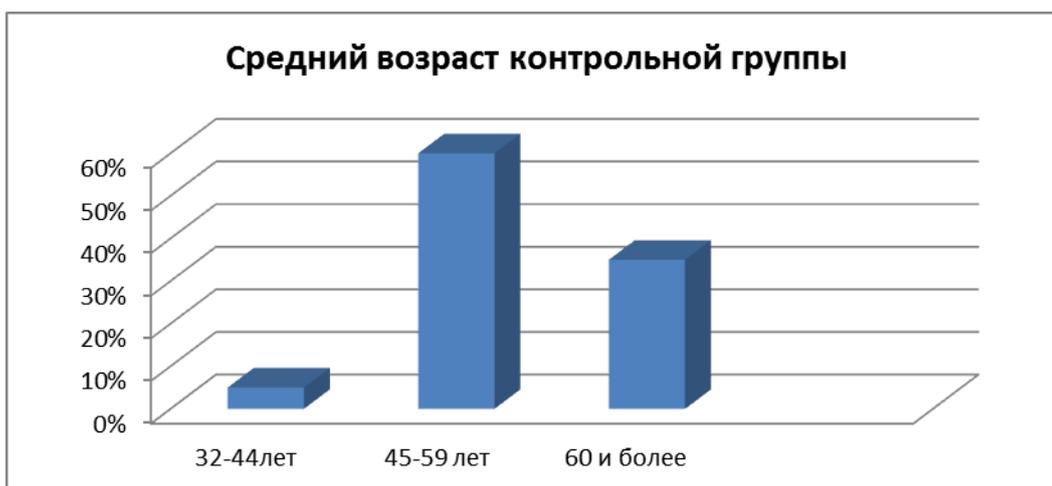


Рисунок 6 – Распределение пациентов контрольной группы по возрастным категориям

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Параметр	Группа	
	основная	контрольная
средний возраст, годы	57,0 (50,0; 61,0)	57,5 (50,0; 63,0)
Клиническая стадия, абс. (% от числа больных)		
ранняя	11 (10,9%)	2 (10%)
развернутая	40 (39,6%)	6 (30%)
поздняя	50 (49,5%)	12 (60%)
Длительность РА, годы	4,7 (1;12)	4,2 (1;11)
Серопозитивные по РФ, абс. (% от числа больных)	52 (51,5%)	9 (45%)
Серопозитивные по АЦЦП, абс. (% от числа больных)	37 (36,6%)	8 (40%)
Рентгенол. абс. (% от числа больных)		
I	16 (15,8%)	2 (10%)
II	44 (43,6%)	8 (40%)
III	30 (29,7%)	9 (45%)
IV	11 (10,9%)	1 (5%)
ФК абс. (% от числа больных)		
I	61 (60,4%)	11 (55%)
II	29 (28,7%)	6 (30%)
III	11 (10,9%)	3 (15%)
Счет эрозий по Шарпу, среднее число баллов	4	3
Общий суставной счет по Шарпу, среднее число баллов	42	41
Сопутствующие заболевания		
гипертоническая болезнь, абс. (% от числа больных)	27 (26,7%)	5 (25,0%)
ишемическая болезнь сердца, абс. (% от числа больных)	5 (4,95%)	1 (5,00%)
хронический гастрит, абс. (% от числа больных)	14 (13,9%)	3 (15,0%)
хронический холецистит, абс. (% от числа больных)	11 (10,9%)	2 (10,0%)
ХОБЛ, абс. (% от числа больных)	4 (3,96%)	1 (5,00%)
хронический пиелонефрит, абс. (% от числа больных)	5 (4,95%)	1 (5,00%)

В таблице 2 представлена информация о клинико-демографической характеристике пациентов обеих исследуемых групп. Большая часть пациентов основной группы: 50 (49,5%) имели позднюю клиническую стадию (длительность РА составляет более 2 лет), 40 (39,6%) – развернутую (длительность заболевания от 1 до 2 лет), 11 (10,9%) – раннюю клиническую стадию (продолжительность РА в течение от 6 месяцев до 1 года). Среди пациентов контрольной группы 12 (60%) имели позднюю клиническую стадию, 6 (30%) больных РА – развернутую клиническую стадию, 2 (10%) пациента – раннюю стадии РА.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по наличию сопутствующих заболеваний статистически значимо не отличалось друг от друга ($p > 0,05$) и представлено в таблице 2.

Большая часть пациентов основной группы РА была серопозитивна по РФ - 52 (51,50%) и серонегативна по АЦЦП - 64 (63,45%). Основную часть контрольной группы составляли серонегативные по РФ и АЦЦП пациенты соответственно: 11 (55%) и 12 (60%) (таблица 2).

В результате проведенного обследования больных были установлены следующие рентгенологические стадии РА: 16 (15,8%) имели 1 рентгенологическую стадию, 44 (43,6%) пациента – 2 рентгенологическую стадию, 30 (29,7%) - 3 стадию, 11 (10,9%) – 4 рентгенологическую стадию, сопровождающуюся анкилозом. Близкое распределение пациентов по Rg стадии прослеживается в контрольной группе: 2 (10%) – 1 рентгенологическую стадию, 8 (40%) – 2 рентгенологическую стадию, 9 (45%) больных РА составляют 3 рентгенологическую стадию, 1 (5%) – 4 рентгенологическую стадию (таблица 2). Также оценка рентгенологических снимков производилась по методу Шарпа, в результате были получены следующие данные: счет эрозий (медиана) в основной и контрольной группе соответственно составил 4 (0; 66) и 3 (0; 56) балла; общий суставной счет (медиана) соответственно составил 42 (4;186) и 41 (4;182) балла, то есть группы являлись статистически сопоставимы ($p > 0,05$) (таблица 2).

Распределение пациентов основной группы РА по ФК было следующим: I ФК имели 61 (60,4%) пациент, II ФК – 29 (28,7%) больных РА, III ФК – 11 (10,9%) исследуемых. Распределение пациентов контрольной группы по ФК статистически значимо не отличается от основной группы и было следующим: I ФК – 11(55%) пациентов, II ФК – 6 (30%), III ФК – 3 (15%) больных РА (таблица 2).

Состав пациентов основной и контрольной групп по системным проявлениям статистически значимо не отличался и был следующим: ревматоидные узелки имели соответственно 15 (15%) и 2 (10%) больных, нейропатия наблюдалась соответственно у 7 (7%) и 1 (5%) пациентов, синдром шегрена – у 3 (3%) и 1 (5%) исследуемых, склерит – у 1 (1%) и 1 (5%) больных РА.

Таким образом, пациенты основной и контрольной группы были статистически сопоставимы по возрасту и основным клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям.

3.2. Эффективность методики ведения больных ревматоидным артритом с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита»

В течение 12 месяцев все пациенты РА основной группы выполнили программу наблюдения интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита. При этом получены следующие результаты.

Распределение пациентов основной группы по степеням активности по DAS28 на момент включения в исследование было следующим: ремиссия – n=0, 1 степень активности – 17 (16,8%), 2 степень активности – 76 (73,3%), 3 степень активности – 8 (7,9%) больных РА (рисунок 7). Распределение пациентов контрольной группы по степеням активности по индексу DAS28 статистически значимо не отличалось от основной группы и было следующим (U-критерий Мана Уитни=8,4, $p<0,05$): ремиссия – 0, 1 степень активности – 3 (15%), 2

степень активности – 16 (80%) больных, 3 степень активности – 1 (5%) (рисунок 8).

Через 12 месяцев отмечается положительная динамика в снижении степени активности заболевания пациентов основной группы: ремиссия – 64 (63,4%), 1 степень активности – 26 (25,7%), 2 степень активности – 11 (10,9%), 3 степень активности – 0 больных РА (рисунок 9).

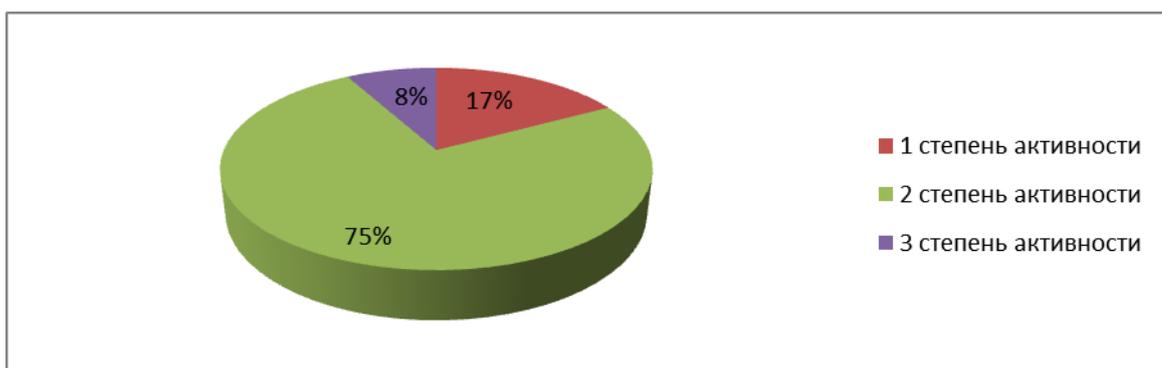


Рисунок 7 – DAS28 основной группы на момент включения в исследование

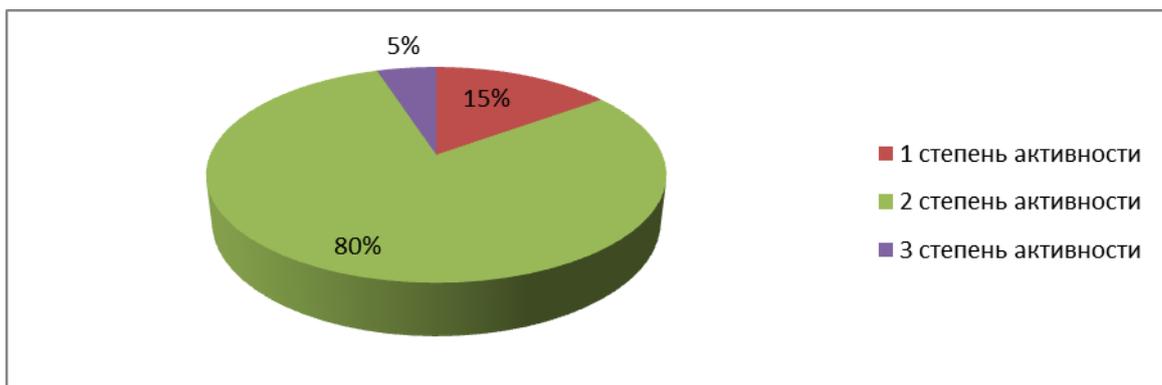


Рисунок 8 – DAS28 контрольной группы на момент включения в исследование

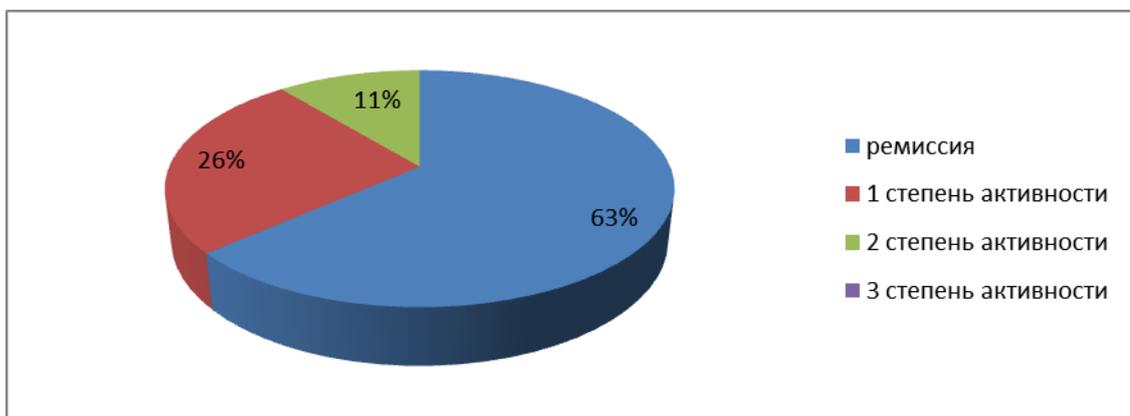


Рисунок 9 – DAS28 основной группы через 12 месяцев исследования

В контрольной группе такая положительная динамика не прослеживается: через 12 месяцев исследования ремиссии достигли лишь 1 (5%) исследуемых, 1 степени активности – 5 (25%), 2 степени активности – 14 (70%), 3 степени активности – 0 больных РА (рисунок 10), т.е., уменьшение активности воспалительного процесса по сравнению с основной группой было значительно меньшим ($p < 0,05$).

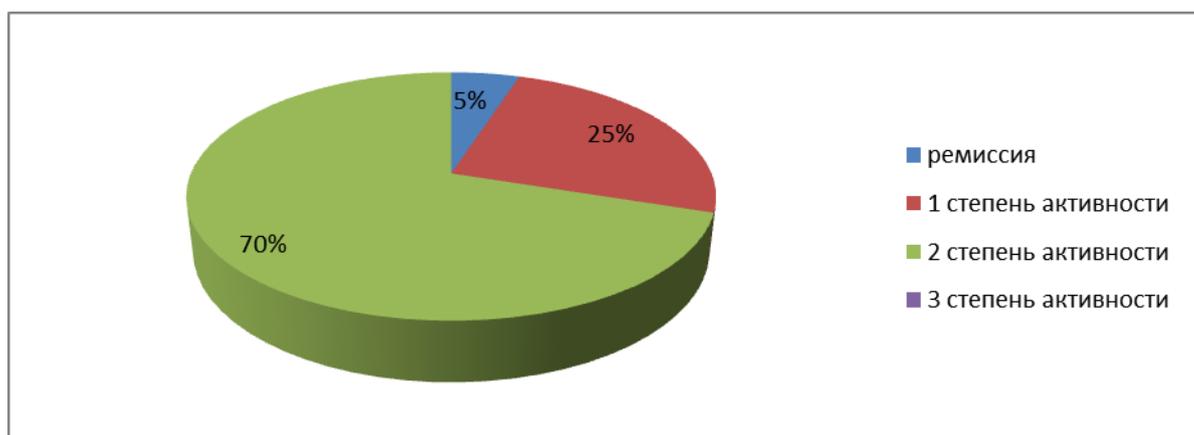


Рисунок 10 – DAS28 контрольной группы через 12 месяцев исследования
Сравнительная характеристика средних значений индекса DAS28 основной и контрольной групп на момент включения и через 12 месяцев исследования представлена в таблице 3, 4, 5.

Таблица 3 – Динамика среднего значения индекса DAS 28 основной группы

	Среднее значение DAS 28 на момент включения	Среднее значение DAS 28 после 12 месяцев наблюдения
Основная группа	4,06 (2,60; 5,78)	2,10 (0,56; 4,37)

Достоверный Т-критерий Вилкоксона = 9,55 ($p < 0,05$), он использовался для сравнения значимости отличий индекса DAS28 основной группы на момент включения и через 12 месяцев после исследования.

Таблица 4 – Динамика среднего значения индекса DAS 28 контрольной группы

	Среднее значение DAS 28 на момент включения	Среднее значение DAS 28 после 12 месяцев наблюдения
Контрольная группа	4,17 (3,30; 5,20)	3,70 (2,39; 4,80)

T-критерий Вилкоксона = 8 ($p > 0,05$), использовался для сравнения значимости отличий индекса DAS28 контрольной группы на момент включения и через 12 месяцев после исследования.

Таблица 5 – Среднее значение индекса DAS 28 после 12 месяцев исследования основной и контрольной группы

	Основная группа	Контрольная группа
Среднее значение DAS 28 после 12 месяцев наблюдения	2,10 (0,56; 4,37)	3,70 (2,39; 4,80)

Достоверный T-критерий Мана Уитни = 25 ($p < 0,05$) использовался для сравнения значимости отличий индекса DAS28 основной и контрольной групп через 12 месяцев после исследования.

Также, согласно рекомендациям, клиническая ремиссия РА рассчитывалась по критериям ACR 20/50/70. К 3 месяцу исследования ремиссии по критериям ACR достигли соответственно 39(38,45%)/24(23,80%)/25(24,70%) больных РА основной группы, к 6 месяцу – 15(14,9%)/20(19,8%)/45(44,6%) пациентов, к 9 месяцу – 12 (11,9%) /21(20,8%) /53(52,5%) пациентов, к 12 месяцу – 13 (12,9%) / 18(17,8%) / 64 (63,4%) исследуемых основной группы (рисунок 11).

В контрольной группе динамика ремиссии по критериям ACR была следующая: к 3 месяцу исследования ремиссии по критериям ACR достигли соответственно 8(40%)/5(25%)/5(25%) больных, к 9 месяцу

7(35%)/5(25%)/6(30%)

пациентов

(рисунок

12).

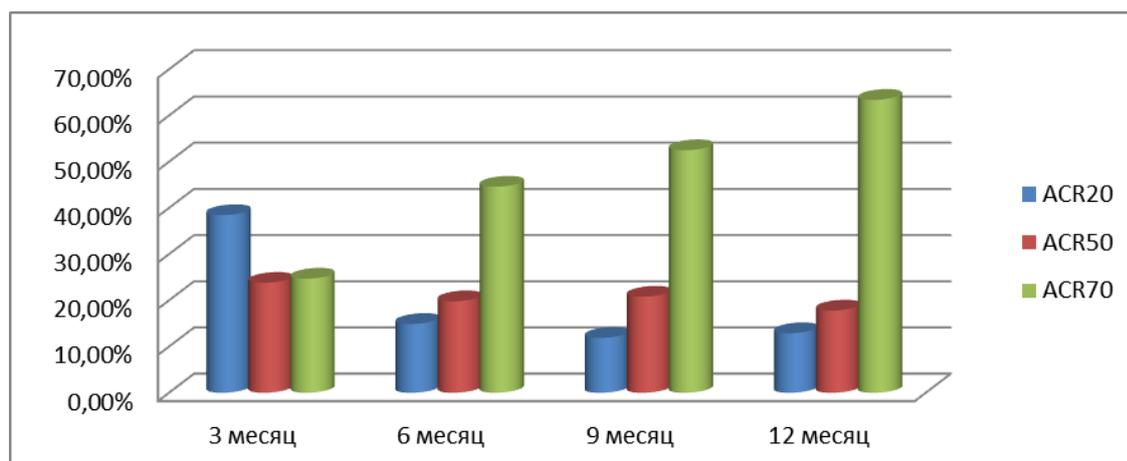


Рисунок 11 – Динамика клинической ремиссии РА по критериям ACR20/50/70 у пациентов основной группы n=101

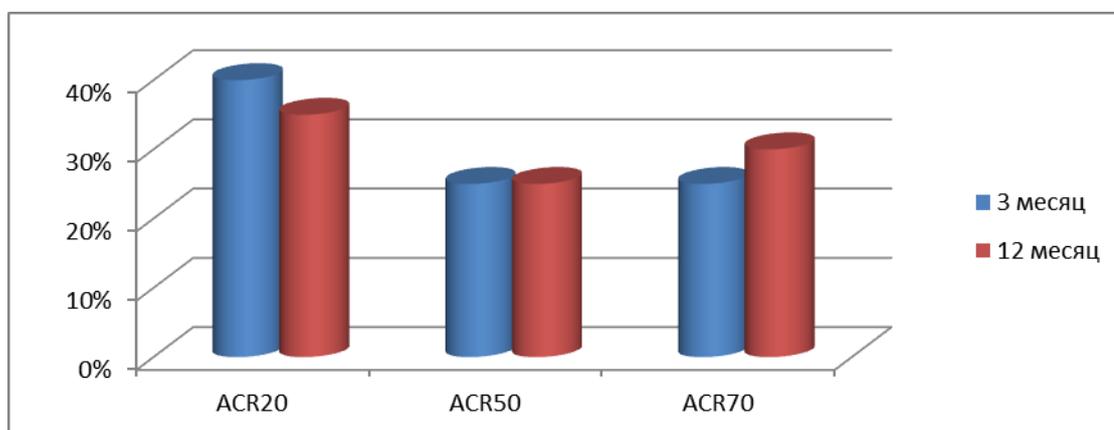


Рисунок 12 – Динамика клинической ремиссии РА по критериям ACR20/50/70 у пациентов контрольной группы, n=20

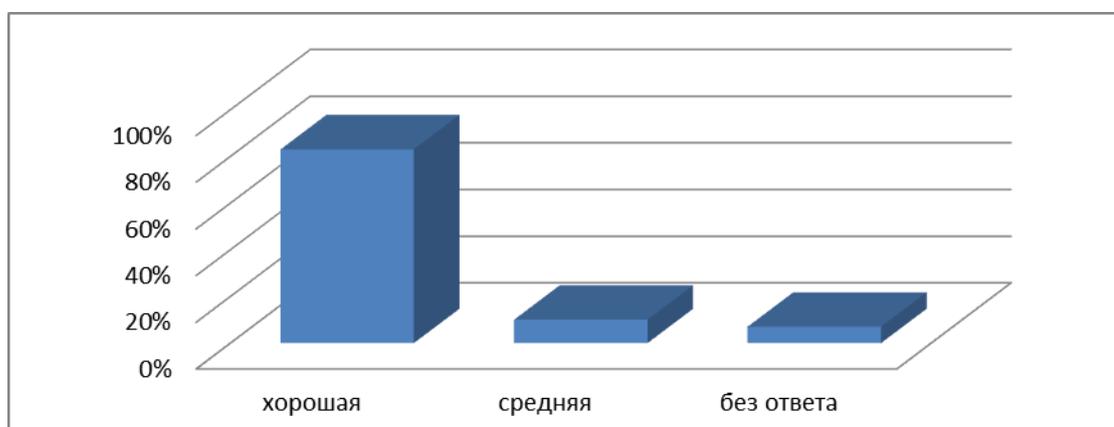


Рисунок 13 – Оценка ответа на лечение по индексу DAS28 основной группы

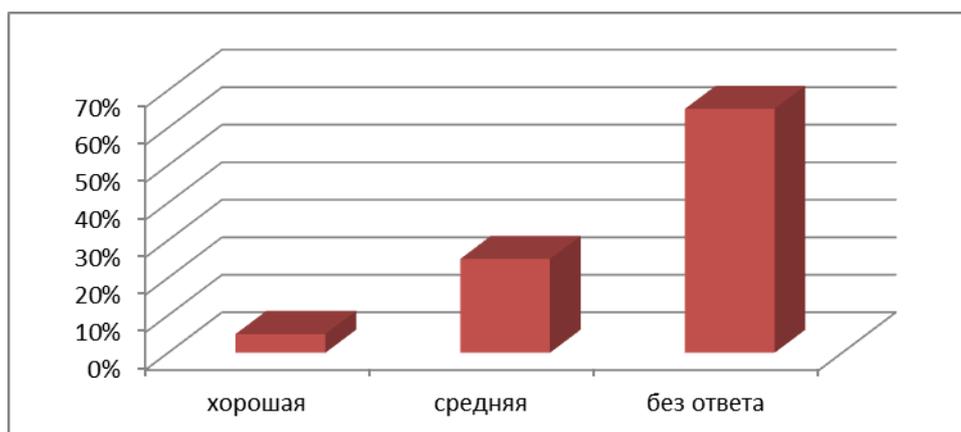


Рисунок 14 – Оценка ответа на лечение по индексу DAS28 контрольной группы

Оценивая эффективность терапии во время исследования по индексу DAS28, у пациентов основной группы было выявлено, что у большинства больных РА - 83 (82,2%) эффект от терапии расценивался как хороший, у 10 (9,9%) больных – как средний, у 7 (6,9%) пациентов – без ответа на лечение (рисунок 13). В контрольной группе больных РА у 1 (5%) пациента эффект от терапии расценивался как хороший, как средний – у 5 (25%) больных, ответа на лечение не было у 13 (6,9%) исследуемых (рисунок 14).

Распределение по степеням активности по индексу CDAI на момент включения в исследование в основной группе было следующим: ремиссия наблюдалась у $n=0$ больных РА, 1 степень активности – у $n=0$, 2 степень активности – у 13 (12,9%), 3 степень активности – у 88 (87,1%) пациентов (рисунок 15); через 12 месяцев исследования: ремиссии достигли 57 (56,4%) больных, 1 степени активности – 36 (35,6%), 2 степени активности – 6 (5,94%), 3 степень активности – 2 (1,98%) пациента (рисунок 16).

При изучении эффективности терапии во время исследования по индексу CDAI, было выявлено, что у большинства больных РА основной группы $n=80$ (79,2%) эффект от терапии расценивался как значительный, у $n=13$ (12,9%) больных – как удовлетворительный.

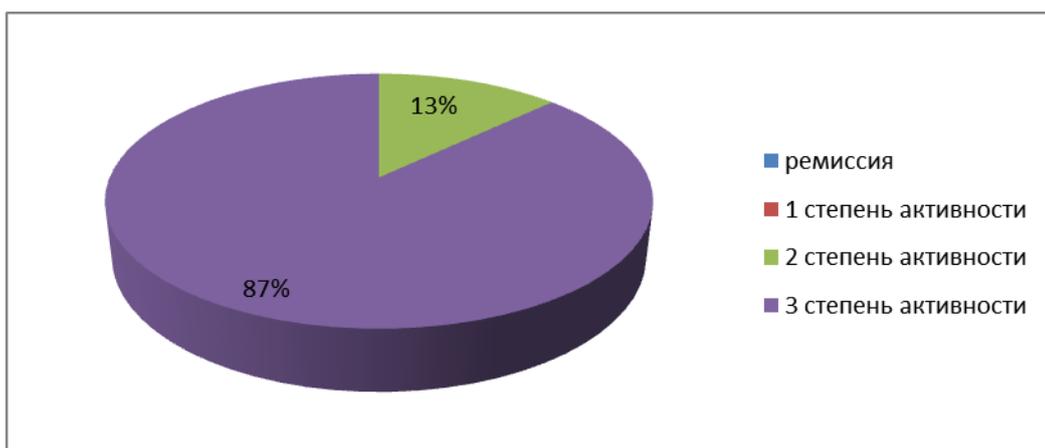


Рисунок 15 – CDAI основной группы на момент включения в исследование

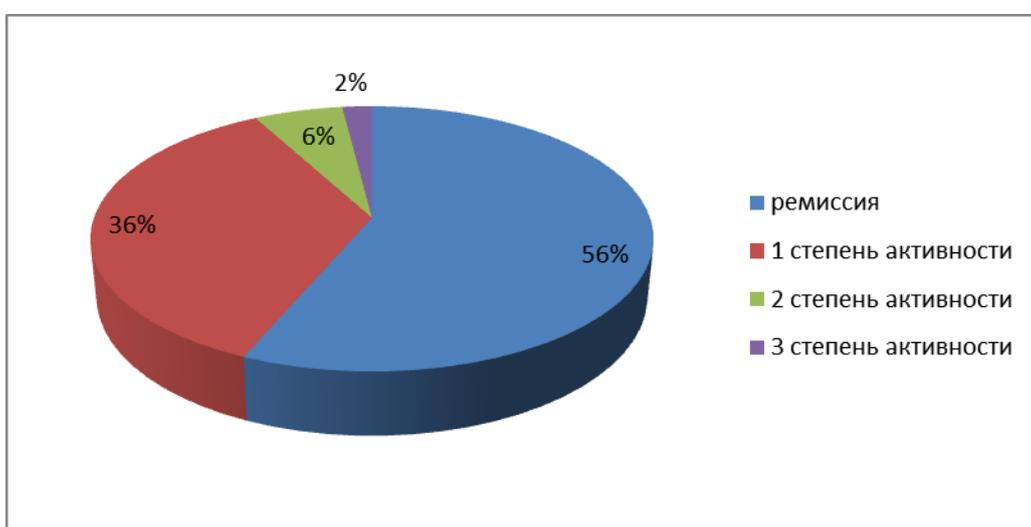


Рисунок 16 – CDAI основной группы через 12 месяцев исследования

Распределение по степеням активности по индексу CDAI home на момент включения в исследование в основной группе было следующим: ремиссия наблюдалась у $n=0$ больных РА, 1 степень активности – у 2 (1,98%), 2 степень активности – у 11 (10,90%), 3 степень активности – у $n=88$ (87,10%) (рисунок 17); через 12 месяцев исследования ремиссии достигли 57 (56,40%) больных РА, 1 степени активности – 35 (34,70%), 2 степени активности – 7 (6,90%), 3 степень активности – 2 (1,98%) исследуемых (рисунок 18).

Прослеживается статистически значимое снижение среднего значения индексов CDAI, CDAI home на момент включения и через 12 месяцев наблюдения у пациентов основной группы (достоверный Т-критерий Вилкоксона = 9,95 ($p < 0,05$)).

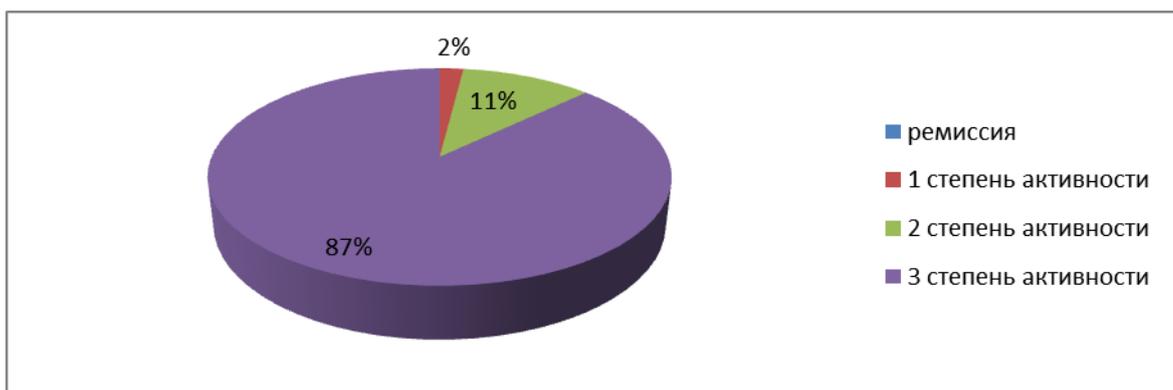


Рисунок 17 – CDAI home основной группы на момент включения

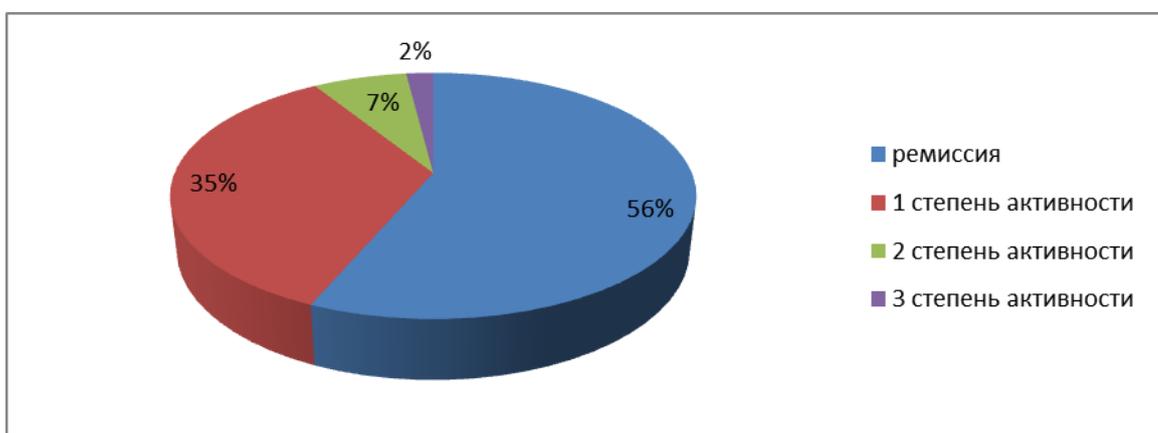


Рисунок 18 – CDAI home основной группы через 12 месяцев исследования

Сравнительная характеристика средних значений индексов CDAI и CDAI home основной группы на момент включения и через 12 месяцев после исследования представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика средних значений индексов CDAI/CDAI home основной группы

	Среднее значение на момент включения	Среднее значение после 12 месяцев наблюдения***
CDAI	45 (10; 144)	5 (1; 46)*
CDAI home	44 (9; 144)	5 (1; 46) **

*достоверный Т-критерий Вилкоксона = 8,7 ($p<0,05$), при сравнении значимости отличий индекса CDAI на момент включения и через 12 месяцев исследования;

** достоверный Т-критерий Вилкоксона = 8,71 ($p<0,05$), при сравнении значимости отличий индекса CDAI home на момент включения и через 12 месяцев исследования;

*** коэффициент корреляции Спирмена = 0,95 ($p<0,05$), использовался для сопоставления индексов CDAI и CDAI home на плановых и внеплановых визитах.

Динамика индексов оценки РА на всех оцениваемых визитах представлена на рисунке 19.

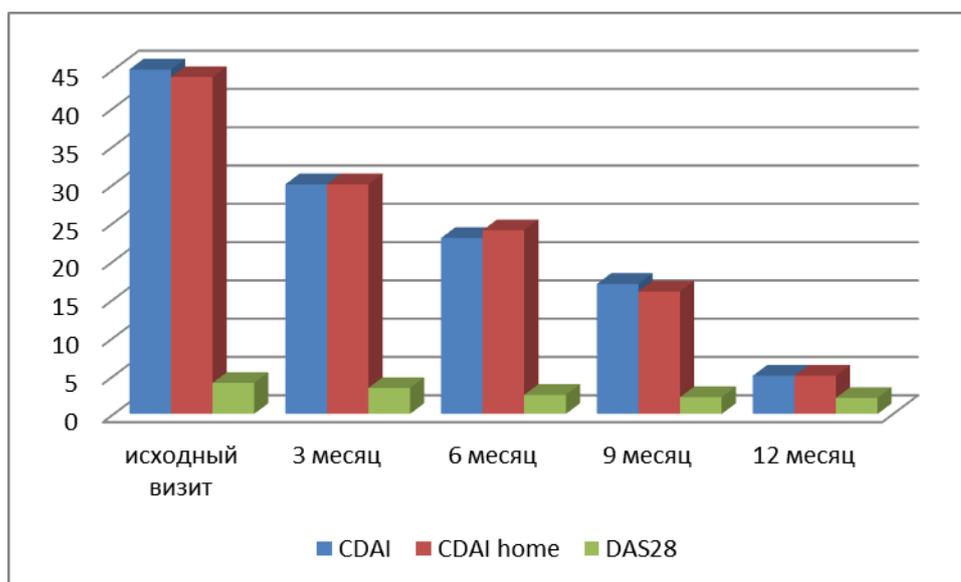


Рисунок 19 – Динамика индексов оценки активности РА пациентов основной группы на всех оцениваемых визитах

Следует отметить, что эффективность терапии во время исследования следует отметить статистически значимую положительную динамику (Т-критерий Вилкоксона=8,4, $p<0,05$) в улучшении ФК пациентов основной группы: количество пациентов исходно с I ФК составлял 61 (60,9%), II ФК – 29 (28,9%), III ФК – 11(10,9%) , через 12 месяцев исследования I ФК – 83 (82,9%), II ФК – 18 (17,9%) (рисунок 20).

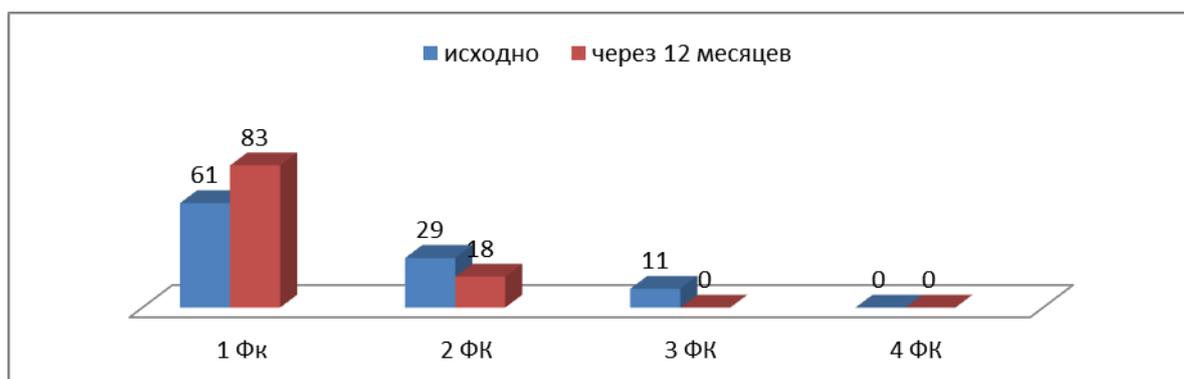


Рисунок 20 – Распределение пациентов основной группы (n=101) по ФК на момент включения и через 12 месяцев после исследования

Анализируя динамику рентгенологических изменений при РА по методу Шарпа также прослеживается достоверная положительная динамика (Т-критерий Вилкоксона=8,35, $p < 0,05$) у больных РА основной группы: счет эрозий и общий суставной счет (медиана) на момент включения в исследования был соответственно 4 (0; 66) и 42 (4; 186) балла, через 12 месяцев исследования 3 (0; 56) и 26 (2; 130) балла (рисунок 21).

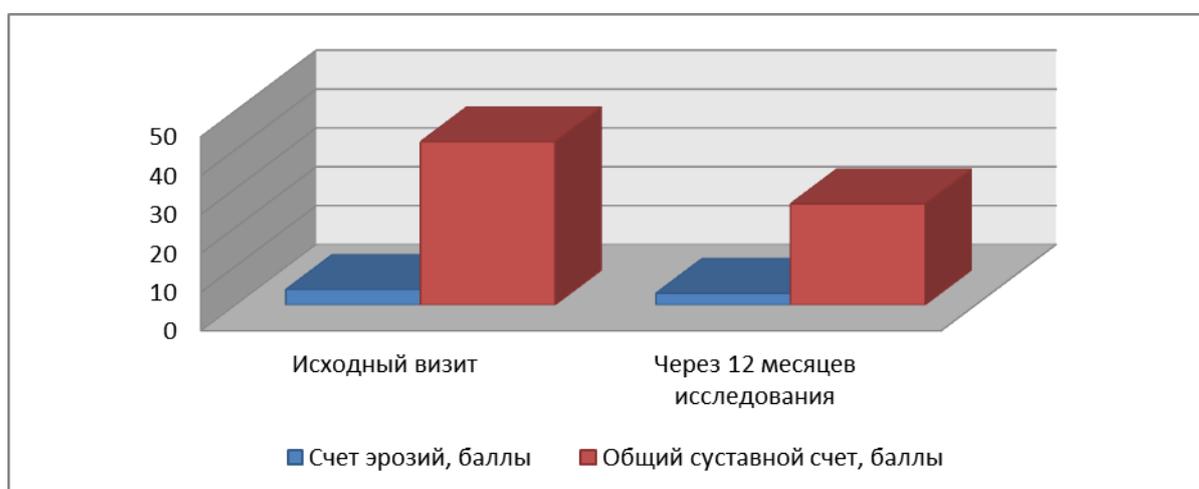


Рисунок 21 – Динамика рентгенологической эффективности по Шарпу у пациентов основной группы

В контрольной группе достоверной положительной динамики в улучшении ФК не прослеживается (Т-критерий Вилкоксона=2,5, $p > 0,05$): количество пациентов исходно с I ФК составляло 11 (55%), II ФК составляли 6 (30%) пациентов, III ФК – 3 (15%) больных.

Через 12 месяцев исследования I ФК составляли 11 (55%) пациентов, II ФК составляли 7 (35%) женщин, III ФК – 2 (10%) исследуемых (рисунок 22).

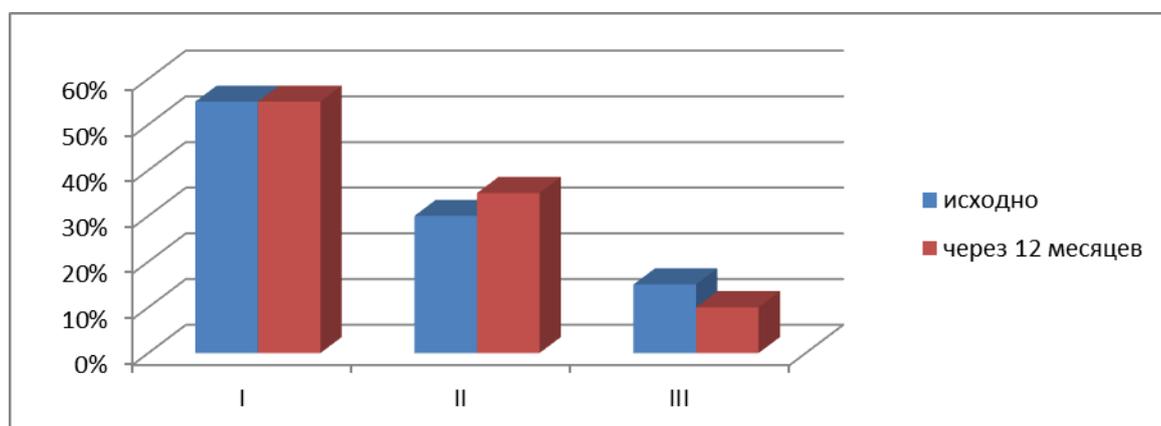


Рисунок 22 – Распределение пациентов контрольной группы (n=20) по ФК на момент включения и через 12 месяцев после исследования

При анализе динамики эффективности по Шарпу, также не обнаружена достоверная положительная динамика у больных РА контрольной группы: счет эрозий и общий суставной счет (медиана) на момент включения в исследования был соответственно 3 (0; 64) и 41 (4; 181) баллов, через 12 месяцев исследования 5 (0; 66) и 43 (4; 185) баллов (рисунок 23).

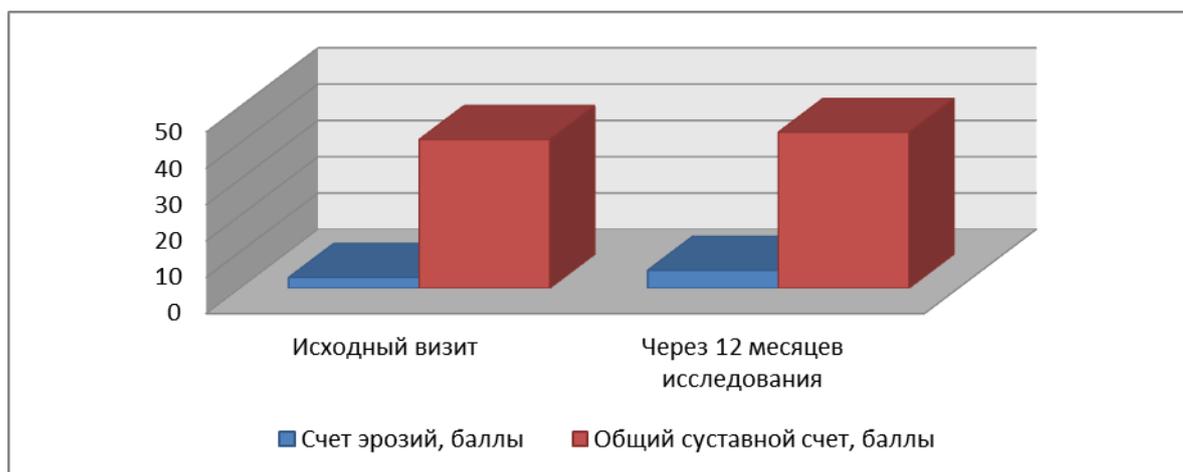


Рисунок 23 – Динамика рентгенологической эффективности по Шарпу у пациентов контрольной группы

В основной группе наблюдается статистически значимое снижение среднего значения индекса активности заболевания DAS 28 через 12 месяцев исследования. К 12 месяцу 93,1% пациентов достигли первичных конечных

точек: ремиссии – 64 (63,4%) больных и снижения степени активности – 30 (29,7%) пациентов. Причем, снижение процесса активности и достижение ремиссии на протяжении года происходило постепенно: так, 18 (17,8%) больных достигли ремиссии к 3 месяцу исследования, 20 (19,8%) пациентов – к 6 месяцу, 16 (15,8%) – к 9 месяцу и еще 10 (9,9%) – к 12 месяцу исследования. В среднем, ремиссия длилась 6,4 месяца: у 11 (10,9%) – 3 месяца, у 30 (29,7%) пациентов основной группы – 6 месяцев, у 20 (19,8%) больных РА – 9 месяцев. У 11 (10,9%) больных РА было ухудшение после достижения ремиссии: у 7 (6,9%) пациентов – через 1 месяц после достижения ремиссии, у 2 (1,9%) исследуемых – через 3 месяца, у 2 (1,9%) исследуемых – через 5 месяцев. Повторно ремиссии данные больные достигли к 12 месяцу исследования.

Производили внеплановые проверки 7 (6,9%) пациентов основной исследуемой группы при ухудшении состояния здоровья, по их мнению, из них 6 (85,7%) были достоверными, таким пациентам проводилась коррекция терапии и лабораторный контроль. При отсутствии положительной динамики количество визитов пациентов в клинику составляет 12, поскольку у большей части пациентов наблюдалась положительная динамика, то удалось у 11 (10,9%) больных РА сократить число посещений на 3, у 30 (29,7%) – на 6, у 20 (19,8%) пациентов – на 9.

В контрольной группе при измерении степени активности по индексу DAS28 такой положительной динамики течения РА не отмечалось: за 12 месяцев наблюдения и лечения в реальной клинической практике 1 (5%) пациент достиг ремиссии, 5 (25%) – уменьшения степени активности, 13 (65%) – без какой-либо динамики, 1 (5%) – повышения степени активности.

В основной группе отмечается достоверная корреляция индекса активности CDAI home с индексом DAS28, коэффициент корреляции Спирмена составляет 0,89, $p < 0,05$ (рисунок 24), а также выявляется достоверная корреляция индекса активности CDAI home с индексом CDAI, коэффициент корреляции Спирмена составляет 0,9, $p < 0,05$ (рисунок 25).

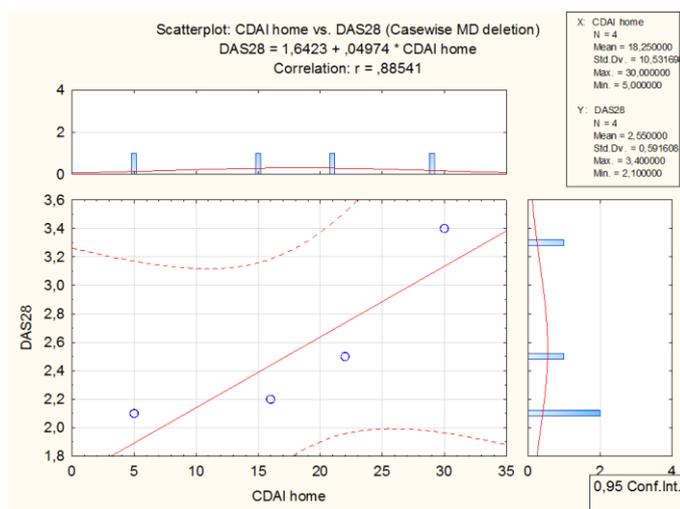


Рисунок 24 – График корреляции индексов CDAI home и DAS28 на 1, 3, 6, 9, 12 визитах

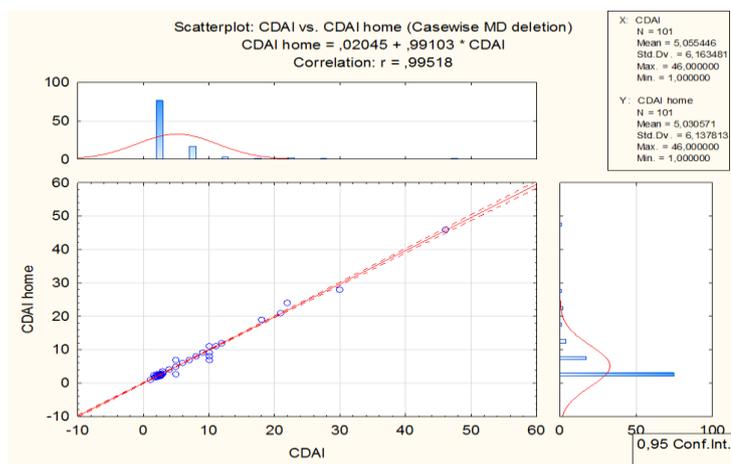


Рисунок 25 – График корреляции индексов CDAI home и CDAI на 1, 3, 6, 9, 12 визитах

Таким образом, можно сделать вывод, что ведение больных РА посредством интернет портала самоконтроля активности достоверно более эффективно, по сравнению с ведением пациентов в реальной клинической практике.

3.3. Медикаментозная терапия больных РА при использовании Интернет портала

Исходно пациенты основной группы получали следующее лечение: n=53 (52,47%) пациента были на монотерапии МТ, 1 (0,99%) пациент был на монотерапии плаквенилом и 1 (0,99%) – СФ, МТ в комбинации с ГКС получали

32 (31,6%) больных, МТ и НПВП – 4 (3,96%) пациентов, 1 (0,99%) - МТ и ПЛ, МТ и СФ – 3 (2,97%), СФ с МТ и ГКС 2 (1,98%), ПЛ с МТ и ГКС 1 (0,99%), ГКС и НПВП – 2 (1,98%), 1 (0,99%) – СФ и ГКС (рисунок 26).

В целом преобладающая часть больных РА основной группы находилась на базисной терапии и, в частности, МТ из них принимали 95% пациентов. Коррекция терапии пациентов проводилась с учетом их индивидуальных особенностей течения РА, динамики лабораторных показателей крови и ответа на предыдущее лечение.

Согласно рекомендациям, золотым стандартом лечения РА является МТ, вследствие этого основным путем коррекции терапии было повышение его дозы, особенно у больных изначально, получавших низкие дозы МТ. В итоге, к 12 месяцу, доза МТ была увеличена у больных, находящихся как на монотерапии МТ, так и в комбинации с другими препаратами.

Доза МТ была увеличена у 31 (30,7%) пациента на 2,5 мг, поскольку большая часть из них получала другие БПВП, ГКС, а также возникали нежелательные реакции на повышение доз МТ в анамнезе. Дозу МТ увеличили на 5 мг у 16 (15,8%) пациентов основной группы, так как изначально данным пациентам были назначены высокие его дозы; число пациентов, которым увеличили дозу МТ на 7,5 мг, составило 9 (8,9%), на 10 мг увеличили у 17 (16,8%) исследуемых, на 12,5 мг – у 6 (5,9%) больных, на 15 мг – у 6 (5,9%) больных РА, у которых наблюдалась высокая активность заболевания. Коррекция терапии МТ не проводилась у 16 (15,8%) пациентов, так как изначально была подобрана адекватная доза. Не получали МТ 5 (4,95%) пациентов, так как на его прием у них возникали клинически значимые нежелательные явления в анамнезе.

В качестве второго препарата комбинированной терапии был добавлен ГКС 18 (17,8%) больным РА, находившимся на монотерапии максимальными дозами МТ: был назначен метилпреднизолон в дозе 8 мг 5 (4,95%) больным в течение месяца с последующей постепенной отменой по схеме; был назначен преднизолон 6 (5,9%) исследуемым в дозе 10 мг в течение месяца с

последующим снижением дозы до 5 мг на постоянный прием; и был назначен преднизолон 7 (6,9%) больным РА в дозе 10 мг в течение месяца с последующей постепенной отменой. На постоянный прием был назначен преднизолон в дозе 5 мг 15 (14,9%) пациентам, которые исходно получали ГКС; дозу преднизолона с 10 мг уменьшали по схеме до полной отмены 9 (8,9%) пациентам. Уменьшили дозу до 5 мг и далее принимали его постоянно 8 (7,9%) больных, получавших 10 мг преднизолона по назначению врача; остальным 6 (5,9%) пациентам, принимавшим метилпреднизолон в дозе 8 мг, дозу постепенно уменьшали до полной отмены.

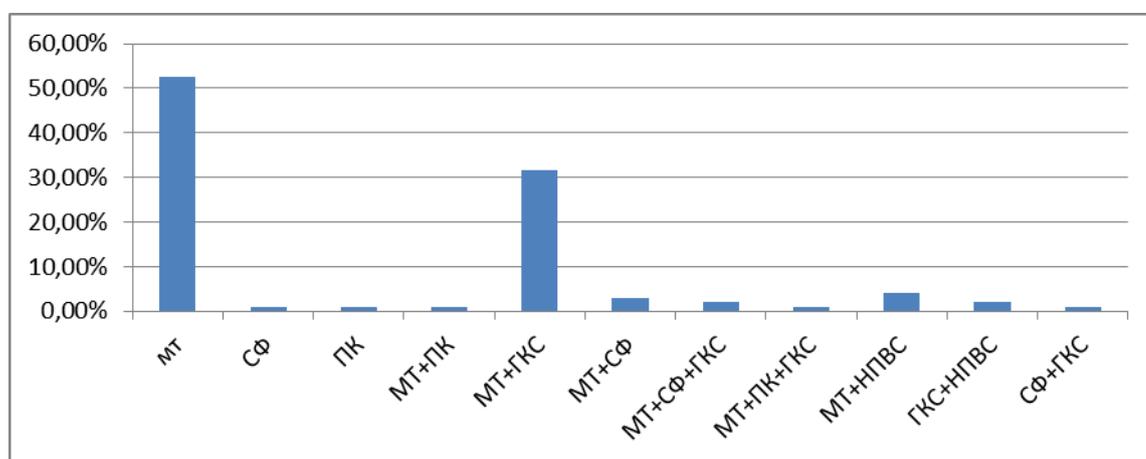


Рисунок 26 – Спектр лекарственных препаратов основной группы (n=101) на исходном визите

В качестве второго препарата 5 (4,95%) больным основной группы был добавлен СФ, еще 1 (0,99%) пациенту была увеличена доза ПЛ. В качестве симптоматической терапии использовались НПВП, они были добавлены 35 (34,9%) пациентам: НПВП использовали 10 (9,9%) пациентов в течение 3 месяцев, в течение 5 месяцев использовали 7 (6,9%) пациентов, в течение 7 месяцев - 3 (2,9%) пациента, в течение 12 месяцев использовали их 11 (10,9%) больных, принимали НПВП по потребности 4 (3,9%) больных РА (рисунок 26).

Большая часть пациентов контрольной группы получала в качестве базисной терапии МТ - 13 (65%), лишь у 10 (47%) больных РА проводилась коррекция терапии, но недостаточно эффективная. Не получали БПВП 2 (10%)

пациента, их терапия проводилась НПВП. Были на комбинированной терапии МТ и ГКС 4 (20%) больных, 1 (5%) пациент - МТ и СФ (рисунок 27).

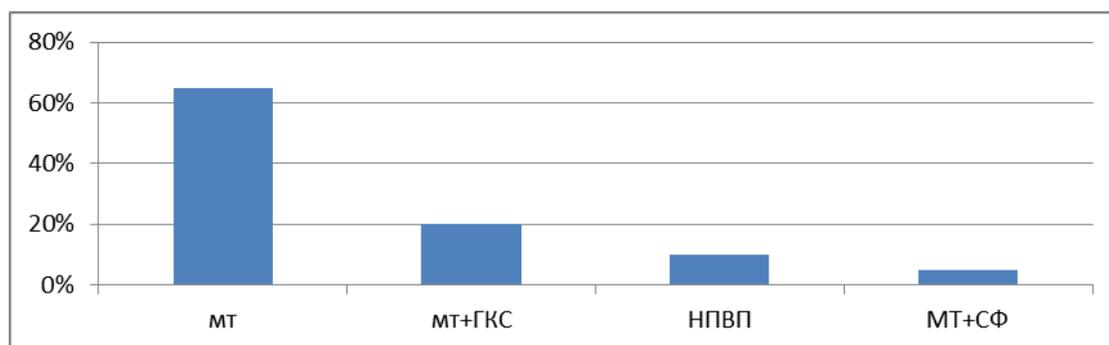


Рисунок 27 – Спектр лекарственных препаратов контрольной (n=20) группы на исходном визите

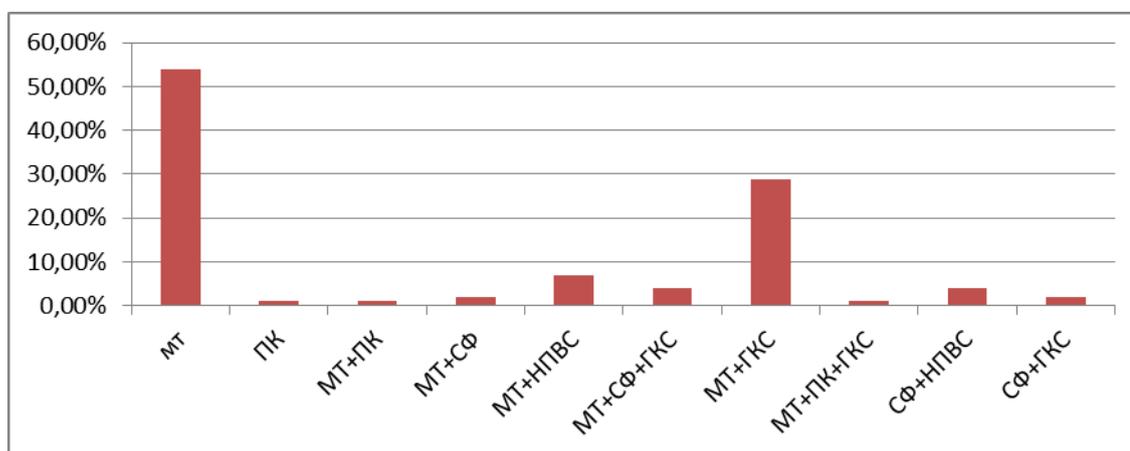


Рисунок 28 – Спектр лекарственных препаратов основной (n=101) группы на итоговом визите

Сравнительная характеристика средних доз МТ в контрольной и основной группе на момент включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения представлена в таблице 7. Исходно средняя доза МТ в основной группе составляла 15 (10; 30) мг, через 12 месяцев исследования – 21,5 (15; 30) мг, ($p < 0,05$). В контрольной группе статистически значимого повышения дозы МТ не наблюдалось: исходно – 10,8 (0; 20) мг, через 12 месяцев – 13,5 (0; 20) мг, ($p > 0,05$).

Таблица 7 – Средние значения дозы метотрексата в контрольной и основной группах

	на момент включения	после 12 месяцев наблюдения
Средняя доза МТ в основной группе (n=101), мг	15 (10; 30)	21,5 (15; 30)
Средняя доза МТ в контрольной (n=20) группе, мг	10,8 (0; 20)	13,5 (0; 20)

3.4. Оценка безопасности ведения больных РА при помощи Интернет портала

Безопасность ведения пациентов основной группы оценивалась по показателям АСТ, АЛТ, общего билирубина, общего белка, креатинина и общего анализа крови. Повышение концентрации АСТ, АЛТ возникло в целом у 15 (14,9%) больных РА основной группы: к 3 месяцу исследования АСТ, АЛТ увеличились у 7 (6,9%) пациентов, к 6 месяцу исследования – у 6 (0,99%) женщин, к 9 месяцу – у 1 (0,99%) пациента, к 12 месяцу – у 1 (0,99%) больного. В большинстве случаев повышение концентрации АСТ, АЛТ происходило в ответ на повышение дозы МТ и длилось в среднем 2,1 (1; 3) месяца. Данным пациентам была снижена доза МТ и назначены гепатопротекторы. Анемия наблюдалась у 6 (5,9%) исследуемых основной группы. Снижение концентрации гемоглобина произошло у 2 (1,9%) больных к 3 месяцу исследования, к 6 месяцу гемоглобин снизился у 4 (3,9%) пациентов. После назначения железосодержащих препаратов концентрация гемоглобина нормализовалась у данных пациентов в среднем через 3 месяца. В таблице 7 продемонстрирована динамика усредненных лабораторных показателей крови на всех оцениваемых визитах.

Таблица 7 – Динамика лабораторных показателей пациентов основной группы, n=101

	исходный	3 месяц	6 месяц	9 месяц	12 месяц
Эритроциты, млн/мкл	4,1	4,02	3,95	4,2	3,8
Гемоглобин, млн/мкл	121	118	123	120	119
Тромбоциты, млн/мкл	378	381	302	300	295
Лейкоциты, млн/мкл	14,9	11,9	9,8	8,9	8,1
СОЭ, мм/час	35	31	26	19	14
общий белок, г/л	68	65,7	68,1	57,8	61,2
общий билирубин, мкмоль/л	12,4	17,1	15,6	14,7	15,1
АСТ, Е/л	28	32	34	37	37
АЛТ, Е/л	29	38	31	34	35
Креатинин, мкмоль/л	62	71	69	67	64

В связи с длительным приемом МТ у части больных основной группы возникали нежелательные явления (таблица 8): слабость, тошнота, рвота, язвенный стоматит, зуд, гиперпигментация кожи, выпадение волос. Все они являлись клинически незначимыми и возникали в ответ на повышение дозы МТ и не требовали лечения. Чаще всего побочные эффекты возникали к 3 и 6 месяцу исследования. Рвота и язвенный стоматит, которые возникли у 2 (10%) пациентов, исчезли к 9 и 12 месяцу соответственно. Все остальные нежелательные явления не разрешились к 12 месяцу исследования.

Среди больных, у которых наблюдалось улучшение, клинико-лабораторный контроль осуществлялся раз в 3 месяца. Лишь у 3 (2,9%) пациентов было повышение АСТ/АЛТ выше трехкратной границы нормы на 6 месяце исследования; и у 2 (1,9%) больных – анемия на 9 месяце, связанные с повышением доз МТ, в связи с этим данным исследуемым производилась коррекция дозы. В течение 1 месяца произошла нормализация концентрации АСТ, АЛТ и гемоглобина в анализах крови больных РА основной группы.

Таким образом, анализируя вышеперечисленные данные, можно сформулировать вывод о безопасности ведения больных РА посредством интернет портала самоконтроля активности заболевания.

Таблица 8 – Нежелательные реакции пациентов основной группы, n=101

Нежелательные реакции, абс. число пациентов	Срок возникновения			
	3 месяц	6месяц	9месяц	12 месяц
слабость	7	9	9	10
тошнота	9	11	8	7
рвота	1	1	0	0
язв.стоматит	1	2	1	0
зуд	1	1	0	1
гиперпигментация кожи	1	1	0	1
выпадение волос	2	3	1	1

3.5. Приверженность пациентов к медицинскому сопровождению в результате использования методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита»

Для оценки приверженности пациентов к медицинскому сопровождению широко в клинической практике применяется тест Мориски Грина, созданный в 1986 году [154]. Данный тест использовался для оценки приверженности на протяжении 12 месяцев, согласно которому пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных к лечению. Данный тест пациенты проходили в конце 12-го месяца наблюдения.

Количество больных РА среди основной исследуемой группы, относящихся к приверженным, составило 91 (90,1%), недостаточно приверженных – 10 (9,9%). В контрольной группе число приверженных пациентов, соблюдающих рекомендации врача и регулярно посещающих доктора, составило 7 (35%), большая часть больных - 10 (50%) была недостаточно приверженной, не приверженных было 3 (15%) пациента, то есть наблюдаются статистически значимые различия (U-критерий Мана-Уитни 8,2, $p < 0,05$) показателей теста Мориски Грина в основной и контрольной группах (рисунок 29).

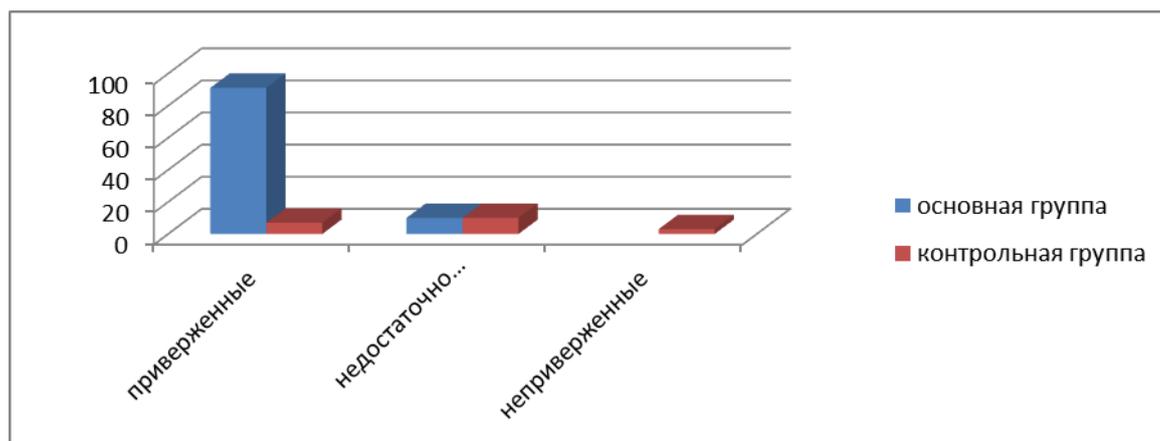


Рисунок 29 – Приверженность пациентов обеих исследуемых групп в абсолютных числах, $p < 0,05$

3.6. Оценка качества жизни у больных РА в результате использования методики ведения данных пациентов с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита»

Качество жизни исследуемых оценивалось при помощи международных специального (HAQ) и общего (EQ-5D) опросников оценки качества жизни. При сравнении средних значений HAQ основной группы на момент включения и через 12 месяцев исследования отмечается статистически значимое улучшение качества жизни пациентов с РА соответственно: 1,96 (1,1; 2,8) и 0,89 (0,1; 2,2) (Т-критерий Вилкоксона= 8,65, $p < 0,05$).

На момент включения в исследование распределение пациентов по степени функциональных нарушений по индексу HAQ было следующим: выраженные нарушения имели 44 (43,9%) пациента, умеренные – 57 (56,9%) больных.

Через 12 месяцев исследования наблюдаются статистически значимое изменение распределения по степени функциональных нарушений: умеренное нарушение наблюдалось у 24 (23,9%), минимальные – у 71 (70,9%), 6 (5,9%) больных не имели функциональных нарушений.

При оценке эффективности терапии по индексу HAQ были выявлены следующие результаты: 64 (63,9%) пациентов достигли выраженного эффекта от

терапии, удовлетворительного – 20 (19,9%) женщин, минимального – 5 (4,9%), у 2 (1,9%) больных РА эффект от терапии отсутствовал (рисунок 30). Динамика индекса НАQ пациентов основной группы на всех оцениваемых визитах представлена на рисунке 31: наблюдается значимое повышение качества жизни больных РА уже к 3 месяцу исследования.

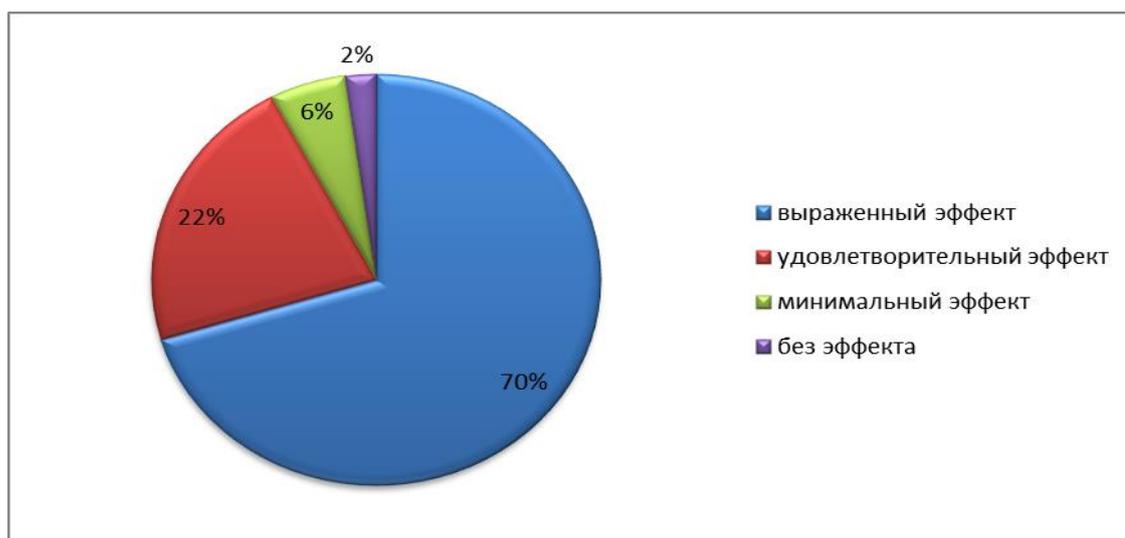


Рисунок 30 – Оценка эффективности терапии по индексу НАQ в основной группе (n=101)

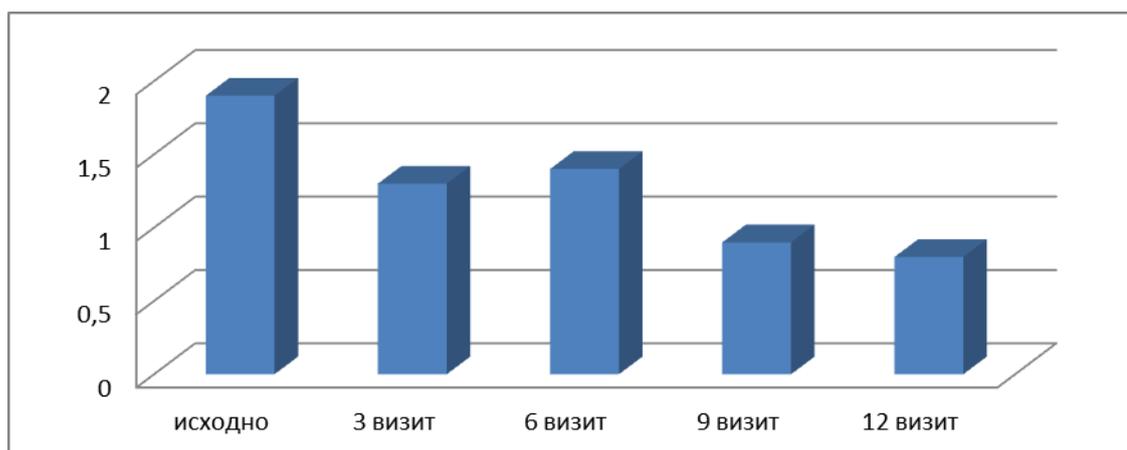


Рисунок 31 – Динамика показателей индекса НАQ в основной группе (n=101) на всех оцениваемых визитах

Аналогичные результаты были получены и при сравнении средних значений индекса EQ-5D пациентов основной группы на момент включения и

через 12 месяцев исследования соответственно: 0,56 (0,1; 0,7) и 0,84 (0,2; 0,98) (Т-критерий Вилкоксона= 8,38, $p < 0,05$).

Динамика индекса EQ-5D на всех оцениваемых визитах представлена на рисунке 32: прослеживается достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика качества жизни исследуемых к 12 месяцу исследования.

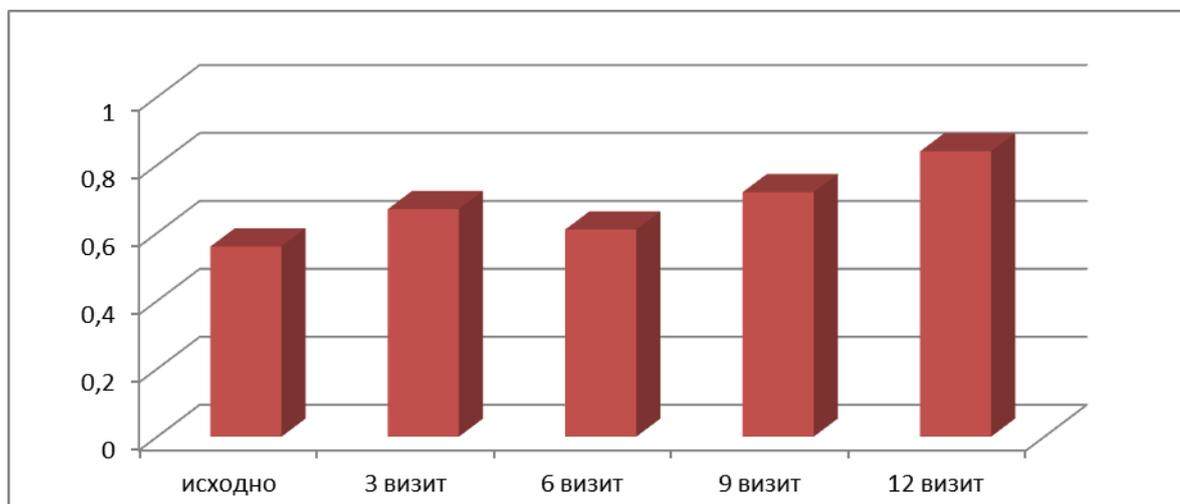


Рисунок 32 – Динамика показателей индекса EQ-5D в основной группе (n=101) по всем оцениваемым визитам

Оценивая эффективность терапии по индексу EQ-5D, были получены следующие результаты: большая часть пациентов основной группы 63 (62,4%) достигла выраженного эффекта от терапии, удовлетворительного эффекта достигли 21 (20,8%) пациентов, минимального - 5 (4,9%), эффект от терапии отсутствовал у 2 (1,9%) больных РА.

В таблице 9 представлена динамика показателей шкал опросника EQ-5D, при этом наблюдаются статистически значимые ($p < 0,05$) различия по всем шкалам между исходным и конечным тестированием пациентов: к 12 месяцу исследования уменьшилось количество пациентов основной группы с нарушениями жизнедеятельности по всем шкалам.

Таблица 9 – Динамика показателей шкал опросника EQ-5D при исходном и итоговом тестировании пациентов основной группы (n=101), в абсолютных числах

	исходно			через 12 мес		
	1 балла	2 балла	3 балла	1 балла	2 балла	3 балла
1 - подвижность	38	16	1	20	3	0
2 - уход за собой	27	21	1	16	4	0
3 - привычекя повс.д-ть	57	34	1	14	3	0
4 -боль	51	42	8	27	3	1
5 - тревога	15	11	0	7	3	0

1 балл – минимальные нарушения

2 балла – умеренные нарушения

3 балла – выраженные нарушения

Таблица 10 – Распределение пациентов основной группы РА по показателям EQ-5D в зависимости от функционального класса (n=101) исходно и через 12 месяцев, в абсолютных числах

	исходно		через 12 месяцев	
	число больных РА	значение EQ-5D	число больных РА	значение EQ-5D
I ФК	61	0,78	83	0,84
II ФК	29	0,61	18	0,67
III ФК	11	0,37	0	0
IV ФК	0	0	0	0

Оценивая на исходном визите соответствие тяжести функциональных нарушений и качества жизни по индексу EQ-5D, можно выявить достоверное соответствие (коэффициент корреляции Спирмена=0,81, $p<0,05$): у 61(60,9%) пациента РА основной группы, относящихся к I ФК, отмечались минимальные нарушения по всем шкалам EQ-5D, среднее значение индекса EQ-5D при этом было 0,78. У больных РА, относящихся ко II ФК - 29 (28,7%), отмечались умеренные нарушения по шкалам EQ-5D, индекс EQ-5D составлял 0,61. Выраженные нарушения по показателям EQ-5D были у 11 (10,9%) исследуемых, относящихся к III ФК, значение EQ-5D у данных пациентов составляло 0,37. Аналогичные достоверные изменения прослеживаются и на итоговом визите пациентов основной группы в клинику, коэффициент корреляции Спирмена составлял при этом 0,82, $p<0,05$ (таблица 10).

Одновременно с улучшением качества жизни наблюдается статистически значимое уменьшение показателей ВАШ (в миллиметрах) термометра здоровья, который входит в состав опросника EQ-5D. Динамика показателей шкалы ВАШ представлена на рисунке 33.

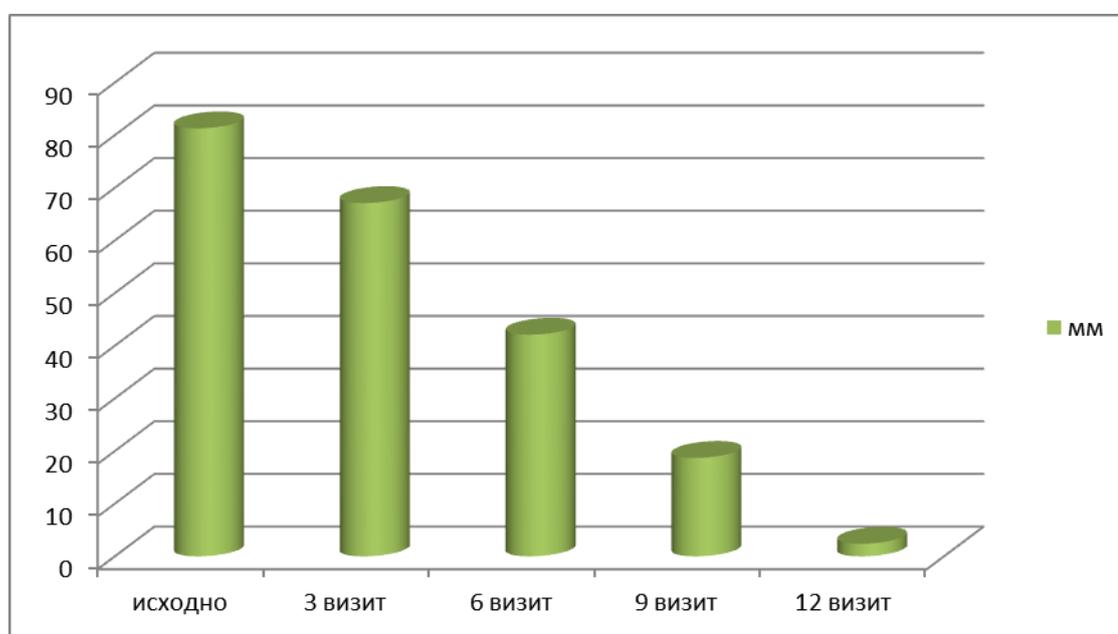


Рисунок 33 – Динамика шкалы ВАШ термометра здоровья основной группы (n=101)

В основной группе наблюдается достоверная положительная корреляция индекса HAQ с индексами DAS28, CDAI, CDAI HOME на итоговом визите:

показатели коэффициента Спирмена соответственно равны 0,83; 0,83; 0,8; во всех случаях $p < 0,05$. Аналогично наблюдается положительная корреляция индекса EQ-5D с индексами DAS28, CDAI, CDAI home на итоговом визите: показатели коэффициента Спирмена соответственно равны 0,79; 0,81; 0,81; во всех случаях $p < 0,05$.

В контрольной группе на момент включения и через 12 месяцев исследования индекс HAQ составлял соответственно: 2,0 (1,0; 2,8) и 1,57 (0,2; 2,3) ($p > 0,05$) (рисунок 34). Средние значения показателя EQ-5D на момент включения и через 12 месяцев составили соответственно: 0,55 (0,10; 0,68) и 0,66 (0,21; 0,97) ($p > 0,05$) (рисунок 35). Статистически значимого повышения качества жизни в контрольной группе не наблюдалось (Т-критерий Вилкоксона= 9,8, $p > 0,05$).

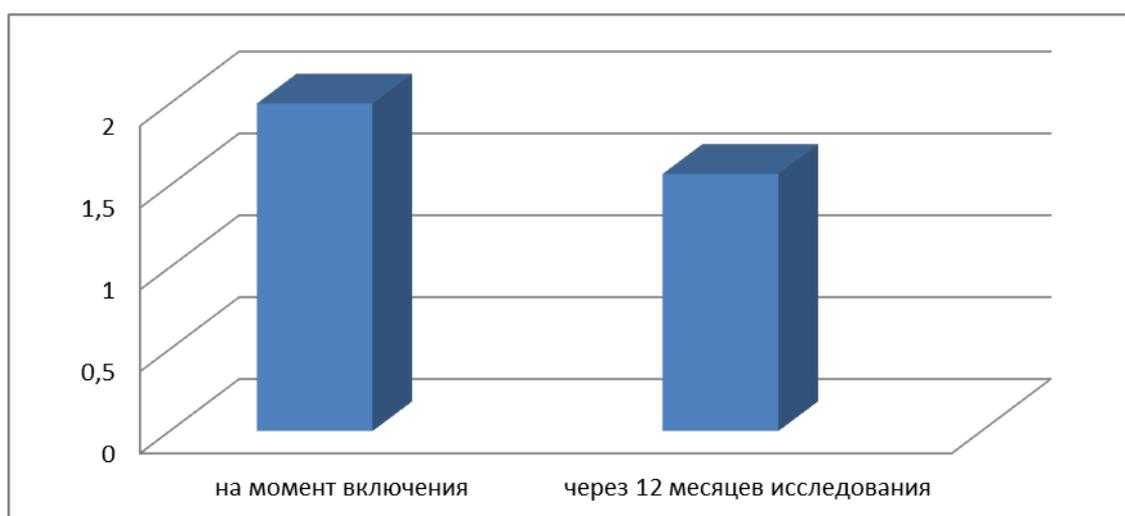


Рисунок 34 – Динамика индексов HAQ контрольной группы, n=20

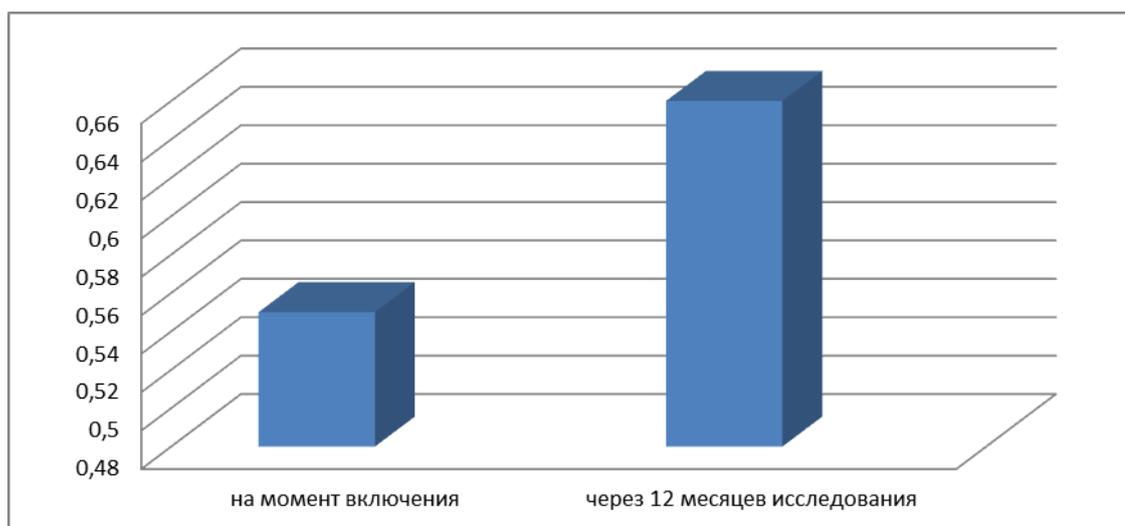


Рисунок 35 – Динамика EQ-5D контрольной группы, n=20

Таким образом, можно сделать вывод, что использование «Интернет портала самоконтроля активности РА», способствует статистически более эффективному повышению качества жизни пациентов по сравнению с больными, ведение которых осуществляется в реальной клинической практике.

Клинический пример

Представляем вам клинический случай ведения больного РА при помощи интернет портала, когда своевременно было диагностировано обострение заболевания и была произведена коррекция терапии.

Больная Л, 50 лет, поступила в ревматологическое отделение ГБУ РО ОККД города Рязани в декабре 2017 года с жалобами на выраженные боли, утреннюю скованность в течение часа в суставах пальцев кистей, лучезапястных, локтевых суставах, быструю утомляемость, общую слабость.

Анамнез заболевания

Считает себя больным с июня 2017 г., когда появились боли в суставах верхних конечностей, постепенно заболевание прогрессировало, появилась скованность в течение 60 минут. Принимала самостоятельно НПВП (диклофенак натрия), местно - финалгон. В сентябре 2017 г, когда усилились боли и скованность в суставах увеличились, обратилась к участковому ревматологу по месту жительства.

Амбулаторно было проведено обследование:

ОАК: эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 136 г/л, тромбоциты $252 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $10,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 51%, эозинофилы 0, лимфоциты 37%, моноциты 11%, СОЭ 35 мм/час.

Биохимия крови: общий белок 65 г/л, общий билирубин 15 мкмоль/л, глюкоза крови 5,4 ммоль/л, общий холестерин 5,7 ммоль/л, АСТ 36,7 Е/л, АЛТ 43,4 Е/л, креатинин 64,4 мкмоль/л, мочевины 4,5 ммоль/л, СРБ 0, РФ 0. АЦЩ «-».

Рентгенография кистей: сужение суставных щелей, единичные кистовидные просветления. Единичные эрозии.

На основании полученных данных обследования был поставлен диагноз: Первичный остеоартроз мелких суставов кистей, лучезапястных, локтевых 1 стадии, ФНС 1, выраженный болевой синдром.

Лечилась амбулаторно: аркоксиа 60 мг 1 раз в день, на фоне терапии сохраняются боли и скованность.

Данные объективного исследования при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Щитовидная железа не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудные железы – без уплотнений. ЧДД 20 в мин. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Сердце - деятельность ритмичная, ослаблен I тон на верхушке. ЧСС=88 уд. в мин. АД 100/60 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Селезенка не увеличена. Стул и диурез в норме. Болезненность при пальпации пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, лучезапястных, локтевых суставах, деформации и припухлости в них не обнаружено. Сжатие кистей в кулак производит ослабленно, сгибание, разгибание в коленных суставах - без особенностей. Статико-динамическая функция верхних и нижних

конечностей незначительно ограничена. Самообслуживание не ограничено, затруднена профессиональная деятельность (по специальности повар).

Данные дополнительных методов исследования:

Общий анализ крови: эритроциты $3,87 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 133 г/л, тромбоциты $239 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,07 \times 10^9/л$, нейтрофилы 71,0 %, лимф. 22,1 %, моноциты 4,4%, СОЭ 48 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес 1020, рН 5.0, эпителиальные клетки плоские – 4-6, эритроциты – 0-1-2, лейкоциты 0-1-2.

Б/х анализ крови: общий белок 81,0 г/л, альбумины 43 г/л, общий билирубин 8,6 мкмоль/л, креатинин 76 мкмоль/л, холестерин 4,28 ммоль/л, мочевины 4,8 ммоль/л, АЛТ 36,8 Е/л, АСТ 31,5 Е/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, мочевая кислота 225 мкмоль, ТГ 1,15 ммоль/л, ЛПНП 2,04 ммоль/л, ЛПВП 1,32 ммоль/л, СРБ 7,4 мг/л, РФ 5,0 ме/мл. СКФ 57 мл/мин/1,73 м². АЦЦП «-»

Биохимический анализ крови (после назначения метотрексата.): АЛТ 39,5 Е/л, АСТ 32,9 Е/л, общ.билирубин 7,8 мкмоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм. Отклонение ЭОС влево. В дальнейшем без динамики.

Рентгенография стоп: ширина суставных щелей сужена, преимущественно в 1 плюснефаланговых суставах. Субхондральный склероз. Единичные китовидные просветления. Единичные эрозии.

Рентгенография кистей: ширина суставных щелей сужена. Субхондральный склероз. Остеопороз. Китовидные просветления костей запястья, пястнофаланговых и дистальных межфаланговых суставов.

С учетом новых полученных данных был изменен и установлен **диагноз:**

Ревматоидный артрит, ранняя клиническая стадия, серонегативный по РФ и АЦЦП, активность 2 степени (DAS28 4,61), рентгенологическая стадия 1, ФК 1.

Проведено лечение: внутрь: метотрексат 10 мг 1 раз в неделю, фолиевая к-та 5 мг 1 раз в неделю. Внутривенно капельно: пентоксифиллин 10,0, NaCl 0,9% 200,0; физиотерапия, лечебная физкультура.

За время стационарного лечения: боли и скованность в суставах беспокоят меньше. АД 110-120/60-80 мм рт. ст., ЧСС 70-80 в минуту. DAS28 4,1.

Рекомендовано: динамическое наблюдение ревматолога, метотрексат 10 мг в неделю (контроль активности процесса, печеночных трансаминаз), фолиевая кислота 5 мг в неделю, мелоксикам 15 мг в сутки при болях, пентоксифиллин по 0,1 г 3 раза в день – 1 месяц. ЛФК.

Противопоказаны физические нагрузки, переохлаждение, инсоляция.

Далее пациентка была включена в проводимое нами исследование, и ведение ее осуществлялось при помощи интернет портала самоконтроля активности РА.

На исходном визите были проведены следующие виды обследования:

ЧПС 5, ЧБС 5, ВАШ 29 мм

Общий анализ крови: эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты $278 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,07 \times 10^9/л$, нейтрофилы 72,0 %, лимфоциты 22,5 %, моноциты 5,1%, СОЭ 42 мм/ч.

Б/х анализ крови: общий белок 80,0 г/л, альбумины 45 г/л, общий билирубин 8,9 мкмоль/л, креатинин 79 мкмоль/л, мочевины 4,0 ммоль/л, АЛТ 35,2 Е/л, АСТ 31,5 Е/л, СРБ 7,4 мг/л, РФ 5,0 ме/мл.

Рентгенография стоп: ширина суставных щелей сужена, преимущественно в 1 плюснефаланговых суставах. Субхондральный склероз. Единичные китовидные просветления. Единичные эрозии.

Рентгенография кистей: ширина суставных щелей сужена. Субхондральный склероз. Остеопороз. Китовидные просветления костей запястья, пястнофаланговых и дистальных межфаланговых суставов.

Данные опросников на момент включения в исследование: HAQ 1,92, EQ-5D 0,57.

DAS28 5,1

Получаемое лечение: метотрексат 10 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 5 мг 1 раз в неделю.

1 раз в месяц пациентка проводила в личном кабинете самооценку состояния здоровья, 1 раз в 3 месяца проходила очный осмотр врача в клинике, лабораторный контроль и при необходимости производилась коррекция терапии. На 4 визите пациентка отметила ухудшение состояния здоровья (усиление болезненности в суставах кистей и стоп, увеличение продолжительности утренней скованности) и была приглашена в клинику для верификации данной информации. Объективные данные:

ЧБС 14, ЧПС 10, ВАШ 50 мм.

Общий анализ крови: эритроциты $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 115 г/л, тромбоциты $400 \times 10^9/л$, лейкоциты $12 \times 10^9/л$, нейтр. 70,0 %, лимф. 23 %, моноц. 6,0 %, СОЭ 57 мм/ч.

Б/х анализ крови: общий белок 65 г/л, альбумины 47 г/л, общий билирубин 11 мкмоль/л, креатинин 80 мкмоль/л, мочевины 4,0 ммоль/л, АЛТ 35,5 Е/л, АСТ 31,7 Е/л, СРБ 12 мг/л, РФ 5,0 ме/мл.

Согласно полученным данным установлен диагноз: Ревматоидный артрит, ранняя клиническая стадия, серонегативный по РФ и АЦЦП, активность 3 степени (DAS28 6,37), рентгенологическая стадия 1, ФК 2.

Ухудшение состояния здоровья пациента подтверждено. Произведена коррекция терапии: метотрексат 15 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 7 мг 1 раз в неделю, метипред 4 мг 1 раз в день. Через сутки после приема метотрексата проведен контроль печеночных ферментов: АСТ 37 Е/л, АЛТ 37,2 Е/л. Далее пациентка, как предписано по протоколу исследования, осуществляла раз в месяц визит в личном кабинете и раз в 3 месяца проходила осмотр в клиник у врача. К 5 месяцу исследуемая отметила улучшение состояния здоровья: ЧБС 7, ЧПС 5, ВАШ 27, DAS28 4,1. На фоне прежней продолжающейся терапии к 9 месяцу происходило постепенное снижение степени активности РА, на 9 месяц наступила ремиссия, которая была подтверждена объективно доктором:

ЧБС 1, ЧПС 0, ВАШ 2 мм, DAS28 2,6.

Общий анализ крови: эритроциты $3,27 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 125 г/л, тромбоциты $300 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $9,2 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 70,0 %, лимфоциты 23 %, моноциты 6,0 %, СОЭ 19 мм/ч.

Б/х анализ крови: общий белок 67 г/л, альбумины 44 г/л, общий билирубин 11,2 мкмоль/л, креатинин 878 мкмоль/л, мочевины 4,1 ммоль/л, АЛТ 32,1 Е/л, АСТ 31,0 Е/л, СРБ 2,1 мг/л, РФ 4,7 ме/мл. Состояние ремиссии сохранялось до конца 12 месяцев исследования. На 12 месяце были проведены контрольные исследования:

ЧПС 5, ЧБС 5, ВАШ 29 мм

Общий анализ крови: эритроциты $3,81 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты $288 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $8,07 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 72,0 %, лимфоциты 22,5 %, моноциты 5,1%, СОЭ 15 мм/ч.

Б/х анализ крови: общий белок 70,0 г/л, альбумины 45 г/л, общий билирубин 9,9 мкмоль/л, креатинин 69 мкмоль/л, мочевины 4,0 ммоль/л, АЛТ 34,0 Е/л, АСТ 32,5 Е/л, СРБ 2,1 мг/л, РФ 5,0 ме/мл.

Рентгенография стоп: ширина суставных щелей сужена, преимущественно в 1 плюснефаланговых суставах. Субхондральный склероз. Единичные китовидные просветления. Единичные эрозии.

Рентгенография кистей: ширина суставных щелей сужена. Субхондральный склероз. Остеопороз. Китовидные просветления костей запястья, пястнофаланговых и дистальных межфаланговых суставов. При рентгенологическом исследовании на протяжении года прогрессирования не отмечено.

Данные опросников на 12 месяце исследования: HAQ 0,9, EQ-5D 0,84. Тест Мориски Грина 4 балла, DAS28 2,1.

Получаемое лечение: метотрексат 15 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 7 мг 1 раз в неделю, метилпреднизолон 4 мг 1 раз в день. Таким образом, благодаря использованию интернет портала удалось своевременно диагностировать обострение заболевания и провести коррекцию терапии. К 9 месяцу исследования была достигнута ремиссия, продолжавшаяся

до конца исследования, помимо этого, согласно данным опросников произошло повышение качества жизни.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По официальным данным, РА остается наиболее распространенным заболеванием среди всех воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Основной целью лечения данного заболевания является достижение ремиссии или более низкой степени активности. На современном этапе достижение основной цели лечения РА является теоретически возможным, так как имеется достаточный арсенал базисных противовоспалительных препаратов, назначение которых позиционируется на ранних сроках заболевания [25,71].

Поменялась и концепция мониторинга, она стала более жесткой, так показатели активности, согласно современным рекомендациям, необходимо определять ревматологом ежемесячно при высокой/умеренной степени активности РА, при стабильной активности каждые 3-6 месяцев. Контроль активности заболевания в рутинной практике производится с применением стандартизованных международных индексов активности заболевания [90,152,198].

В реальной практике только у от 5–6% до 47% больных РА удается достичь ремиссии [24,85,206]. Однако по ряду причин достижение основной цели лечение труднодостижимо. В результате чего нам представилось актуальным оценить эффективность и безопасность методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

Целью данного исследования было использование «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита» для изучения эффективности и безопасности методики ведения больных женщин РА посредством «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита». Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1) Оценить эффективность методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

2) Оценить безопасность методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

3) Изучить приверженность пациентов к лечению в результате использования методики ведения больных РА с использованием «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

4) Изучить качество жизни больных РА, ведение которых осуществляется при помощи «Интернет портала самоконтроля активности ревматоидного артрита».

Для решения поставленных задач в исследование последовательно включались пациенты, обратившиеся к терапевтам и/или ревматологам в ОККД и находившиеся на стационарном лечении в ГБУ РО ОККД и ГБУ № 5 в марте - декабре 2017 года при наличии у них в амбулаторной карте/истории болезни установленного диагноза ревматоидный артрит.

Критерии включения были следующие:

– наличие у больного, обратившегося в поликлинику, находившемся на стационарном лечении, в амбулаторной карте или истории болезни диагноза РА;

– возраст ≥ 18 лет;

– умение владеть и наличие ПК;

– постоянное проживание на территории города Рязани и Рязанской области;

– обучение самоконтролю пациентов по оригинальной методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания».

Критерии исключения:

– беременность и период лактации;

– наличие в анамнезе ОНМК;

- психические заболевания;
- инфаркт миокарда;
- отсутствие компьютера;
- отсутствие навыков обучения по оригинальной методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания».

Всего в исследование был включен 121 пациент. Далее была сформирована контрольная группа (n=20) из пациентов, которые отказались участвовать в исследовании, в связи с отсутствием ПК, лечение которых осуществлялось в реальной клинической практике.

На первом этапе данные пациентов (пол, возраст, основное заболевание и его осложнения, данные опросников НАQ, EQ-5D, уровня боли по ВАШ, результаты проведенных лабораторных и инструментальных обследований, назначенное лечение) были получены на исходном их визите в клинику посредством очного осмотра и обследования. Каждый приглашенный для участия в исследовании больной был полностью проинформирован в доступной для понимания форме (устной и письменной) о цели и характере исследования, после чего давал свое письменное согласие на участие в исследовании. Все требующиеся сведения вносились в специально разработанную в ходе совместной работы с сотрудниками кафедры госпитальной терапии РязГМУ карту пациента, включенного в исследование в личном кабинете врача интернет портала. После этого информация с электронной базы данных переносилась в таблицы программы Microsoft Excel.

На втором этапе исследования проводился углубленный анализ пациентов с диагнозом РА. Пациенты, отобранные на этом этапе исследования (n=101) (основная группа), приглашались в клинику 1 раз в 3 месяца и внепланово при ухудшении состояния или отсутствия положительной динамики, по их мнению. Им проводились клинический осмотр, лабораторное исследование и анкетирование по опросникам НАQ, EQ-5D. Все данные доктор вносил в электронную карту пациента на сайте интернет портала. Ежемесячно

пациенты основной группы в своем личном кабинете отмечали на схеме ЧПС, ЧБС, уровень боли по ВАШ и заполняли опросники. Вся информация отправлялась врачу, которую он дистанционно оценивал и принимал необходимые решения. Данные переносились из электронной базы данных в таблицы программы Microsoft Excel. Пациенты контрольной группы (n=20) приглашались в клинику через 12 месяцев, где им также проводились клинический осмотр, лабораторное исследование и анкетирование по опросникам HAQ, EQ-5D, после чего полученные данные переносились в таблицы программы Microsoft Excel.

На третьем этапе исследования проводилась оценка активности заболевания пациентов на момент включения и через 12 месяцев исследования в основной исследуемой группе. Также проводилась оценка активности РА в контрольной группе, лечение которых осуществлялось в реальной клинической практике. Затем осуществлялось сравнение средних показателей активности РА через 12 месяцев после включения в исследование основной и контрольной групп.

В исследование в основную группу был включен 101 пациент, в контрольную – 20. Все лица женского пола. Медиана возраста основной и контрольной групп достоверно не отличалась и составляла 57,0 (50,0; 61,0) и 57,5 (50,0; 63,0), соответственно. Большая часть пациентов была представлена лицами пожилого возраста. Среди всех больных основной группы, включенных в исследование, 6 (5,9%) больных РА составляли лица в возрасте от 32 до 44 лет, 63 (62,4%) исследуемых составляли лица в возрасте от 45 до 59 лет; 32 (31,7%) пациента – лица в возрасте более 60 лет, что сопоставимо с цифрами, полученными во французском и испанском исследованиях, где средний возраст больных составил $56,7 \pm 13,9$ года и $61,0 \pm 13,0$ года соответственно [114,170].

Среди всех больных контрольной группы 1 (5%) больной РА был в возрасте от 32 до 44 лет, 12 (60%) исследуемых составляли лица в возрасте от 45 до 59 лет; 7 (35%) пациентов – лица в возрасте более 60 лет.

Анализируя тяжесть течения и прогноз заболевания, нами оценивалась серопозитивность по РФ и АЦЦП: большая часть пациентов основной группы была серопозитивна по РФ 52 (51,5%), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Однако по АЦЦП, что в основной, что в контрольной группах, преобладали серонегативные пациенты: 64 (63,45%) и 12 (60%) соответственно.

Обращает на себя внимание высокий процент пациентов обеих исследуемых групп 74 (73,3 %) в основной и 17 (85%) в контрольной с серьезными суставными изменениями в кистях и стопах: околосуставной остеопороз в сочетании с сужением суставной щели и эрозиями, что соответствует II и III рентгенологической стадиям. Необратимые изменения по типу анкилоза суставов наблюдались у 11 (10,9%) – в основной и 1 (5%) – в контрольной группах. Данные полученные нами при анализе рентгенологических снимков соответствуют результатам российского исследования, проведенного под руководством Н.В. Чичасовой, С.В. Владимировым и другими [53,127].

Стоит отметить, что в основной и контрольной группе доминирующая часть больных РА имели позднюю клиническую стадию: 50 (49,5%) и 12 (60%) соответственно, что, скорее всего, связано с поздним обращением пациентов за медицинской помощью. Полученные данные хорошо коррелируют с результатами, полученными в финском исследовании [126]. Большинство пациентов обеих исследуемых групп имели I ФК РА, то есть с сохранением профессиональной деятельности. Однако 10,9% больных основной группы и 15% контрольной оказались полностью нетрудоспособны, но сохраняли функцию самообслуживания. Схожие результаты были получены О.Ю. Вакуленко, О.А Кричевской и другими в ходе исследования, которое показало достаточно значительные показатели стойкой потери трудоспособности, установленные у 13% больных РА в РФ [14].

Распределение пациентов основной группы по степеням активности по индексу DAS28 выявило следующую закономерность: на момент включения

большая часть пациентов имела 2 степень активности заболевания - 76 (73,25%). Высокая степень активности была продемонстрирована в российском одномоментном эпидемиологическом исследовании RAISER [65]. Через 12 месяцев наблюдения выявляется статистически значимое изменение: большинство больных РА основной группы достигли ремиссии и 1 степени активности заболевания 94 (93,1%) пациента, то есть была достигнута основная цель лечения – Treat to target recommendations. В контрольной группе изначально наблюдаются аналогичные явления, большая часть пациентов имела 2 степень активности – 80% ($p>0,05$). Однако спустя 12 месяцев наблюдения лишь 6 (30%) исследуемых достигли основной цели лечения ($p<0,05$). Оценивая динамику средних значений индекса DAS28, важно обратить внимание на то, что у большей части исследуемых основной группы (82%) наблюдается хороший эффект от терапии. При этом стоит отметить, что 6 (5,9%) пациентов находились в состоянии «без динамики», а 1 (0,99%) – претерпел ухудшение состояния здоровья, которое выразилось в увеличении степени активности, возможно, связанное с недостаточной приверженностью пациентов к терапии или патогенетическими особенностями течения РА. Анализируя динамику активности РА пациентов основной группы по критериям ACR, можно установить, что доля больных достигших величины ответа ACR 70 к концу исследования увеличивается, а ACR 20 – уменьшается, что свидетельствует о положительной динамике и эффективности проводимой терапии.

Обращает на себя внимание высокий процент больных РА, достигших ремиссии (63,4%), что превышает приводимые в литературе данные по достижению ремиссии в обычной реальной практике. Как правило, при ведении пациентов согласно последним клиническим рекомендациям, ремиссии удается добиться у 20-40% больных [97,155,169]. Однако, в ряде исследований, эти показатели были еще ниже. Так по результатам данных шведского исследования, в которое было включено 29 084 пациента, по критериям ACR/EULAR-Boolean в течение 2,5 лет ремиссии достигли 17,5% пациентов ($p<0,001$) [165,167]. По данным регистра NOAR ($n=868$) можно проследить

аналогичную тенденцию: только 12% пациентов достигли стойкой ремиссии в течение в среднем 5 лет [138].

Как известно, в мировой практике для оценки активности заболевания также используется показатель CDAI, который сопоставим с индексом DAS28 [88]. Дополнительно, для самостоятельной оценки пациентом активности РА, нами был создан индекс CDAI home, который достоверно коррелирует с DAS28 и статистически значимо не отличается от CDAI.

При анализе качества жизни пациентов обеих исследуемых групп видно, что изначально данные показатели, а именно результаты оценки состояния здоровья по опросникам (HAQ и EQ-5D) – сопоставимы, большая часть пациентов имела умеренные и выраженные нарушения жизнедеятельности.

Через 12 месяцев исследования в основной группе 61,4% пациентов достигли минимальных нарушений жизнедеятельности, в то время как в контрольной группе только у 30% больных улучшилось качество жизни. У 43,9% больных РА основной группы на момент включения отмечаются выраженные функциональные нарушения по индексу HAQ > 2, аналогичное распределение пациентов показано в исследовании RAISER [65].

Однако, к концу исследования у большей части пациентов основной группы удалось добиться выраженного эффекта от терапии по индексу HAQ, чаще всего, к 6 месяцу исследования. Аналогичный положительный результат прослеживается и при оценке динамики показателей шкал опросника EQ-5D и ВАШ: основная часть пациентов к 12 месяцу исследования достигают минимальных функциональных нарушений, причем, положительная динамика возникает уже к 9 месяцу исследования.

Как известно, «золотым» стандартом лечения РА, согласно современным рекомендациям, является МТ. 94,96% пациентов основной группы получали МТ в качестве, как монотерапии, так и в комбинации с другими БПВП и НПВП.

Полученные нами данные подтверждены в исследовании RAISER [65].

Максимальная доза, которая применялась для терапии, составляла 30 мг.

Наиболее частой комбинацией применяемой для лечения РА было применение МТ совместно с преднизолоном – 31,6%.

В целом, 100% больных РА были на базисной терапии, наиболее часто используемой, альтернативой МТ был СФ – 2%.

Большинству пациентов 84,2% основной группы проводилась коррекция терапии: увеличение дозы МТ или добавление второго препарата под контролем концентрации АСТ, АЛТ. Было выявлено, что в доминирующем числе случаев доза МТ увеличивалась на 5 мг у 44,6% пациентов. Причем, коррекция терапии проводилась чаще на ранних сроках исследования: 44,5% на 3 месяце, 39,6% - на 6 месяце.

В контрольной группе также основная часть пациентов получала МТ – 90%, однако коррекция терапии проводилась реже, лишь в 50% случаев, максимально назначенная доза МТ составляла 20 мг. В качестве комбинированной терапии с МТ чаще использовался также преднизолон – 20%. Чаще всего, доза МТ увеличивалась на 2,5 мг у 30% пациентов. 10% больных не получали базисные препараты, их лечение проводилось НПВП.

По протоколу проводимого нами исследования пациент ежемесячно в один и тот же день месяца (+/- 3 дня) должен был отмечать ЧПС, ЧБС на схеме, заполнять опросники, указывать длительность утренней скованности и отправлять данные врачу. 90,1% больных РА соблюдали данное условие и посещали сайт в установленные временные рамки. Однако, 9,9% оказались недостаточно приверженными, данным пациентам приходилось отправлять смс-уведомление на мобильный телефон или звонить и лично напоминать о необходимости оформления визита в личном кабинете интернет портала.

Тем не менее, все 100% пациентов основной группы выполнили программу мобильного взаимодействия, в отличие от контрольной группы, где число приверженных больных составило 35% (n=7).

В среднем пациенты контрольной группы посещали доктора в амбулаторных условиях 4,89 (1;11) раз в год, в то время как больные из основной группы контактировали со своим лечащим врачом минимум 12 раз, из

них очных осмотров было, как минимум, 5 (не учитывая внеплановые проверки, которые предполагались по протоколу при резком ухудшении самочувствия пациента), остальные – дистанционные. За все время исследования у 7 (6,9%) пациентов основной исследуемой группы были внеплановые проверки при ухудшении состояния здоровья, по их мнению, из них 6 (85,7%) были достоверными, таким пациентам проводилась коррекция терапии и лабораторный контроль.

Полученные нами данные можно объяснить удобным и эффективным взаимодействием пациента и врача, что, в частности, позволило увеличить дозу МТ под контролем клинической и лабораторной эффективности и достигать ремиссии заболевания постепенно в течение 12 месяцев наблюдения с максимальным результатом в течение первого полугодия. Следует отметить, что подобная тактика ведения пациентов РА при помощи интернет портала обеспечивает высокую степень взаимодействия общения больного и врача, что позволило всем 101 пациентам в течение 12 месяцев выполнить программу мобильного взаимодействия.

Невысокая эффективность ведения больных РА контрольной группы могут быть объяснены более низкой частотой назначения и более низкими дозами МТ, а также отсутствием регулярной тактики ведения пациентов.

Таким образом, благодаря использованию самооценки активности заболевания и взаимодействию посредством интернет портала с врачом-ревматологом пациенты основной группы значительно чаще и в более короткие сроки достигали ремиссии/уменьшения степени активности РА, чем пациенты контрольной группы. У больных РА, ведение которых осуществлялось посредством разработанного нами интернет портала, удавалось своевременно выявлять обострение заболевания и проводить коррекцию терапии. У большинства пациентов основной группы наблюдается повышение качества жизни и улучшение функциональных способностей, а также данные больные были более приверженными к лечению по сравнению с пациентами, ведение которых осуществлялось в реальной практике.

Всё вышперечисленное может свидетельствовать об эффективности и безопасности данной мобильной программы.

ВЫВОДЫ

1. Ведение больных РА посредством разработанного нами «Интернет портала самоконтроля активности РА» является эффективным методом и позволяет достичь основной цели лечения у большинства больных в короткие сроки (от 3-х до 6 месяцев): ремиссии в 63,4% случаев и снижения активности заболевания – в 29,7 % .

2. Методика ведения больных ревматоидным артритом с использованием «Интернет портала самоконтроля активности РА» является безопасной и позволяет выявить обострение РА у 50,5% больных, провести коррекцию лечения под контролем лабораторных параметров биологической переносимости препаратов (лейкоцитоз крови, АСТ, АЛТ).

3. Взаимодействие врача и пациента РА при помощи интернет портала обеспечивает высокую приверженность больных РА к лечению в 90,1% случаев, что статистически значимо выше, чем у больных, не использующих постоянной связи с врачом. Число приверженных пациентов в последнем случае составило (35%). Использование интернет портала позволило всем пациентам основной группы в течение 12 месяцев закончить программу мобильного взаимодействия,

4. У пациентов в основной исследуемой группе, использующих интернет портал, наступает статистически значимое улучшение состояния здоровья и качества жизни по показателям тестов EQ-5D, HAQ через 12 месяцев наблюдения, что достоверно выше результатов в контрольной группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение методики «Интернет портала самоконтроля активности РА» у больных женщин РА может быть использовано для улучшения качества, эффективности и безопасности ведения данной группы пациентов при длительном наблюдении (12 месяцев) в амбулаторно-поликлинических условиях.

2. Применение методики «Интернет портала самоконтроля активности РА» может быть использовано для дистанционного ведения в удаленных от медицинских центров районах.

3. Врачу необходимо создать личный кабинет на сайте портала: www.rheumo.rzgmu.ru, для использования интернет портала и ведения больных РА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИБС – ишемическая болезнь сердца
МТ – метотрексат
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ООАБ – общая оценка активности больным
ООЗБ – общая оценка здоровья больным
ПЛ – плаквенил
СФ – сульфасалазин
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – с-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
Т2Т – Treat to Target (лечение до достижения цели)
ФК – функциональный класс
ФР – факторы риска
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирджанова, В.Н. Валидация индекса функциональной активности пациента ревматоидным артритом (PAS) [Текст] / В.Н. Амирджанова, О.М. Фоломеева, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, № 4. – С. 89-96. DOI:10.14412/1995-4484-2007-89-96
2. Амирджанова, В.Н. Валидация русской версии общего опросника EUROQOL – 5D (EQ-5D) [Текст] / В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, № 3. – С. 69-76.
3. Амирджанова В.Н. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом [Текст] / В.Н. Амирджанова; ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 60-65.
4. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОСТ) [Текст] / И.А. Баранова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 5. – С. 58-64. 188
5. Анализ фармакотерапии больных ревматоидным артритом в Рязанской области [Текст] / Н.К. Заигрова [и др.] // Сочетанная патология в клинической практике: сб. науч. тр., посвящ. 70-летию кафедры факультетской терапии / редкол.: О.М. Урясьев, А.В. Соловьева, Ю.А. Панфилова; РязГМУ. – Рязань, 2013. – Вып.2. – С. 59-61.
6. Бадочкин, В.В. Эффективность и переносимость метотрексата при псориатическом артрите [Текст] / В.В. Бадочкин // Фарматека. – 2012. – № 19(252). – С. 45–51.
7. Балабанова, Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. [Текст] / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т.53, № 2. – С. 120–124.
8. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом [Текст] / Ю.В.

Муравьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т.53,№ 4. – С. 371 doi: 10.14412/1995-4484- 2015-371-374

9. Белов, Б.С. Генно-инженерные биологические препараты и инфекции у больных ревматоидным артритом: современное состояние проблемы [Текст] / Б. С. Белов, Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2009. – Т.17,№21. – С.1418-1425.

10. Беляков, В.К. Обоснование и развитие концепции телемедицины как новой основы оказания медицинской помощи [Текст] / В.К. Беляков, О.Ю. Голованова, Р.И. Пташинский // Экономика здравоохранения. – 2006. – №1. – С.12-17.

11. Валидация индексов EQ-5D и HADS для оценки качества жизни у больных паникулитами [Текст] / Н.М. Савушкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55,№ 2. – С. 177-181.

12. Валидация русско-язычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ) [Текст] / В.Н. Амирджанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №2. – С. 59-64.

13. Васильков, В.Г. Телекоммуникационные технологии и развитие службы медицины критических состояний [Текст] / В.Г. Васильков, А.И. Сафронов // Информ. технологии. – 2000. – № 6. – С. 48–50.

14. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда [Текст] / О.Ю. Вакуленко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 52,№ 3. – С. 60–7.

15. Владзимирский, А.В. Телемедицина [Текст] / А.В. Владзимирский. – Донецк: Цифровая типография, 2011. – 437 с.

16. Влияние симптоматических препаратов медленного действия на качество жизни больных остеоартрозом суставов кистей [Текст] / О.В. Симонова [и др.] // Фарматека. – 2017. – №7. – С. 52-55.

17. Герасименко, И.Н. Организация телемедицинской сети в системе муниципального здравоохранения [Текст] / И.Н. Герасименко // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. – №1. – С.39-41.

18. Григорьев, А.И. Телемедицина в России [Текст] / А. И. Григорьев, О. И. Орлов // Вестн. Рос. АМН. – 2004. – №10. – С.30-35.

19. Динамика функциональных показателей суставного синдрома у больных остеоартрозом под влиянием различных схем лечения [Текст] / Л.В. Васильева [и др.] // Фарматека. – 2015. – №19. – С. 39-42.

20. Довгалевский, П.Я. Инновационная медицинская технология амбулаторного лечения артериальной гипертонии на основе компьютерной Internet-системы и мобильной телефонной связи [Текст] / П.Я. Довгалевский, В.И. Гриднев, А.Р. Кисёлев // Совр. мед. технологии. – 2008. – № 1. – С. 91–93.

21. Доценко, С.С. Клинико-лабораторные предикторы эффективности базисной терапии при ревматоидном артрите [Текст] / С. С. Доценко, Л. Н. Шилова // Фарматека. – 2017. – №19. – С. 53-56.

22. Древаль, Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Р.О. Древаль // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 58–63.

23. Жукова, Н.В. Объем и характер лабораторных исследований у госпитализированных больных по поводу ревматоидного артрита [Текст] / Н.В. Жукова // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – №1. – С. 54-58 . 5

24. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита [Текст] / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 3. – С. 331–335.

25. Зотова, Л.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: фокус на безопасность [Текст] / Л.А. Зотова, В.С. Петров // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2015. – № 1. – С. 25–30.

26. Каневская, М.З. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний [Текст] / М.З. Каневская, С.В. Гурская // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 47–53.

27. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита [Текст]. – М., 2013. – 18 с.

28. Конвенция по правам человека и биомедицине Совета Европы [Текст] // Экспресс-хроника. – 1997. – № 2.– Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.coe.ru/03conv-bio.htm>.

29. Куделина, О.В. Медицинская информатика [Текст] / О.В. Куделина, С.М. Хлынин. – Томск: СибГМУ, 2009. – 83 с.

30. Лечение ревматоидного артрита «до достижения цели» (Treat to target): пересмотр рекомендаций (Международная экспертная группа/2014) [Текст] / Н.Т. Ватутин [и др.] // Современная ревматология. – 2016. – Т.10, № 3. – С. 95-100.

31. Медведев, О.С. Что такое телемедицина? [Текст] / О.С. Медведев. – Электрон. дан. – Режим доступа: URL: <http://www.ctmed.ru/telemed/tm1.html> (дата обращения: 18.02.2013).

32. Международные этические требования к медицинским исследованиям с участием человека [Текст] // Терапевтический архив. – 1996. – № 11. – С. 58 – 64.

33. Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против [Текст] / Е.В. Юрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 5. – С. 655-660.

34. Моисеев, В.С. Ранний ревматоидный артрит: лучшая схема фармакотерапии (исследование) BeST [Текст] / В.С. Моисеев, Л.В. Козловская // Клинич. фармакология и терапия. – 2009. – №1. – С.56-60.

35. Муравьев, Ю.В. Рациональное лечение ревматоидного артрита [Текст] / Ю.В. Муравьев // Фарматека. – 2013. – №19. – С. 104-107.

36. Надлежащая клиническая практика: [ГОСТ Р 52379 – 2005] [Текст]. – М.: Стандартинформ, 2006. – 34 с.

37. Наливаева, А.В. Информационные технологии в медицине: доказанные факты и нерешенные проблемы [Текст] / А.В. Наливаева // Бюл. мед. Интернет-конференций. – 2012. – № 2 (11). – С. 894–897.

38. Насонов, Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 2 (Приложение 1). – С. 1–24.

39. Насонов, Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 4. – С. 421-33.

40. Насонов, Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита - блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов [Текст] / Е.Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2009. – Т.17, №3. – С.150-155.

41. Насонов, Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 2. – С. 209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221

42. Насонов, Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 1. – С. 8-26. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26

43. Насонов, Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т.53, №3. – С. 238-50. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250

44. Насонов, Е.Л. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: новые возможности и рекомендации [Текст] / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2016. – Т.88, №12. – С. 4-10.

45. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2. – С. 138-150.

46. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Научно-практическая

ревматология. – 2013. – Т. 51, № 6. – С. 609-22. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22

47. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 557-571.

48. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Г. В. Лукина // Терапевт. арх. – 2013. – Т.85, №8. – С. 20-28.

49. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов [Текст] / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2007. – Т.79, №5. – С.5-8.

50. Никитина, Н.М. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.М. Никитина, А.П. Ребров // Терапевт. арх. – 2009. – Т.81, №6. – С.29-34.

51. Образовательная программа и ее эффективность у больных остеоартрозом [Текст] / С.С. Якушин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2001. – Т. 39, № 5. – С. 71-75. DOI:10.14412/1995-4484-2001-476

52. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп [Текст] / А.А. Крель [и др.] // Вопросы ревматологии. – 1981. – № 3. – С. 11–5.

53. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его эволюцию. IV. Методы оценки структурно-анатомических повреждений параартикулярных тканей кисти и функциональной способности больных [Текст] / Е.В. Болотин [и др.] // Вопросы ревматологии. – 1982. – № 4. – С. 23-7.

54. Октябрьская, И.В. Влияние средств базисной и биологической терапии на показатели клинической активности, качество жизни и

психологический статус больных ранним ревматоидным артритом [Текст] / И.В. Октябрьская, И.Б. Беляева // Фарматека. – 2011. – №9. – С. 75-79.

55. Олюнин, Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 15–20.

56. Олюнин, Ю.А. Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 54–59.

57. Осипова, И.В. Как повысить приверженность к лечению кардиологического больного в практике врача терапевта? [Текст] / И.В. Осипова // Избранные вопросы кардиологии в терапевтической практике, научный симпозиум (4-5 октября, 2016 года). – Новосибирск, 2016. – С. 24-27.

58. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите [Текст] / Ю.В. Муравьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 5. – С. 58–61.

59. Оценка качества жизни как критерий эффективности восстановительного лечения при ревматоидном артрите [Текст] / Р.А. Грехов [и др.] // Клинич. медицина. – 2008. – №7. – С.39-42.

60. Петри, А. Наглядная статистика в медицине [Текст]: пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.

61. Плавинский, С.Л. Введение в биостатистику для медиков [Текст] / С. Л. Плавинский. – М., 2011. – 582 с.

62. Планирование и оценка эффективности реабилитации больных остеоартрозом: использование базового набора Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [Текст] / Г.Н. Пономаренко [и др.] // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2017. – Т.94, №1. – С. 4-8.

63. Приказ Минздрава от 12 ноября 2012 г. N 900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "Ревматология"» [Текст]. – М., 2012.

64. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) [Текст] / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 138-44. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144

65. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) [Текст] / О.М. Фоломеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 50–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1406>.

66. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 5. – С. 472-84. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.

67. Рекомендации по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите [Текст] // Клинич. фармакология и терапия. – 2009. – №1. – С. 38-43.

68. Румянцева, Д.Г. Проект мобильного приложения «ASpine» для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом [Текст] / Д.Г. Румянцева, Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 6. – С. 621-627.

69. Сатыбалдыева, М.А. Ревматоидный артрит и венозные тромбозные осложнения [Текст] / М.А. Сатыбалдыева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 4. – С. 456-462.

70. Сидоров, В.Д. Реабилитация пациентов с остеоартрозом [Текст] / В. Д. Сидоров, С. Б. Першин // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2015. – Т. 92, №5. – С. 28-34.

71. Современная практика лечения метотрексатом ревматоидного артрита [Текст] / Ю.В. Муравьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 4. – С. 117–9.

72. Стандарты ведения больных. Клинические рекомендации [Текст]. – М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2007,2008. – Вып.2. – 1376 с. – ([Нац.проект "Здоровье"]).

73. Стребкова, Е.А. Остеоартроз и метаболический синдром [Текст] / Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева // Фарматека. – 2015. – №17. – С. 15-19.

74. Телемедицина. Возможности и развитие в государствах-членах [Текст]: доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. Серия «Глобальная обсерватория по электронному здравоохранению». – М.,2010. – Т. 2.

75. Удовика, М.И. Особенности терапии первичного остеоартроза у пациентов с коморбидными заболеваниями [Текст] / М. И. Удовика // Фарматека. – 2015. – №16. – С. 81-85.

76. Фармакогенетические критерии эффективности базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита [Текст] / В.И. Коненков [и др.] // Терапевт. арх. – 2010. – Т.82, №12. – С. 56-61.

77. Фатыхов, Р.Р. Некоторые аспекты внедрения телемедицинской технологии в практическое здравоохранение [Текст] / Р.Р. Фатыхов // Экономика здравоохранения. – 2003. – №8. – С.40-44.

78. Федеральный закон от 29 июля 2017 г. N 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" [Текст]. – М.,2017.

79. Хасанов, И. Медицинские информационные системы и мобильный телемониторинг пациентов [Текст] / И. Хасанов // Материалы конференции «Информационные технологии в здравоохранении» (Казань, 9 июня 2011 г.). – Электрон. дан. – Режим доступа: URL: http://www.kirkazan.ru/@files/upload/Khassanov_2011.pdf (дата обращения: 19.02.2013).

80. Хитров, Н.А. Варианты локальной терапии остеоартроза [Текст] / Н. А. Хитров // Фарматека. – 2015. – №16. – С. 10-16.
81. Чичасова, Н.В. Остеоартроз и коморбидность: проблема выбора нестероидных противовоспалительных препаратов [Текст] / Н. В. Чичасова // Фарматека. – 2015. – №19. – С. 7-13.
82. Чичасова, Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов [Текст] / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 28–34.
83. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity [Text] / G. Stucki [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38, № 6. – P. 795-8.
84. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice [Text] / J.S. Smolen [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>
85. Aletaha, D. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis [Text] / D. Aletaha, J. Smolen // Clin Exp Rheumatol. – 2005. – Vol. 23, № 5 (Suppl 39). – P. S100–8.
86. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis, 2015 [Text] / J.A. Singh [et al.] // Arthritis Rheum. – 2016. – Vol. 68. – P. 1-26. doi: [10.1002/art.39489](https://doi.org/10.1002/art.39489)
87. Apps for people with rheumatoid arthritis to monitor their disease activity: A review of apps for best practice and quality [Text] / R. Grainger [et al.] // JMIR mHealth uHealth. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. e7. doi: [10.2196/mhealth.6956](https://doi.org/10.2196/mhealth.6956)
88. Assessing remission in clinical practice [Text] / M. Mierau [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>
89. Association between health-related quality of life and clinical efficacy endpoints in rheumatoid arthritis patients after four weeks treatment with anti-

inflammatory agents [Text] / H.G. Eichler [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 43, № 5. – P. 209–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CP43209>.

90. Avci, A.B. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future [Text] / A.B. Avci, E. Feist, G.R. Burmester // *RMD Open.* – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127.

91. Barnes, C.G. Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment [Text] / C.G. Barnes, A.L. Turnbull, B. Vernon-Roberts // *Ann Rheum Dis.* – 1971. – Vol. 30. – P. 359-74. doi: 10.1136/ard.30.4.359

92. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis [Text] / M. Hoekstra [et al.] // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 645–8.

93. Boulware, D.W. Pulmonary manifestations of the rheumatic diseases [Text] / D.W. Boulware, D.N. Weissman, N.J. Doll // *Clin Rev Allergy.* – 1985. – Vol. 3, № 2. – P. 249–67. DOI://dx.doi.org/10.1007%2FBF02992987.

94. Bourre-Tessier, J. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review [Text] / J. Bourre-Tessier, B. Haraou // *J Rheumatology.* – 2010. – Vol. 37. – P. 1416-21. doi: 10.3899/jrheum.090153

95. Breedveld, F.C. Neutropenia and infections in Felty's syndrome [Text] / F.C. Breedveld, W.E. Fibbe, A. Cats // *Brit J Rheumatol.* – 1988. – Vol. 27. – P.191-7. doi: 10.1093/rheumatology/27.3.19138.

96. Brooks, R. EuroQol: The Current State of Play [Text] / R. Brooks // *Health Policy.* – 1996. – Vol. 37. – P.53-72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6

97. Burmester, G.R. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis [Text] / G.R. Burmester, J.E. Pope // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10086). – P. 2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5

98. Byrd, S.L. Pulmonary manifestations of rheumatic disease [Text] / S.L. Byrd, B.A. Case, D.W. Boulware // *Postgrad Med.* – 1993. – Vol. 93, № 1. – P. 149–61.

99. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis [Text] / M.J. Van der Veen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* –1996. – Vol. 55, № 4. – P. 218–23.
100. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a populationbased study [Text] / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 722–32.
101. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis [Text] / O.D. Ortega-Hernandez [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 767-75. doi: 10.1007/s10067-009-1145-8
102. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis [Text] / T.V. Popkova [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1903-10.
103. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis [Text] / D.H. Solomon [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
104. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis [Text] / D.H. Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3444–9.
105. Caring for people with chronic conditions: a health system perspective [Text] / eds.: E. Nolte, M. McKee. –Berkshire, England: Open University Press, 2011. – 290 p.
106. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease [Text] / R.K. Moitra [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2005. – Vol. 44, № 2. – P. 256–7. Epub 2005 Jan 5.
107. Choi, H.K. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis [Text] / H.K. Choi, J.D. Seeger, K.M. Kuntz // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29, № 6. – P. 1156–65.
108. Combined treatment of giant-cell arteriitis with methotrexate and prednisolon: a randomized, double-blind, placebo controlled trial [Text] / J.A. Jover [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 143. – P. 493–500.

109. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany [Text] / D. Huscher [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65, № 9. – P. 1175–83.
110. De Lauretis, A. Review series: Aspects of interstitial lung disease: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? [Text] / A. De Lauretis, S. Veeraraghavan, E. Renzoni // *Chron Respir Dis.* – 2011. – Vol. 8. – P. 53-82.
111. Denko, C.W. Chronic arthritis with splenomegaly and leukopenia [Text] / C.W. Denko, C.W. Zumpft // *Arthritis Rheum.* – 1962. – Vol. 5. – P. 478-91.
112. Development and validation of a patient-based disease activity score in rheumatoid arthritis that can be used in clinical trials and routine practice [Text] / E.H. Choy [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.* – 2008. – Vol. 59, № 2. – P. 192-9.
113. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis [Text] / M.C. Aubry [et al.] // *J Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 937–42.
114. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - results from the German rheumatological database [Text] / A. Zink [et al.] // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 613-22.
115. Dougados, M. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA) [Text] / M. Dougados, M. Soubrier, E. Perrodeau // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 9. – P. 1725-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204733
116. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis [Text] / L.K. Stamp [et al.] // *J Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, № 12. – P. 2540–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/2Fjrheum.110481>.

117. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 964-75.
118. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
119. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis [Text] / N. Sattar [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2957–63.
120. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases [Text] / C.W. Sienknecht [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1977. – Vol. 36. – P. 500-7. doi: 10.1136/ard.36.6.500
121. Felty's syndrome: long-term follow-up after splenectomy [Text] / R.A. Moore [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1971. – Vol. 75, № 3. – P. 381-5. doi: 10.7326/0003-4819-75-3-381
122. Flynn, M.R. The Cardiology Audit and research. European Epidemiology Federation [Text] / M.R. Flynn. – URL: <http://dundee.ac.uk/iea/GoodPract.html>.
123. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
124. Fransen, J. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria [Text] / J. Fransen, M.C. Creemers, P.L. Van Riel // *Rheumatology (Oxford).* – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 1252–5. 199
125. Fries, J.F. Usefulness of the HAQ in the clinic [Text] / J.F. Fries, T. Pincus, F. Wolfe // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 811. 193

126. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland [Text] / T. Sokka [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 59-63.
127. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy [Text] / N.V. Chichasova [et al.]; Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Education of Physicians, I.M. Sechenov. – Moscow: Medical Academy.
128. Gliklich, R. Good Practice for Patient Registries [Text] / R. Gliklich // *AHRQ Annual Meeting.* – Bethesda, 2008. – URL: http://www.powershow.com/view1/e0bbfZDc1Z/Good_Practice_for_Patient_Registries_AH115RQ_Annual_Meeting_Bethesda_MD_September_9_2008_Speaker_Ric_powerpoint_ppt_presentation
129. Goldberg, J. Felty syndrome [Text] / J. Goldberg, R.S. Pinals // *Semin Arthritis Rheum.* – 1980. – Vol. 10. – P. 52-65. doi: 10.1016/0049-0172(80)90014-1
130. Halla, J.T. Under-recognized post-dosing reactions to methotrexate inpatients with rheumatoid arthritis [Text] / J.T. Halla, J.G. Hardin // *J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21, № 7. – P. 1224–6.
131. Health information technologies in systemic lupus erythematosus: focus on patient assessment [Text] / C. Tani [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 54.
132. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations [Text] / K.P. Liang [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 2. – P. 642-8. doi: 10.1002/art.21628
133. Kahlenberg, J.M. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus [Text] / J.M. Kahlenberg, M.J. Kaplan // *Annu Rev Med.* – 2013. – Vol. 64. – P. 249-63. doi: 10.1146/annurev-med-060911-090007. Epub 2012 Sep 27.

134. Kay, M. Health: New horizons for health through mobile technologies [Text] / M. Kay, J. Santos, M. Takane // World Health Organization. – 2011. – Vol. 3. – P. 66-71.
135. Kazis, L.T. Pain in rheumatic diseases: investigation of a key health status component [Text] / L.T. Kazis, R.F. Meenan, J.J. Anderson // *Arthr.Rheum.* – 1983. – Vol. 26. – P. 1017-1022.
136. Kobelt, G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis) [Text] / G. Kobelt // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. iii35–9.
137. Kraus, A. Fever in adult onset Still's disease. Response to methotrexate [Text] / A. Kraus, D. Alarcon-Segovia // *J Rheumatol.* – 1991. – Vol.18, № 6. – P. 918–20.
138. Kvalvik, A.G. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992 [Text] / A.G. Kvalvik, M.A. Jones, D.P. Symmons // *Scan J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 29. – P. 29–37.
139. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome [Text] / M. Abu-Shacra [et al.] // *J Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22, № 2. – P. 241–5.
140. Long-term methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow-up of of 460 patients treated in community practice [Text] / A. Wluka [et al.] // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 8. – P. 1864–71.
141. Low-dose methotrexate treatment in adult Still's disease [Text] / A.O. Aydintung [et al.] // *J Rheumatol.* – 1992. – Vol. 19, № 3. – P. 431–5.
142. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomized controlled trial [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381(9870). – P. 918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.
143. McKenna, F. Pain and Rheumatoid arthritis (letter) [Text] / F. McKenna, V. Wright // *Ann. Rheum. Dis.* – 1985. – Vol. 44. – P. 805.

144. Mechanisms of disease: The link between RANKL and arthritic bone disease [Text] / G. Schett [et al.] // *Nat Clin Pract Rheumatol.* – 2005. – Vol. 1. – P. 47-54. doi: 10.1038/ncprheum0036
145. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / R. Conway [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 66. – P. 803-12. doi: 10.1002/art.38322
146. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A life table review of 587 patients treated in community practice [Text] / R. Buchbinder [et al.] // *J Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20, № 4. – P. 639–44.
147. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systemic literature review [Text] / M. Bogas [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29, № 6. – P. 629–35.
148. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / R. Conway [et al.] // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269
149. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? [Text] / A. McLean-Tooke [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48. – P. 867-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep101
150. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature [Text] / F. Salaffi [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 1997. – Vol. 16, № 3. – P. 296–304.
151. Meystre, S. The current state of telemonitoring: a comment on the literature [Text] / S. Meystre. *Telemed* // *J. E. Health.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 63–69.
152. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [Text] / M.L. Prevoo [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38, № 1. – P. 44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>

153. Mori, S. Management of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: Safety of biological antirheumatic drugs and assessment of pulmonary fibrosis [Text] / S. Mori // *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 41-9. doi: 10.4137/CCRPM.S23288
154. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence [Text] / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med Care.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67-74.
155. Nagy, G. Sustained biologic-free and drugfree remission in rheumatoid arthritis, where are we now? [Text] / G. Nagy, R.F. van Vollenhoven // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol.17. – P.181. doi: 10.1186/
156. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online] (2016). – UK, 2016.
157. Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors [Text] / R.C. Bucknall [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1982. – Vol. 41. – P. 242-7. doi: 10.1136/ard.41.3.242
158. Oddis, C.V. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatopolymyositis [Text] / C.V. Oddis // *Curr Opin Rheumatol.* – 2000. – Vol. 12, № 6. – P. 492–7.
159. Pain as reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care [Text] / P. Mantyselka [et al.] // *Pain.* – 2001. – Vol. 89. – P. 175-180.
160. Patatianian, E. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis [Text] / E. Patatianian, D.F. Thompson // *Pharmacotherapy.* – 2002. – Vol. 22, № 9. – P. 1157–62.
161. Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography [Text] / I. Janta [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52, № 12. – P. 2243-50. doi: 10.1093/rheumatology/ket297.

162. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis [Text] / D.H. Solomon [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P.1608–12.
163. Pincus, T. Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second-line drugs and prednisolone [Text] / T. Pincus, S.B. Marcum, L.F. Callahan // *J Rheumatol.* – 1992. – Vol. 19, № 12. – P.1885–94.
164. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment [Text] / J. Rech [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Oct 19. – pii: annrheumdis-2015-207900. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900.
165. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register [Text] / M.J. Cook [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55, № 9. – P. 1601-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew210
166. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis [Text] / V.F. Panoulas [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46. – P. 1477–82.
167. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden [Text] / J.T. Einarsson [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – Mar 12. – doi: 10.1093/rheumatology/key054
168. Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study [Text] / R. Giacomelli [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2015. – Vol. 54, № 5. – P. 792-7. doi:10.1093/rheumatology/keu398.
169. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study [Text] / J. Haschka [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439

170. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity [Text] / L. Carmona [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 897-900.
171. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – A large multicenter UK study [Text] / C.A. Kelly [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53. – P. 1676-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
172. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study [Text] / T. Furuya [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 303-10.
173. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study [Text] / T. Furuya [et al.] // *J Bone Miner Metab.* – 2008. – Vol. 26. – P. 499-505. doi: 10.1007/s00774-007-0836-y
174. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta analysis of observational studies [Text] / J.A. Avina-Zubieta [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59, № 12. – P. 1690–7. DOI: doi: 10.1002/art.24092.
175. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [Text] / Avina- J.A. Zubieta [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 9. – P. 1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011- 200726. Epub 2012 Mar 16
176. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / R. Conway [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 156-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
177. Rosenstein, E.D. Felty's and pseudo-Felty's syndromes [Text] / E.D. Rosenstein, N. Kramer // *Semin Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 21, № 3. – P. 129-42. doi: 10.1016/0049- 0172(91)90002-H
178. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease [Text] / R. Ross // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–26.

179. Ruderman, M. Clinical and serological observations on 27 patients with Felty's syndrome [Text] / M. Ruderman, L.M. Miller, R.S. Pinals // *Arthritis Rheum.* – 1968. – Vol. 11. – P. 377-84. doi: 10.1002/art.1780110302
180. Samigullina, R.R. Respiratory system involvement in patients with rheumatoid arthritis. Part I [Text] / R.R. Samigullina // *Modern Rheumatology Journal.* – 2013. – Vol. 4. – P. 62–70.
181. Seitz, M. Enhanced in vitro induced production of interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to methotrexate treatment [Text] / M. Seitz, M. Zwiker, B. Wider // *J Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28, № 3. – P. 496–501.
182. Slot, O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid [Text] / O. Slot // *Scand J Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30, № 5. – P. 305–7.
183. Smolen, J.S. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges [Text] / J.S. Smolen, D. Aletaha // *Nat Rev Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
184. Sokka, T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent [Text] / T. Sokka, T. Pincus // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 430-2. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X
185. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement [Text] / Y. Matsui [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 385-91. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.10.008
186. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years [Text] / S.E. Gabriel [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 54–8.
187. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions [Text] / G. Schett [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201

188. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocortisone; compound E) and the pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis [Text] / P.S. Hench [et al.] // Proc Staff Meet Mayo Clin. – 1949. – Vol. 24. – P. 181.
189. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review [Text] / S.L. Weslake [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2010. – Vol. 49, № 2. – P. 295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
190. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations [Text] / G. Campion [et al.] // Medicine. – 1990. – Vol. 69. – P. 69-80. doi: 10.1097/00005792-199069020-00001
191. The lungs in rheumatoid arthritis- a clinical, radiographic and pulmonary function study [Text] / S.C.Morrison [et al.] // S Afr Med J. – 1996. – Vol. 86, № 7. – P. 829–33.
192. The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) questionnaire: validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status [Text] / J.H. Mason [et al.] // Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 156-162.
193. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia» [Text] / O.A. Nikitinskaya [et al.] // Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2018. – Vol. 56, № 3. – P.310-315. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315
194. The role of perceived and actual disease status in adjustment to rheumatoid arthritis [Text] / A. Groarke [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2004. – Vol. 43, № 9. – P. 1142–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh262>. Epub 2004 Jun 15.

195. The value of permanent follow-up of implantable pacemakers — first results of a European trial [Text] / K. Wallbruck [et al.] // *Biomed. Tech. (Berl.)*. – 2002. – Vol. 47 (Suppl. 1, part 2). – P. 950–953.
- 196.** Toroptsova, N.V. The risk of falls in patients with rheumatoid arthritis [Text] / N.V. Toroptsova, A.Yu. Feklistov // *Nauchno- Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. – 2016. – Vol. 54, № 6. – P. 705-711.
197. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis [Text] / N.J. Goodson [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43. – P. 731-6.
198. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update the recommendations of an international task force [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – Vol. 75. – P. 305. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
199. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a an international task force [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69. – P. 631-637.
200. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [Text] / C. Meune [et al.] // *Rheumatology*. – 2009. – doi: 10.1093/rheumatology/kep252
201. Turesson, C. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from a community based study [Text] / C. Turesson, A. Jarenros, L. Jacobsson // *Ann Rheum Dis*. – 2004. – Vol. 63. – P. 952-5. doi: 10.1136/ard.2003.018101
202. Twidler's syndrome detected by home monitoring device [Text] / M.F. Scholten [et al.] // *PACE*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1151–1152.
203. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis [Text] / T. Pincus [et al.] // *Bull Hosp Joint Dis*. – 2013. – Vol. 71 (Suppl. 1). – P. S9-19.

204. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis [Text] / L. Marguerie [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2002. – Vol. 69, № 3. – P. 275–81.
205. Use of self-administered joint counts in the evaluation of rheumatoid arthritis patients [Text] / N. Abraham [et al.] // *Arthritis Care Res*. – 1993. – Vol. 6, № 2. – P. 78-81.
206. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work disability in rheumatoid Arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys [Text] / S.M. Verstappen [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2004. – Vol. 51, № 3. – P. 488–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20419>.
207. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression [Text] / S. Bosello [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – Vol. 70, № 7. – P.1292–5.
208. Vij, R. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease [Text] / R. Vij, M.E. Streck // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. – P. 814-24. doi: 10.1378/chest.12-0741
209. Whiting-O'Keefe, Q.E. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis [Text] / Q.E. Whiting-O'Keefe, K.H. Fye, K.D. Sack // *Am J Med*. – 1991. – Vol. 90. – P. 711–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2F0002-9343%2891%2990667-M>.
210. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development [Text]: report of the WHO group consultation on health telematics (11–16 December). – Geneva, 1997.
211. World Health Organization. The Global Burden of Disease, 2004 Update [Text]. – Accessed 13 March 2012. – Available from: <http://www.who.int/health>