

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Юрова Елена Владимировна**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ МЕТОДОЛОГИИ  
САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО  
АРТРИТА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Якушин Сергей Степанович

РЯЗАНЬ – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Современный взгляд на амбулаторное ведение пациентов с ревматоидным артритом (стратегия «Лечение до достижения цели»).....	11
1.2 «Партнерские» взаимоотношения в диаде врач-пациент в лечении хронических неинфекционных заболеваний.....	16
1.3 Современные методы оценки активности ревматоидного артрита (DAS28, SDAI, CDAI).....	18
1.4 Методология самостоятельной оценки активности ревматоидного артрита.....	21
1.5 Экономические аспекты ведения пациентов с ревматоидным артритом.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	34
2.1 Дизайн и методы исследования больных.....	34
2.2 Алгоритм обучения пациентов с ревматоидным артритом самостоятельно оценивать болезненные и припухшие суставы.....	38
2.3 Методика самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита.....	40
2.4 Клиническая характеристика обследуемых больных.....	45
2.4.1 Клиническая характеристика обследуемых больных, включенных первый этап исследования.....	45
2.4.2 Клиническая характеристика обследуемых больных, включенных во второй этап исследования.....	47
2.5 Методы статистического анализа материала.....	50

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1 Разработка методики обучения самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита.....	53
3.2 Сравнение общепринятой и разработанной методик по определению болезненных и припухших суставов.....	54
3.3 Оценка эффективности методики определения болезненных и припухших суставов.....	55
3.4 Оценка факторов, влияющих на самостоятельное определение болезненных и припухших суставов.....	71
3.5 Клиническое и экономическое значения применения методики самооценки ревматоидного артрита.....	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	104
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
БЛАГОДАРНОСТИ.....	139

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным аутоиммунным ревматологическим заболеванием. Его частота в различных странах мира меняется от 0,5 до 2% [18,39]. Чаще эта патология встречается у женщин (соотношение с мужчинами 3:1), трудоспособного возраста (пик заболеваемости 40-55 лет). Вследствие осложнений, связанных с аутоиммунным процессом (васкулит, амилоидоз, потеря функции в пораженных суставах), и более частым развитием различных сопутствующих патологий (инфекционные, онкологические, кардиологические заболевания), через 3-5 лет без адекватного лечения происходит ухудшение как качества жизни (вплоть до инвалидизации), так и сокращение ее продолжительности [3,7,36,100,104,141,145,151]. Данные последствия можно предотвратить только своевременно назначив базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в необходимых дозах и достичь главной цели терапии — ремиссии или низкой активности [118,144].

Учитывая, что лечение РА проводится на протяжении всей жизни больного, важно строго контролировать активность заболевания не только на врачебном приеме, но и в домашних условиях, как при других неинфекционных терапевтических заболеваниях (сахарный диабет, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь и другие). Это позволяет более тщательно следить за динамикой процесса при подборе доз препаратов, поддерживать полученный эффект, предотвращать обострения заболевания благодаря ранней обращаемости.

Разнообразные методы самоконтроля болезней в настоящий период становятся особенно актуальными из-за внедрения информационных технологий в повседневную жизнь: создаются специальные приложения для карманных гаджетов (смартфонов, планшетов) для самостоятельного отслеживания своего состояния [25,58,106]. С помощью них пациенты могут как вести дневники самоконтроля своих заболеваний, так и передавать накопленные данные своему

лечащему врачу. Указанное направление в медицине законодательно закрепились в июле 2017 года: был принят Федеральный закон № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» [41]. В нем подробно описываются возможности телемедицинских технологий: лечащий врач после очного визита может с помощью телемедицины собирать жалобы пациента, его анамнез, отслеживать состояние, корректировать лечение и выписывать рецепты на лекарственные препараты.

В течение последних 10 лет активно проводились различные исследования по внедрению данных технологий в повседневную жизнь и у ревматологических больных. Например, в 2014 году изучалось использование созданного для смартфона приложения, целью которого было определение и отслеживание активности РА. В данном исследовании каждый пациент заполнял электронные опросники и отмечал на предложенном схематическом изображении человека болезненные и припухшие суставы в соответствии со своими представлениями, однако при этом часто больные могли неправильно интерпретировать свой суставной статус [140]. Это происходило из-за того, что в отличие от многих неинфекционных терапевтических заболеваний, где методы самоконтроля состояния давно стандартизированы и запрототолированы, в ревматологии (в том числе при РА), аналогичные рекомендации еще не разработаны [155], несмотря на то, что в последние годы ученые разных стран пытаются как доказать возможность самооценки при РА, так и создать универсальную методику по определению суставного статуса.

При изучении мировой литературы отмечается тот факт, что во всех индексах по определению активности РА используются два показателя (число припухших и болезненных суставов (ЧПС и ЧБС)), и большинство авторов сопоставляют их отдельно с результатами врачебного осмотра. Одновременно изучаются полученные с помощью пациента индексы активности РА, в которые кроме суставного статуса входят дополнительные показатели, не относящиеся к

самооценке. Это несколько затрудняет выбор уже имеющихся предложенных методик.

Данные обстоятельства демонстрируют актуальность научных разработок в направлении создания единой структурированной стандартизированной программы по самооценке клинической активности РА.

### **Цель исследования**

Разработка и определение эффективности самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита у амбулаторных больных.

### **Задачи исследования**

1) Разработать структурированную методику обучения самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита для пациентов

2) Оценить возможность и эффективность обучения пациентов с ревматоидным артритом самостоятельно определять болезненность и припухлость суставов.

3) Оценить влияние различных факторов на эффективность обучения пациентов методикой самооценки клинической активности ревматоидного артрита.

4) Определить клиническую и экономическую значимость самостоятельной оценки больными активности ревматоидного артрита.

### **Научная новизна работы**

- Впервые разработана структурированная методика по самостоятельному определению клинической активности ревматоидного артрита на основе классического обследования опорно-двигательного аппарата

- Доказана возможность и эффективность обучения пациентов с ревматоидным артритом по разработанной структурированной методике и применения полученных навыков в амбулаторной практике

- Определены факторы, влияющие на освоение навыков по самостоятельному определению клинической активности ревматоидного артрита
- При изучении клинической и экономической значимости применения методики самооценки активности ревматоидного артрита показана возможность уменьшения экономических затрат на оплату врачебных консультаций, одновременно соблюдая при этом выполнение современных клинических рекомендаций

### **Теоретическая значимость работы**

Настоящее исследование расширяет наше представление о типичном пациенте с диагнозом РА, наблюдающимся в условиях амбулаторно-поликлинической практики, и позволяет улучшить «партнерские» взаимоотношения в диаде «врач-пациент». Результаты работы позволяют помочь стандартизировать методику по самостоятельному определению клинической активности РА, выявить факторы, влияющие на освоение навыков по самооценке суставного статуса. Освоенные навыки могут помочь больным РА своевременно обращаться за специализированной медицинской помощью до развития выраженного обострения заболевания на ранних этапах. Разработанная методика самооценки состояния при РА демонстрирует возможности для дальнейшего усовершенствования и применения при других ревматологических заболеваниях (псориатический артрит, серонегативный спондилоартрит и другие).

### **Практическая значимость работы**

Настоящая работа демонстрирует врачам амбулаторно-поликлинического звена (участковым терапевтам, врачам общей практики, ревматологам) возможность отслеживать состояние больных РА не только на очных визитах, но и в домашних условиях. Полученные результаты демонстрируют преимущества самооценки клинической активности в ведении пациентов по сравнению с общепринятым ведением: возможность сохранить все требования Клинических

рекомендаций 2016 года по лечению РА, одновременно улучшив контроль над заболеванием, снизив нагрузку на медицинский персонал и уменьшив экономические расходы на врачебные консультации.

Полученные результаты помогают оценить факторы, влияющие на освоение навыков по самостоятельной оценке клинической активности РА и сформировать основные пути по стандартизации разрабатываемой методики.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования основывается на изучении и глубоком анализе полученного материала и статистической обработке результатов с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Полученные выводы и практические рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе исследования. В ходе работы подвергнут анализу достаточный объем отечественных и зарубежных источников литературы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработана новая методология самостоятельной оценки активности ревматоидного артрита, которая статистически значимо сопоставима общепринятому врачебному осмотру, используемому в реальной клинической практике (внутриклассовые коэффициенты корреляции при оценке болезненных суставов 0,971, при оценке припухших суставов 0,987).

2. При использовании разработанной новой методологии самостоятельной оценки активности ревматоидного артрита через 2 месяца после обучения 51,8% пациентов могут идентично врачу определять болезненные суставы, 63,6% - припухшие суставы.

3. На правильную самооценку суставов статистически значимо влияют освоенные навыки по определению припухших суставов и количество воспаленных суставов до 10.



4. Амбулаторное ведение пациентов с помощью новой методологии дает сопоставимые результаты с общепринятой практикой, усиливая контроль за заболеванием.

5. Использование новой методологии самооценки клинической активности ревматоидного артрита снижает нагрузку на медицинский персонал и уменьшает финансовые затраты на ведение пациентов.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты работы были внедрены в практику работы амбулаторной помощи пациентам с РА в ГБУ РО «ГКБ №11», ООО ССМЦ «Регион», ЧУЗ "РЖД-Медицина" г. Рыбное, использованы при создании программного обеспечения «Интернет портал самоконтроля активности заболевания», направленного на помощь врачам терапевтам и ревматологам амбулаторно-поликлинического звена [51].

### **Апробация работы**

Результаты проведенного исследования были доложены на:

- секционном заседании Всероссийского конгресса терапевтов к 180-летию выдающегося русского врача-терапевта С.П. Боткина (Санкт-Петербург, 18.10.2012);
- пленарном заседании VI съезда ревматологов России (Москва, 17.05.2013);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здравоохранение: образование, наука, инновации» (Рязань, 31.05.2013),
- межкафедральном совещании кафедр госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, пропедевтики внутренних болезней, поликлинической терапии и профилактической медицины, факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 11.02.2020).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста. Она состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы и благодарности. Список литературы включает 51 отечественных и 114 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 25 рисунками и 42 таблицами.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ современных зарубежных и отечественных литературных источников по изучаемой проблеме, при участии автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, разработаны методы его проведения.

Автор самостоятельно организовывал и принимал участие в сборе первичной информации по исследованию. Самостоятельно проводил осмотр пациентов с РА, вносил полученную информацию в «Первичную карту пациента» на бумажном носителе, а затем во вводе данных в электронную базу. Самостоятельно проводил коррекцию базисной терапии с контролем ее безопасности. Являясь соавтором, принимал участие в разработке программы для электронно-вычислительных машин «Программа для управления интернет-порталом самоконтроля активности ревматоидного артрита», которая основывается на разработанной методике.

Самостоятельно проводил измерение скорости оседания эритроцитов по методу Westergren (СОЭ) с внесением результатов в «Личную карту больного», затем в электронную базу данных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современный взгляд на амбулаторное ведение пациентов с ревматоидным артритом (стратегия «Лечение до достижения цели»)

2010 год стал переломным в мире ревматологии: были пересмотрены основополагающие моменты в лечении РА. Так, в первом полугодии эксперты опубликовали новые клинические рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), в основу которых легла стратегия «лечение до достижения цели» — T2T (англ. - treat to target [55,157]. Во втором — изменились классификационные критерии постановки диагноза. Вследствие всего этого поменялся подход, как к сроку назначения, так и к выбору базисных препаратов.

До 2010 года для постановки диагноза РА использовались критерии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1987 года, включающие утреннюю скованность в суставах более одного часа, артрит суставов кистей, воспаление в более чем трех суставных областях, положительный ревматоидный фактор (РФ), характерные рентгенологические изменения и ревматоидные узелки. Уже в начале лечения у некоторых пациентов были необратимые структурные изменения в организме, и, несмотря на терапию, качество жизни этих больных ухудшалось — прогрессировала деструкция суставов с утратой их функции [48,56,57,63,107,109,121], наступала ранняя инвалидизация больных в течение 5–8 лет от начала лечения [39,88,122,164]. Терапия РА в данных условиях была малоэффективна [75,94,96,105,150].

К 2007 году были накоплены результаты исследований (TICORA [125], Fin-RACo [135], BeST [89]), показывающих возможность предотвращения инвалидизирующих последствий при своевременной коррекции доз базисных препаратов. У больных с тщательным врачебным контролем рентгенологическая прогрессия заболевания была меньше, функции пораженных суставов

сохранялись более продолжительное время, а их разрушение происходило медленнее по сравнению с пациентами из общепринятой практики. Полученные данные позволили изменить подходы к выбору и коррекции базисных препаратов, что привело к улучшению отдаленных результатов терапии.

Это стало возможным также благодаря новым классификационным критериям постановки диагноза РА, которые позволили врачу-ревматологу диагностировать данное заболевание до выявления структурных изменений в суставах. Для того чтобы определить РА, стало достаточно пациенту набрать 6 и более баллов из следующих классификационных критериев: количество и локализация вовлеченных суставов (0–5 баллов), серологические изменения в венозной крови (0–3 балла), продолжительность процесса (0–1 балл) и лабораторные показатели воспаления (0–1 балл) [15,17]. Появилась возможность диагностировать РА у больного в дебюте, когда есть «окно возможности» (window of opportunity) для назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Это привело как к снижению активности процесса, так и к улучшению отдаленных исходов заболевания [46,163]. А ремиссия, полная или, по крайней мере, частичная, является главной целью терапии РА [33,58,91,112,143].

С 2010 года важным условием в лечении РА эксперты стали считать взаимодействие между врачом и пациентом. Последнему прежде была отведена пассивная роль в лечении заболевания. С этого времени эксперты рекомендуют беседовать с больными, объяснять им, что данная патология является хронической и подбор базисного препарата может занять несколько недель или месяцев. Пациентам рекомендуется сказать о сроках появления эффекта от лечения различными препаратами, о необходимости самостоятельного наблюдения за своим состоянием с отметкой нежелательных реакций от приема лекарств и своевременным сообщением о них врачу [66,115].

Для достижения наилучшего ответа на подобранную терапию по клиническим рекомендациям 2010 года встречи врача и пациента должны проходить ежемесячно при высокой активности РА и один раз в 3–6 месяцев при стабильно

низкой активности [35,37]. Профессор J.S. Smolen рекомендует на каждом визите осматривать и фиксировать в медицинской документации все болезненные и припухшие суставы. Это необходимо для отслеживания эффекта от лечения [157]. При отсутствии противопоказаний терапию начинают с метотрексата (МТХ) в дозе 10 мг в неделю с последующим ее увеличением до 20–30 мг в неделю [26,42]. Возможно сочетание данного препарата с глюкокортикоидами (ГК) [98,110,154]. Если цель (ремиссия или низкая активность РА) не достигается, через 3–6 месяцев рекомендуется добавить генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [91,129].

Через 3 года, в 2013 году, в связи с накоплением новых данных, рекомендации Т2Т несколько изменились [30]. По новым рекомендациям, в отличие от предыдущего их пересмотра, пациент должен активно участвовать в лечении своего заболевания (таблица 1). Врач должен не только информировать его о РА, но и вовлекать в сам процесс терапии, а именно вместе ставить цель лечения, которую требуется достичь за условленный промежуток времени. Решение о том, какой базисный препарат назначать, принимается ревматологом и больным РА совместно. Все принятые решения необходимо задокументировать. К наблюдению за течением РА рекомендовано подключить средний медицинский персонал. Все силы медицинских работников и пациента должны быть направлены на предотвращение инвалидизации, повышение трудоспособности пациента, так как это непосредственно связано с улучшением качества жизни [21,114], что также является целью терапии.

В новой редакции клинических рекомендаций увеличилась начальная доза МТХ (15 мг) и уменьшился отрезок времени для ее эскалации до 8 недель (ее максимальный уровень остался прежним — 25–30 мг) [27].

Таблица 1 - Различия рекомендаций EULAR 2010 и 2013 гг. по лечению ревматоидного артрита

Критерий	2010 год	2013 год
Участие пациента	Пассивное (информирование о болезни)	Активное (пациент — участник выбора терапии)
Время, за которое достигается цель	3 месяца	6 месяцев
Терапия «первой линии»	Метотрексат	Метотрексат
Стартовая дозировка метотрексата	10 мг в неделю с увеличением по показаниям	15 мг в неделю с эскалацией до 25–30 мг в течение 8 недель
Назначение ГК	Возможны умеренные и низкие дозировки	Возможны низкие дозировки ( $\leq 7,5$ мг в неделю). Прием $\leq 6$ месяцев
Коррекция лечения при неэффективности препарата «первой линии»	генно-инженерные биологические препараты	Комбинация с лефлунамидом, сульфасалазином, гидроксихлорохином, при неэффективности генно-инженерные биологические препараты

Согласно различным исследованиям, быстрый переход к максимальной дозе улучшает результаты терапии и отдаленные исходы РА [84,89,102,125,135]. Если цели достичь не удалось, то полностью модифицировать терапию по новым рекомендациям лучше через 6 месяцев, но отслеживать улучшение и корректировать ее также необходимо каждые 3 месяца. При неэффективности максимальных доз МТХ следует комбинировать его с синтетическими противовоспалительными препаратами (лефлунамид (ЛФД), сульфасалазин (СУЛФ) и гидроксихлорохин (ГХ)) и только затем ставить вопрос о назначении

ГИБП. В рекомендациях 2010 года данные препараты можно было назначать сразу через 3–6 месяцев неэффективной терапии МТХ [62].

Изменилось отношение к ГК: их можно назначать в первые 6 месяцев лечения, как компонент bridge-терапии, но только в низких дозах (менее 7,5 мг в сутки) [162]. Это связано с побочными эффектами данных препаратов: ГК-зависимость [67,82], возможное развитие остеопороза [60,90,95].

В 2016 году опубликована новая редакция клинических рекомендаций Т2Т, в которой больной РА становится уже равноправным партнером с ревматологом: пациент не только получает информацию от врача, но и участвует в формировании стратегии терапии [31,101].

В пересмотренных клинических рекомендациях отведено отдельное место инструментальным методам исследования, а именно ультразвуковому исследованию (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии, которые обладают высокой чувствительностью в отношении активности процесса, что помогает оценить факторы риска возникновения стойкого артрита, и облегчает врачу наблюдение за динамикой РА [65,70,73,132].

В терапии РА разрешается комбинация ГК и БПВП, но в максимально низкой дозе и коротким курсом (менее 6 месяцев) [126,137]. При соблюдении этих правил, по данным ряда исследований, уменьшается воспаление, замедляется прогрессирование и снижается риск хронизации процесса [28,31,56,119,124].

В клинических рекомендациях 2016 года появился новый раздел — нефармакологическое лечение, в котором пациент принимает активное участие. Эксперты считают, что именно от самого больного во многом зависит исход РА [83,87,142,147]. По данным немногочисленных исследований, лечебная физкультура вообще и упражнения, направленные на разработку мышц верхних конечностей в частности, достоверно улучшают функцию суставов кистей [85,116,120]. Что касается различных методов физиотерапии, то они могут улучшить функцию пораженных суставов, но не влияют на активность РА в целом [136].

Таким образом, стратегия T2T направлена на улучшение отдаленных исходов РА у пациентов с помощью соблюдения определенных принципов лечения, которые должны соблюдаться в амбулаторной практике [126,146].

Терапия РА при этом основывается на сотрудничестве врача и пациента, между которыми устанавливаются так называемые партнерские взаимоотношения. Только при этом условии можно достичь главной цели терапии — ремиссии или низкой активности РА. Следовательно, амбулаторная тактика ведения пациента – это, на сегодняшний момент, главная стратегия лечения РА.

## **1.2 «Партнерские» взаимоотношения в диаде врач-пациент в лечении хронических неинфекционных заболеваний**

Партнерские взаимоотношения между врачом и пациентом рекомендованы не только при лечении РА. Они широко применяются при многих других неинфекционных терапевтических заболеваниях, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, бронхиальная астма и др. [1,11].

Больные могут использовать различные клинические, лабораторные и инструментальные методы для объективной оценки своего состояния. Например, больной в домашних условиях определяет наличие у себя отеков, измеряет портативным глюкометром уровень глюкозы крови, тонометром — артериальное давление, пикфлоуметром — максимальную скорость выдоха.

Овладев данными навыками, пациенты учатся в определенной степени контролировать течение своих заболеваний. Это позволяет более тщательно следить за патологическим процессом, предотвращать обострения и осложнения [45].

Для каждого заболевания разработаны свои стандартизированные рекомендации по самоконтролю: когда следует измерять определенные показатели, каким образом и как часто [19,47]. Так, при сахарном диабете для каждого пациента, находящегося на определенном этапе подбора терапии,



рекомендуется своя частота контроля гликемии: высокая, средняя и низкая; иногда указывается приоритетность контроля уровня глюкозы в крови после еды по сравнению с тощакковой гликемией и гликированным гемоглобином [50,72]. Это необходимо для наилучшего наблюдения за состоянием пациента.

Один из самых первых случаев задокументированного самоконтроля датирован 1930 годом: описывается длительный самостоятельный мониторинг пациентом артериального давления [69]. С того времени больной стал активным участником лечебно-диагностического процесса в кардиологии. На сегодняшний момент пациентам рекомендуется измерять АД дважды в день (утром и вечером) на протяжении недели перед визитом к врачу, отмечая возможные причины его повышения или снижения. При подборе антигипертензивных препаратов самоконтроль должен происходить чаще. Данные меры помогают избежать необоснованного назначения лекарственных препаратов и улучшить контроль артериальной гипертензии [38].

Несмотря на важную роль самоконтроля в лечении заболеваний, собранные с его помощью данные не могут считаться абсолютно достоверными и периодически должны проверяться медицинским персоналом. Например, А. В. Древаль и др. проанализировали факторы, влияющие на значения гликемии, зафиксированные пациентами с сахарным диабетом 2-го типа, и оказалось, что больные могут вносить неверные показатели в дневник самоконтроля из-за боязни расстроить врача результатами лечения или, наоборот, с целью привлечь больше его внимания [12].

Таким образом, даже при стандартизированном и рутинном самоконтроле при различных заболеваниях, который применяется уже много лет, остается очень много вопросов. Но помогать в мониторинге болезни пациент должен обязательно — это облегчает подбор доз лекарственных препаратов в максимально короткий промежуток времени и предотвращает обострения.

Однако, самоконтроль не отменяет визитов больного к врачу, так как при личной встрече не только осуществляется медицинское наблюдение и назначается

лечение, но и устанавливаются доверительные отношения между врачом и пациентом, врач убеждается в правильном подходе и мотивации пациента и передает ему ответственность за наблюдение болезни. Все это поднимает на новый уровень амбулаторное ведение пациентов для достижения в максимально короткие сроки поставленных задач.

### **1.3 Современные методы оценки активности ревматоидного артрита (DAS28, SDAI, CDAI)**

Для стандартизации самоконтроля и введения его в рутинную практику необходимо четко представлять, какой показатель наиболее важно контролировать при конкретном заболевании. При РА таким показателем является активность процесса. Согласно современным рекомендациям, ее следует регулярно оценивать с целью своевременной коррекции терапии. Контроль активности РА важен не только для подбора доз базисных препаратов, но и для определения частоты осмотров у ревматолога. Лишь при регулярном мониторинге данного показателя можно достичь поставленной цели — ремиссии или низкой активности РА.

К сожалению, на настоящий момент нет единой точки зрения на то, какой индекс активности РА максимально приемлемый в рутинной клинической практике: DAS (disease activity score), DAS28 (disease activity score 28), упрощенный индекс активности заболевания SDAI (Simplified Disease Activity Index), клинический индекс активности заболевания CDAI (Clinical Disease Activity Index) или какой-то другой [61,79,127,128,133]. Все они основаны на учете динамично меняющихся признаков воспаления, таких как боль, припухлость в пораженных суставах, утренняя скованность, изменения в лабораторных показателях [52,93].

В начале 1990-х годов в ревматологии произошло важное событие: ACR опубликовала перечень параметров, по которым было рекомендовано определять

активность РА. К этим параметрам относятся число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), оценка боли, оценка состояния здоровья больным (ОСЗБ), оценка состояния здоровья врачом (ОСЗВ), оценка функциональных нарушений и на выбор один из лабораторных показателей (СОЭ или СРБ) [149]. С того момента врачи в разных частях мира стали оценивать динамику РА одинаково.

Но, к сожалению, указанные параметры чаще всего использовались отдельно друг от друга и не могли отразить полную картину воспаления. Тогда эксперты решили принять за наиболее информативный критерий динамики активности РА суставной статус. Он стал не только ее чувствительным параметром, но и прогностическим фактором смертности [131].

Следующим шагом стало создание стандартных индексов активности РА. В их основе чаще всего было определение числа припухших и болезненных суставов. Одним из первых и самым распространенным стал классический вариант индекса DAS. Он включает в себя четыре параметра: индекс Ричи, ЧПС из 44 суставов, ОСЗБ и СОЭ [103]. Индекс Ричи учитывает ЧБС из 53 суставов и степень их болезненности по шкале от 0 (нет боли) до 3 (отдергивание руки больным). После математической обработки параметры суммируются. Позднее был разработан модифицированный показатель DAS28, в котором учитывается меньшее количество суставов — 28 максимально доступных: проксимальные межфаланговые (ПМФС), пястно-фаланговые (ПяФС), лучезапястные (ЛЗС), локтевые (ЛС), плечевые (ПС), коленные суставы (КС) [117,160]. Для расчета этого индекса данные вставляют в специальную математическую формулу:

$$DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln COЭ + 0,014ООЗБ.$$

При этом, СОЭ оценивается по методу Westergren, а ООЗБ — по визуальной аналоговой шкале, ВАШ (в мм) [3,153].

Полученный результат дает возможность оценить активность процесса:

- 0 = ремиссия ( $DAS28 < 2,6$ ),
- 1 = низкая ( $2,6 < DAS28 < 3,2$ ),

2 = средняя ( $3,2 < \text{DAS28} < 5,1$ ),

3 = высокая ( $\text{DAS28} > 5,1$ ).

В 1999 году A. van Gestel et al. [78] на основании результатов семи рандомизированных контролируемых исследований установили, что применение упрощенного индекса DAS28 дает результаты, идентичные с DAS, и с этого времени DAS28 стали рекомендовать для рутинной клинической практики [64,74,108,165].

Однако врачам не всегда было удобно иметь при себе калькулятор для вычисления данного индекса и тратить на расчет время, которое можно уделить пациенту. Вследствие этого J.S. Smolen et al. предложили исключить математическую обработку и создали упрощенный индекс активности заболевания SDAI [55,68]. Для его вычисления нужно сложить пять параметров — ЧБС, ЧПС, общая оценка активности врачом (ООАВ), общая оценка активности больным (ООАБ) и уровень СРБ. При использовании SDAI на практике авторы выявили, что СРБ сильно не влияет на определение уровня активности РА. В результате последующего упрощения появился клинический индекс активности заболевания CDAI. Он также подсчитывается путем простого сложения четырех параметров. Данный индекс более чувствительный в определении ремиссии и низкой активности по сравнению с DAS28. При его изучении было выявлено, что ремиссии соответствует CDAI менее 2,6, низкому уровню активности РА — от 2,6 до 10, умеренному — от 10 до 22 и высокому — показатель более 22.

Но, несмотря на то, что теперь уровень активности РА стало считать значительно проще, легче и быстрее, данные индексы имеют один существенный недостаток: в их состав входит ООАВ, который очень сильно зависит от профессионального мнения и общей подготовки лечащего врача.

К сожалению, невозможно как-либо стандартизировать определение ООАВ: разные врачи используют различные параметры, отражающие активность

процесса, и трактуют их, исходя из личного опыта. Из-за этого подсчет результатов и их толкование становятся очень субъективными [33,80].

Таким образом, сейчас врач может выбирать, какой индекс использовать для определения активности РА. Он может учитывать все динамично меняющиеся показатели или при невозможности лабораторной оценки — более простые. Однако, до сих пор нет единого мнения, какой из индексов лучше. Все клинические рекомендации предлагают при подборе доз базисных препаратов рассчитывать индекс DAS28. Но при оценке суставов в состоянии ремиссии часто пропускают воспаление в тех суставах, данные о которых не входят в его формулу (особенно голеностопные и мелкие суставы стоп). Из-за этого результат DAS28 может быть занижен. При наблюдении за динамикой и сохранении ремиссии эксперты рекомендуют использовать индексы SDAI и CDAI. Но и на этом исследовательская работа не останавливается [92,113]. Многие авторы задумываются о стандартизации в определении активности заболевания. А единственным лицом, которое присутствует на каждом осмотре, является сам пациент. Именно ему в современных рекомендациях отводится ключевая роль в мониторинге своего заболевания. Вследствие этого многие ученые хотят предоставить пациенту возможность самостоятельно оценивать активность РА. На наш взгляд, изучения припухлости и болезненности в суставах представляется с точки зрения самооценки наиболее перспективным, что и легло в основу данного исследования.

#### **1.4 Методология самостоятельной оценки активности ревматоидного артрита**

Многие годы изучается вопрос о возможности самостоятельной оценки активности РА пациентами, и до сих пор однозначного ответа нет [6,34,49,53,71,81,86,147]. Одним из первых этот вопрос затронул советский ученый А. А. Крель. В его работе 1981 года были впервые представлены данные

по изучению «счета боли» у больных РА [32]. Только через 10 лет данной проблемой заинтересовались за рубежом: в 1991 году N. Abraham et al. опубликовали работу по обучению 32 пациентов с РА, которые самостоятельно определяли болезненность в суставах верхних и нижних конечностей [158]. Также больные заполняли специальные опросники для определения тяжести заболевания. Параллельно активность РА оценивалась врачом. По результатам исследования была выявлена адекватная корреляция между показателями, полученными от больного и ревматолога. В итоге авторы предложили применять самооценку состояния здоровья и опросники не только в амбулаторной практике, но и в клинических исследованиях. С этого времени начали появляться работы по самостоятельному определению активности РА пациентом с помощью опросников и модифицированных индексов.

В 1992 году опубликованы результаты исследования J.H. Mason et al.. Авторы подробно описывают новый опросник RADAR (The rapid assessment of disease activity in rheumatology = Быстрая оценка активности заболевания в ревматологии), с помощью которого оценивается болезненность в суставах и клинический статус пациента с РА. В RADAR входит шесть вопросов.

При ответе на первые три («Какова была активность Вашего заболевания в течение последнего полугодия?», «Какая активность в Ваших суставах сегодня?», «Какой максимальный уровень боли Вы чувствуете сегодня?») больной РА отмечает галочкой на ВАШ (100 мм) уровень, соответствующий его состоянию.

В четвертом вопросе уточняется, была ли утренняя скованность в суставах в день опроса и если да, то в течение какого времени.

В пятом вопросе пациента просят отметить те утверждения о состоянии РА, которые максимально точно описывают его.

В шестом вопросе больной отмечает на специально разработанной шкале уровень интенсивности болевого синдрома (боль отсутствует, слабая, умеренная, сильная) в каждом описываемом суставе. В исследование было включено 45

пациентов, заполнены 193 пары опросников (параллельно с пациентом заполнял врач).

В результате авторы сделали вывод, что опросник RADAR отличаются следующие характеристики: краткость, простота использования, чувствительность к переменам состояния здоровья пациентов и соответствие оценки РА, полученной с помощью опросника и при осмотре клинициста. Из этого J.H. Mason et al. делают вывод о возможности применения данного опросника в качестве периодической альтернативы осмотру врача [152].

В 1995 году G. Stucki et al. модифицировали опросник RADAR в индекс RADAI (A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index=Индекс самостоятельного определения активности ревматоидного артрита). В него включили все вопросы из RADAR, кроме пятого. Вместо него пациентам предлагали указать на манекенах локализацию припухших и болезненных суставов. Также была заменена ВАШ (100 мм) на числовую аналоговую шкалу при ответе на первые три вопроса. Каждого пациента осматривал врач. Он оценивал общее количество припухших и болезненных суставов и силу в мышцах. У всех 55 больных, включенных в исследование, определялись следующие лабораторные показатели: гемоглобин, СОЭ, СРБ, РФ. В ходе работы сравнивались уровни активности РА, полученные по результатам оценки пациента, врача и лабораторным анализом. Вследствие корреляции полученных результатов между собой, G. Stucki et al. сделали вывод, что индекс RADAI также может использоваться для определения активности РА не только в клинической практике, но и в эпидемиологических исследованиях. Однако чувствительность данного метода самооценки требовала дальнейшего исследования [54].

В 1996 году J.G. Hanly et al. исследовали у 61 пациента с РА достоверность самооценки суставного статуса. Все больные в течение 24 часов до осмотра ревматолога заполняли специально разработанные анкеты, включающие в себя вопросы о болезненности и припухлости суставов, утренней скованности, уровне болевого синдрома по ВАШ (100 мм), общем течении заболевания. В итоге была

выявлена хорошая корреляция результатов, полученных от пациента и ревматолога по всем показателям, кроме количественной и качественной оценки припухлости суставов. Из-за этого авторы сделали вывод, что определение припухлости в суставах не может быть включено в индексы самостоятельной оценки активности РА [139].

F. A Calvo . et al. в конце 1990-х годов по результатам своего исследования пришли к выводам, что самооценка активности РА пациентами не может заменять классический осмотр ревматолога, вследствие разницы в оценке болезненности суставов. В данном исследовании авторы с помощью вопросника RADAR и в процессе классического осмотра ревматолога определяли активность РА у 60 пациентов. Параллельно пациентов просили оценить их суставной статус на манекенах или с помощью текстовой брошюры. В результате, несмотря на то, что оба формата самооценки показывали достаточную надежность и достоверность, больные РА систематически оценивали болезненность в суставах выше, чем ревматологи [138].

В 2007 году точка зрения на оценку припухлости в суставах несколько изменилась. G. Levy et al. провели исследование, в котором 60 пациентов дважды встречались с врачом. На первом визите была выявлена, как и в работе J. G. Hanly et al., сильная корреляция в результатах, полученных от ревматолога и больного РА по болезненным суставам, и значительно менее выраженная — по припухшим. После этого 30 пациентов прошли обучение по распознаванию деформации и припухлости сустава. На втором визите корреляция результатов по этим двум показателям была сопоставима [159].

В это же время E. H. Chou et al. пришли к выводу, что разработанные ими на основе DAS28 индексы самооценки активности РА пациентами (PDAS1 и PDAS2) могут применяться как в клинических и эпидемиологических исследованиях, так и в лечебной практике. К созданию данных индексов самооценки привела идея, что для максимально правильного наблюдения за процессом оценки РА должен проводить один и тот же человек, так как этот показатель является изменчивым,



несмотря на стандартное обучение всех специалистов. Из-за разной подготовки врачей-экспертов не всегда можно получить достоверные результаты об активности заболевания. Авторы выдвинули гипотезу, что если обучить больного правильно оценивать свой суставной статус, то ошибок в определении динамики лечения можно избежать. В формулу индекса самооценки Е. Н. Chou et al. включили данные о 28 припухших и болезненных суставах, входящих в индекс DAS28, из-за их максимальной доступности и простоты для объективного исследования, общую оценку состояния здоровья больным по ВАШ (100 мм), результат анкеты оценки здоровья (HAQ) и СОЭ по методу Westergren. Авторы сравнивали результаты, полученные классическим способом по DAS28 и неклассическим с помощью индекса PDAS. В ходе работы индекс самооценки был разделен на PDAS1 — с использованием СОЭ и PDAS2 — без использования СОЭ. Также все больные РА заполняли различные опросники (короткая форма SF-36, Ноттингемский профиль здоровья и другие) для более полного представления общей картины РА. В итоге авторы сделали выводы, что PDAS является чувствительным методом определения изменчивости состояния при РА, но только одного индекса недостаточно, его необходимо дополнять опросниками о состоянии здоровья. Интересен тот факт, что, хотя определение суставного статуса больным не было эквивалентно определению при осмотре ревматолога и полностью его не заменяет, можно, используя комбинацию методов, определять активность РА так же эффективно, как по индексу DAS28. Кроме того, Е. Н. Chou et al. высказали идею об упрощении PDAS — предлагалось исключить из формулы подсчета результат оценки состояния здоровья. Что касается использования СОЭ, то, с одной стороны, лабораторные показатели дополняют общую картину заболевания, а с другой — данные, полученные от пациента, обеспечивают лучшее прогнозирование клинических исходов. Результаты исследования Е. Н. Chou et al. показали, что PDAS является подходящим клиническим средством для выявления индивидуальных проблем у больных РА, он помогает не только пациенту, но и врачу следить за динамикой состояния,

обусловленного назначенной терапией. Авторы также указывают, что в связи с распространением интерактивных технологий необходимо изучать различные методы самооценки [77].

В свете большого количества разнообразных работ по самооценке активности РА сложно было сформировать единую точку зрения на данную проблему. В 2009 году J. L. Barton et al. провели анализ и сделали систематический обзор литературы. Только 18 статей из 462 соответствовали критериям включения в мета-анализ. Авторы выявили ряд недостатков, которые затрудняли объективное сравнение исследований. К таким недостаткам относятся:

1. Разный уровень активности РА.
2. Исследуемые суставы различались как локализацией, так и количеством.
3. Формат отчетности не был стандартизирован, в связи с этим в каждом исследовании проявлялись свои особенности.
4. Не во всех работах проводился сбор информации о клинико-демографических и экономических характеристиках пациентов, таких как продолжительность РА, степень информированности о заболевании и общий уровень образования.
5. Коэффициенты корреляции, используемые в исследованиях, по показателям припухлости и болезненности суставов в различных исследованиях различались.

По итогам анализа J. L. Barton et al. заключили, что информация, полученная от пациента и врача, одинаково важна, несмотря на различия в полноте данных. Так, при сопоставлении результатов исследования болезненных суставов была выявлена более четкая корреляция в сравнении с определением припухлости в них. Авторы указывают, что сведения о болезненности лучше получать от пациента, а о припухлости — от врача. По итогам анализа был сделан вывод о возможности использования самооценки в амбулаторно-поликлинической практике и о том, что уровень образования пациентов не является препятствием

для точной оценки своего состояния, если применять формат отчета в виде схематичного изображения человеческой фигуры [148].

Доказательством того, что оценка больным своего заболевания так же важна, как и врачебный осмотр, является исследование М. М. Ward, проведенное в 1994 году. Он рассматривал динамику 14 клинических показателей активности РА в группе из 24 человек. Автор данного исследования пытался ответить на вопрос, какой из параметров воспалительного процесса наиболее точно и быстро реагирует на изменение активности РА. Оказалось, что сведения о состоянии РА, полученные от врача и из лабораторных исследований (уровни СОЭ по методу Westergren, гемоглобина, тромбоцитов), менее информативны по сравнению с результатами, полученными от пациента из опросников о функциональном статусе и общей оценке состояния больного [161].

Следующим этапом в изучении вопроса о возможности использования самооценки явилось вовлечение других незаинтересованных сторон, таких как третье экспертное лицо (чаще всего медсестра), и использование инструментальных методов исследования воспаления (УЗИ). Предварительно средний медицинский персонал обучали правильно оценивать клинические проявления заболевания и подсчитывать индексы активности РА. При проведении УЗИ в В-режиме можно было увидеть наличие синовита в исследуемых суставах и гипертрофию синовиальной оболочки, в доплер-режиме — ее гиперваскуляризацию. Именно эти дополнительные методы исследования были включены в работу Р. Р. Cheung et al. в 2010 году: 50 пациентов с РА самостоятельно оценивали 28 суставов, входящих в индекс DAS28, на предмет отека и болезненности, затем больные были последовательно осмотрены врачом, медсестрой и специалистом по УЗИ. В итоге работы были выявлены следующие результаты: самооценка болезненных суставов коррелировала с результатами, полученными от всех обученных экспертов; самооценка припухших суставов имела более низкую корреляцию с данными, полученными после классического осмотра врача или медицинской сестры; оценка припухших

суставов у всех экспертов и пациентов имела низкую корреляцию с данными УЗИ. Последний вывод не удивителен, поскольку сложно обнаружить синовит в определенных суставах (например, плечевых) классическим способом по сравнению с УЗИ. Несмотря на это, DAS28, полученный от пациента, имел хорошую корреляцию с данным индексом, подсчитанным медицинским персоналом. Авторы работы рекомендуют продолжить исследование этого вопроса с точки зрения, как самой методики, так и времени, необходимого для обучения ее применению [134].

В 2013 году I. Janta et al. провели аналогичное сравнение результатов, полученных от больных РА, после врачебного осмотра и УЗИ. Существенное отличие от предыдущего исследования выразилось в одинаковом уровне активности заболевания у всех пациентов (клиническая ремиссия). Пациенты и врач параллельно слепо оценивали припухшие и болезненные суставы, входящие в индекс DAS28. Затем с помощью УЗИ в В- и доплер-режимах определялось наличие синовита в этих же суставах. В исследовании рассчитывали два индекса, DAS28 и SDAI, по данным, полученным от пациента и врача. Результаты сравнивались с ультрасонографией. Оказалось, что процент ремиссии, установленный при подсчете индекса SDAI как по данным пациента, так и по данным ревматолога, был одинаковый. Что касается уровня DAS28, то при классическом осмотре ремиссия была установлена у значительно большего числа больных РА, чем при определении активности процесса путем самооценки. Из-за этого авторы сделали вывод, что самоконтроль при ремиссии более надежен, чем классический осмотр. Однако даже клиническая ремиссия не всегда коррелирует с данными УЗИ: ее процент, выявленный с помощью инструментального исследования, был еще ниже. I. Janta et al. выдвинули гипотезу, что данный результат возможен вследствие ложноположительного сигнала в доплер-режиме [123].

В 2015 году опубликованы результаты исследования COMEDRA M. Dougados et al., одной из целей которого было изучить, как влияет самоконтроль активности

РА на коррекцию базисной терапии. В присутствии медсестры 488 пациентам показывалась видеопрезентация, в которой пояснялись цель работы, методы определения активности РА, вычисление и интерпретация индекса DAS28 (с использованием в формуле уровня СОЭ).

После этого сразу проводилась тренировка самоконтроля, выдавались калькулятор для подсчета DAS28 и специальная брошюра для внесения результатов. Затем в течение полугода больные ежемесячно обсуждали полученные результаты с медсестрой, которая передавала данные лечащему ревматологу. В группе самоконтроля отмечалась более частая коррекция базисной терапии (17,2 % vs 10,9 %,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о преимуществе самооценки РА и целесообразности данной программы как для пациентов, так и для ревматологов. Однако, только 78 % пациентов в конце исследования высказали желание продолжить самооценку заболевания. Причины отказа 22 % больных РА от самостоятельного контроля активности РА не ясны и требуют дальнейшего изучения [99].

Не только зарубежные ученые пытались разобраться в вопросе целесообразности самоконтроля пациентами с РА. В отечественных публикациях можно увидеть попытки разработать более совершенные и простые индексы активности заболевания. Одним из них был созданный В. М. Амирджановой и др. индекс PAS (Patient Activity Scale). Он состоял из трех блоков. В первом пациент заполнял опросник оценки качества жизни Health Assessment Questionnaire (HAQ), во втором и третьем — обозначал на ВАШ уровень боли и общего состояния. Полученные результаты оценивались по специально разработанной формуле. Несмотря на то, что индекс PAS умеренно коррелировал с DAS28, он также имел большой разброс максимальных и минимальных значений. Иногда PAS отражал активность РА некорректно вследствие несоответствия функциональным ограничениям и реальной активности. Несмотря на это, авторы пришли к выводам, что разработанный ими индекс самооценки активности РА может использоваться в повседневной амбулаторной практике [2].

Как видно, на настоящий момент ведется поиск оптимальных критериев самооценки активности РА, которые можно использовать в повседневной практике. Те параметры, которые используются в настоящий момент, не стандартизированы и полностью не отражают стремительно меняющуюся картину при РА. При разработке дизайна данного исследования были учтены данные из изученной литературы и основные трудности в решении этого вопроса.

### **1.5 Экономические аспекты ведения пациентов с ревматоидным артритом**

Экономические аспекты ведения пациентов с терапевтическими заболеваниями изучаются особенно активно на протяжении последнего десятилетия. При этом, в различных работах, посвященных изучению гипертонической болезни, сахарному диабету, хронической обструктивной болезни легких, гепатиту и многим другим заболеваниям, указывается на возможность уменьшения экономических потерь за счет различных механизмов, таких как, уменьшение количества визитов к врачу за счет более широкого внедрения телемедицины, мобильного здравоохранения, возможности более эффективного и оптимального лечения пациентов, использования дженериков [5,8,15,16,24,44]. Данные механизмы позволяют быстро и надежно достигать поставленных задач (ремиссии, целевых цифр артериального давления, уровня глюкозы крови и др.), одновременно отдавая предпочтение экономически более оптимальным схемам лечения.

При изучении расходов, связанных с любым заболеванием, учитывают следующие категории [15]:

- прямые медицинские затраты (непосредственно связанные с диагностикой, лечением на амбулаторно-поликлиническом уровне и пребыванием в стационаре),

- прямые немедицинские затраты (связанные с транспортировкой и уходом за больным),
- непрямые затраты (связанные со снижением или полной утратой трудоспособности),
- нематериальные затраты (непосредственно связанные с восприятием болезни самим пациентом и ухудшающие качество его жизни).

Разделение расходов необходимо для более целенаправленного их изучения, а также для поиска путей их уменьшения. Чаще других оценивают прямые медицинские затраты. Так, согласно экспертам Европейского Союза средняя стоимость курса лечения больного с РА составляет 15637 евро в год [13,16,144]. Непрямые затраты на 2014 год, связанные с РА, были подсчитаны в Соединенных Штатах Америки и составили 46,7 млрд долларов (США) [92].

При РА, в сравнении с другими терапевтическими заболеваниями, этот вопрос изучался менее активно. И.Ю. Зинчук и др. продемонстрировали в своей работе, что больные РА требуют большего количества затрат по сравнению с другими ревматологическими патологиями [16]. J.L. Hulseman et al. указали, что стоимость РА увеличивается с тяжестью болезни [76]. Учитывая данную информацию, так важно максимально долго и эффективно сохранять трудоспособность пациентов, поддерживать качество их жизни и достигать ремиссии или низкой активности. Именно эти цели ставит перед всеми медицинскими работниками EULAR.

С.Б. Бекмуродзода и др. изучили по данным современной литературы фармакоэкономические аспекты лечения РА, основанного на концепции T2T. По мнению авторов необходимо подходить к назначению БПВП с экономической точки зрения, особенно при назначении ГИБП. Авторы не рекомендуют, как отдавать предпочтение, так и негативно относиться к таргетной терапии [5]. Например, не смотря на значительное удорожание терапии, D. Huscher et al. продемонстрировали снижение затрат на стационарное лечение пациентов с РА и уменьшение непрямых расходов, связанных с утратой трудоспособности [97].

А.М. Лиля и др. для снижения затрат на лечение РА предлагает внедрять образовательные программы как для ревматологов, так и для врачей общей практики, участковых терапевтов, ортопедов с целью введения в амбулаторную практику новых схем диагностики и лечения. Кроме этого авторы рекомендуют усилить вторичную профилактику: диагностировать РА как можно раньше (в течение 4-6 недель после появления первых симптомов заболевания) и назначить БПВП для предотвращения инвалидизирующих последствий [22].

В доступной нам литературе мы нашли единичные случаи изучения самооценки с целью снижения экономических расходов. В 2016 году Н. McBain et al. оценивали влияние самоконтроля РА на трудозатраты медицинского персонала. В исследование были включены 100 пациентов, принимающих метотрексат, не только с ревматоидным, но и с псориатическим артритом. Участники в исследуемой группе были обучены, как понимать и интерпретировать результаты своих анализов и индекс DAS28. Оказалось, что исследуемая группа в сравнении с контрольной достоверно реже (на 54,55%,  $p < 0,001$ ) обращалась за помощью к среднему медицинскому персоналу и врачам общей практики (38,80%,  $p = 0,07$ ) и статистически незначимо меньше — к ревматологу (6,80%,  $p = 0,23$ ). Авторы делают вывод, что самоконтроль заболевания является выгодным с точки зрения медицинских трудозатрат и что благодаря нему сохраняется клиническое и психосоциальное благополучие больных [53]. Однако, авторы не ставили перед собой задачу оценить экономические аспекты использования самоконтроля.

В нашей работе мы посчитали, что это является весьма актуальным вопросом для изучения, так как в настоящий момент на территории Российской Федерации работ, целью которых являлся поиск оптимальных фармакоэкономических схем лечения РА, не проводилось [5]. Вместе с тем, по данным эпидемиологического исследования на 2018 год распространенность РА на 100 тысяч населения составила 610 человек. Этот показатель превышает данные официальной статистики в 2,5 раза [10]. За этот же период на территории Рязанской области



зарегистрировано 1121500 человек [14]. Таким образом, прогностическое количество пациентов с РА составляет 6841, которым согласно Клиническим рекомендациям 2016 года необходимо посещать ревматолога от 4 до 12 раз в год. В зависимости от задачи визита, каждое посещение оплачивается от 247,30 рублей (с профилактической целью) до 1089,33 рублей (обращение по поводу заболевания) [43].

Таким образом, разработка партнёрских взаимоотношений в диаде врач-пациент, связанных с самооценкой активности РА в виде определения болезненности и припухлости в суставах, может быть перспективным методом ведения больных. Этот подход может привести к уменьшению экономической составляющей прямых затрат, связанных с лечением данного заболевания.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн и методы исследования больных

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 в 2012-2018 гг. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол №5 от 05.12.2016). Все пациенты подписали Информированное согласие на участие в исследовании [20,23]. Общее количество включенных в работу пациентов соответствовало 140 человек: 110 пациентов, обученных по структурированной методике самооценки, – на первом этапе и 30 больных РА, которых не обучали самооценке.

Критерии включения в исследование:

- 1) Достоверный диагноз РА, соответствующие классификационным критериям (ACR/EULAR) 2010 г.
- 2) Возраст старше 18 лет.
- 3) Длительность заболевания не менее 6 месяцев.
- 4) Добровольное участие пациентов с подписанием информированного согласия.

Дополнительный критерий включения во второй этап исследования:

- 1) Наличие освоенных навыков самооценки по определению болезненных и припухших суставов.

Критерий исключения:

- 1) Беременность или лактация.

Перед проведением исследования была изучена зарубежная и отечественная литература как о классическом обследовании опорно-двигательного аппарата, так

и о непосредственном осмотре пациентом. На основе имеющейся информации была разработана структурированная методика обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания.

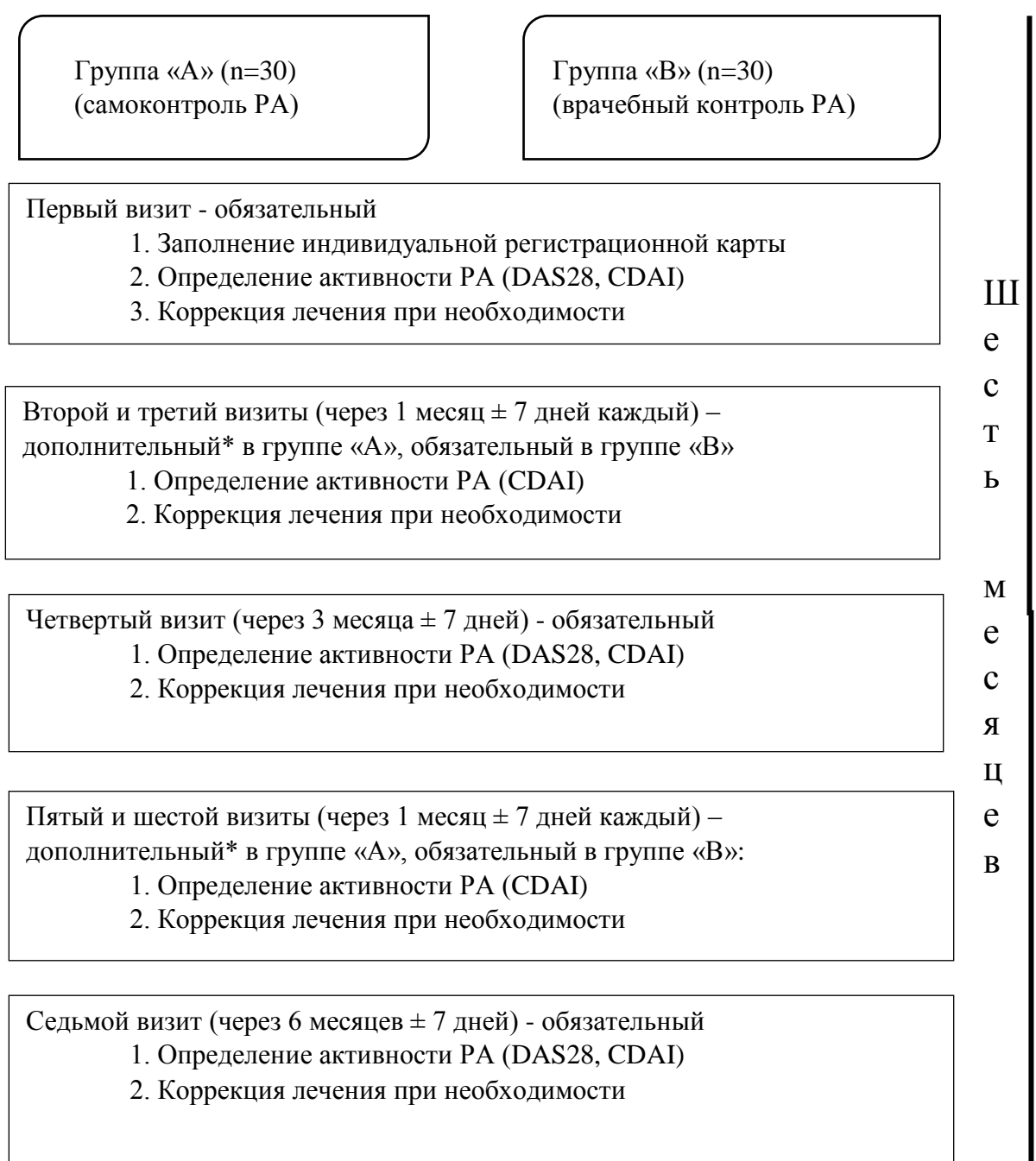
Исследование состояло из двух этапов. На первом - проводилось обучение 110 пациентов с РА самостоятельно определять активность своего заболевания (рисунок 1). На втором – оценивалась возможность и эффективность клинического применения данной методики у 60 больных РА: у 30, обученных самооценки на первом этапе и у 30 необученных (рисунок 2).

Данные о поле, возрасте больных, длительности основного заболевания, его осложнениях, сопутствующих патологиях и результатов дополнительного обследования были получены с помощью интервью и анализа амбулаторных карт пациентов (форма №025/у-04), включая также и находящиеся в них медицинские документы (выписки из стационара, результаты и протоколы проведенных обследований и прочее).

М  
е  
т  
о  
д  
и  
ч  
е  
с  
к  
и  
е  
  
р  
е  
к  
о  
м  
е  
н  
д  
а  
ц  
и  
и



Рисунок 1 - Дизайн первого этапа исследования



\* - При уменьшении CDAI home проводился звонок врачу по телефону, при отсутствии или отрицательной динамики (индекс CDAI home увеличивался или оставался прежним) – повторный визит

Рисунок 2 - Дизайн второго этапа исследования

Полученные данные вносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента с РА, затем в электронную базу данных.

При включении пациентов в исследование на первом этапе проводилось клиническое интервью с целью уточнения жалоб, анамнестических данных и уточнения соответствия диагноза клиническим критериям EULAR 2010 года.

Затем анализировалась медицинская документация (амбулаторные карты и содержащиеся в них документы) для изучения течения РА, наличия сопутствующих заболеваний, безопасности базисной терапии, данных рентгенологических исследований. После этого с пациентом врач индивидуально занимался с целью обучения правильно оценивать собственный суставной статус (наличие болезненности и припухлости в исследуемых суставах). Оно включало в себя объяснительно-иллюстративные методы, а именно рассказ, выдачу наглядных пособий (дидактических материалов) на весь период исследования, рекомендации по практическим упражнениям в домашних условиях и демонстрацию с кратким конспектированием полученных результатов (схематическое изображение человека). На последующих визитах проводились методы, способствующие закреплению полученного материала (упражнения и объяснения). Все исследуемые суставы были хорошо доступны для пальпаторной оценки самими пациентами. Индекс активности РА (по уровню DAS28) оценивался на исходном визите.

При включении пациентов во второй этап исследования на первом визите проводилось клиническое интервью с целями аналогичными первому этапу и изучение медицинской документации. Всем пациентам на первом визите, через три и шесть месяцев осуществлялся забор крови для определения СОЭ.

Данный показатель определялся прибором "Microvette® CB 200" по стандартизированной методике (снять с пробирки крышку; надеть на нее капилляр "end to end"; собрать им кровь, полученную от прокола кожи скарификатором, до полного его заполнения; при поступлении крови в пробирку, снять его и тщательно перемешать полученную пробу; вставить следующий капилляр-СОЭ, проверить правильность его заполнения; поставить пробирку в штатив и зафиксировать результат через один час). По необходимости

контролировалась безопасность базисной терапии у всех пациентов, включенных в исследование, с помощью лабораторных исследований (определение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, мочевины, общего билирубина) на базе лаборатории Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер».

Для отслеживания пациентами с РА своего состояния в группе самоконтроля «А» был введен индекс CDAI home, который сопоставим с CDAI и имеет высокую корреляцию с DAS28 [6]. Он рассчитывается, как сумма из ЧПС, ЧБС и взятый дважды ООАБ ( $CDAI\ home = ЧПС + ЧБС + 2\ ООАБ$ ). В случае его уменьшения через 1, 2, 4 и 5 месяцев после исходного визита больным в группе самоконтроля «А» было рекомендовано связаться с врачом по телефону для дистанционной консультации. При отсутствии или отрицательной динамики при его вычислении пациенты с РА очно посещали врача для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

## **2.2 Алгоритм обучения пациентов с ревматоидным артритом самостоятельно оценивать припухшие и болезненные суставы**

С отобранными по протоколу пациентами были проведены индивидуальные занятия-беседы продолжительностью 40 минут. На исходном визите доктор подробно аргументировал необходимость определения активности РА, а именно, количества припухших и болезненных суставов. Врач обучал пациента технике самооценки 28 болезненных и припухших суставов, входящих в индексы DAS28 и CDAI, и внесению полученных результатов на специально разработанное схематическое изображение человека (рисунок 3). К данным суставам относятся ПМФС, ПяФС, ЛЗС, ЛС, ПС и КС. Также доктор инструктировал больного о методике оценки его состояния по ВАШ (в мм). После визита врач выдавал

больному специально созданную брошюру с фотографиями по технике самостоятельной пальпации суставов, входящих в индекс DAS28.

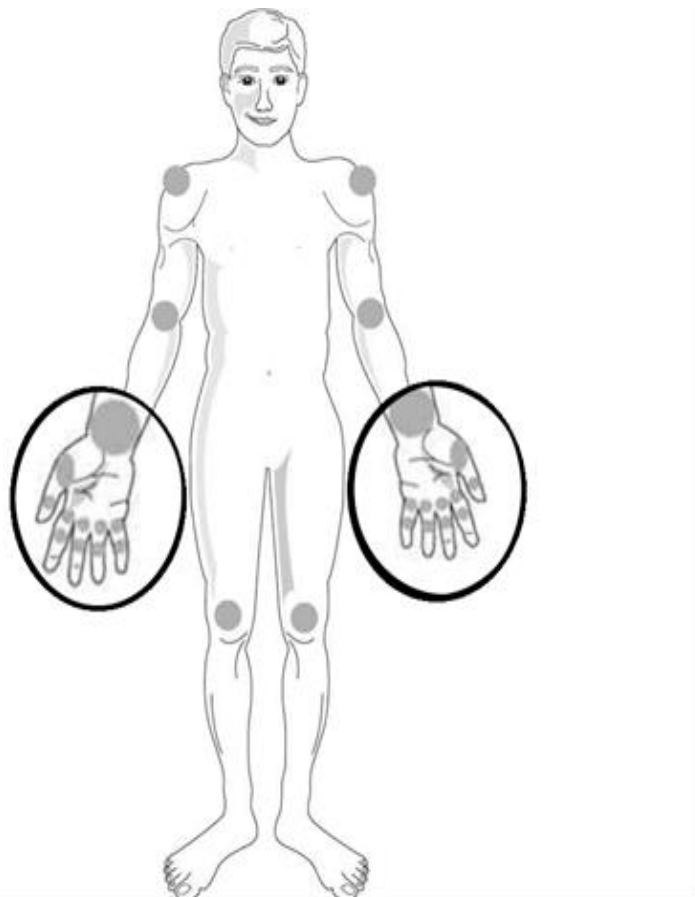


Рисунок 3 - Схематическое изображение человека, используемое в исследовании

Перед визитом через 1 месяц после первичного обучения пациент в течение 15 минут указывал на схемах локализацию припухших и болезненных суставов и отмечал ОСЗБ по шкале ВАШ. Затем, не владея информацией, полученной от больного, данные суставы оценивал доктор. После врачом проводился анализ двух исследований. При несовпадении результатов доктор повторно объяснял технику пальпации в течение 10 минут.

На визите через 2 месяца после первичного обучения повторялся алгоритм предыдущего визита.

### 2.3 Методика самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита

В основу методики было взято классическое исследование суставов с помощью двухпальцевой глубокой пальпации, описываемой в пропедевтике внутренних болезней под редакцией И.А. Реуцкого [40]. Она использовалась для исследования 28 максимально доступных для обследования суставов, входящих в индексы активности RA DAS28 и CDAI.

При исследовании плечевого сустава большим пальцем в глубине подключичной ямки было рекомендовано надавливать им на суставную щель и проводить им по переднему краю дельтовидной мышцы. В норме данное исследование должно быть безболезненно (рисунок 4).

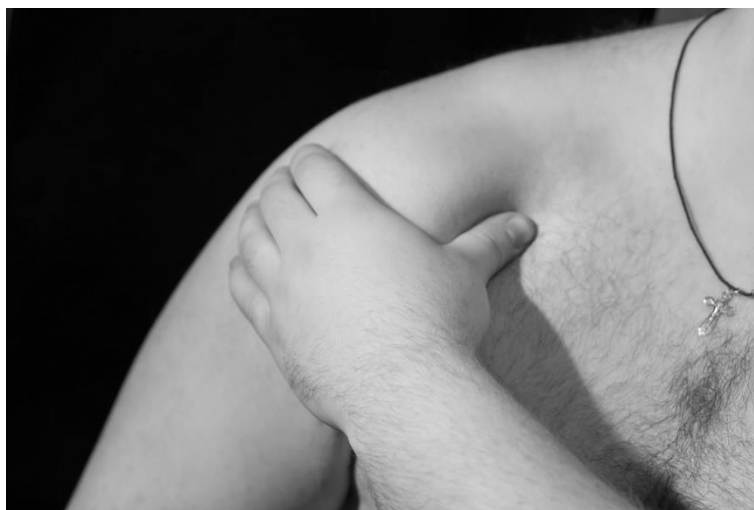


Рисунок 4 - Техника самостоятельной пальпации плечевого сустава

При ощупывании локтевого сустава было рекомендовано опустить вниз исследуемую руку, немного привести кпереди и расслабить. Другой рукой указательным и большим пальцами ощупывать обе стороны локтевого отростка (рисунок 5).

При исследовании лучезапястного сустава кисть было рекомендовано расслабить и опустить ладонью вниз. Большой палец другой руки расположить на



тыльной стороне лучезапястного сустава, указательным и средним обхватить сустав с боковой и ладонной стороны. При исследовании пальцами совершать скользящие движения (рисунки 6, 7).



Рисунок 5 - Техника самостоятельной пальпации локтевого сустава



Рисунок 6 - Техника самостоятельной пальпации лучезапястного сустава,  
исходное положение



Рисунок 7 - Техника самостоятельной пальпации лучезапястного сустава

Ощупывание пястнофаланговых суставов было рекомендовано проводить следующим образом: указательный палец установить на сухожилии разгибателя, где располагается суставная щель. Большим пальцем обхватить палец с ладонной стороны. Сустав лучше ощупывать при пассивном сгибании и разгибании исследованного пальца. Ощупывание сустава большого пальца проводить аналогично другим суставам (рисунки 8,9).

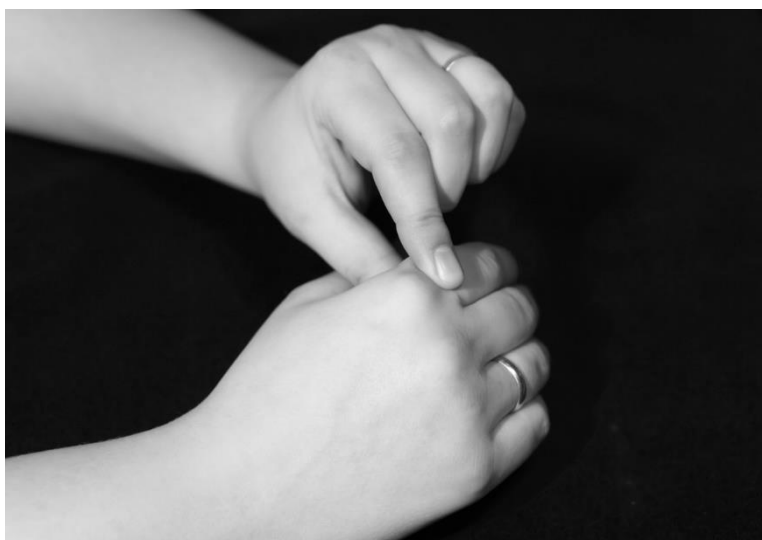


Рисунок 8 - Техника самостоятельной пальпации пястнофаланговых суставов



Рисунок 9 - Техника самостоятельной пальпации пястнофалангового сустава  
большого пальца кисти

При оценке межфаланговых суставов большой и указательный палец было рекомендовано установить сначала по бокам сустава, затем, после нажатия, с тыльной и ладонной стороны (рисунки 10,11).

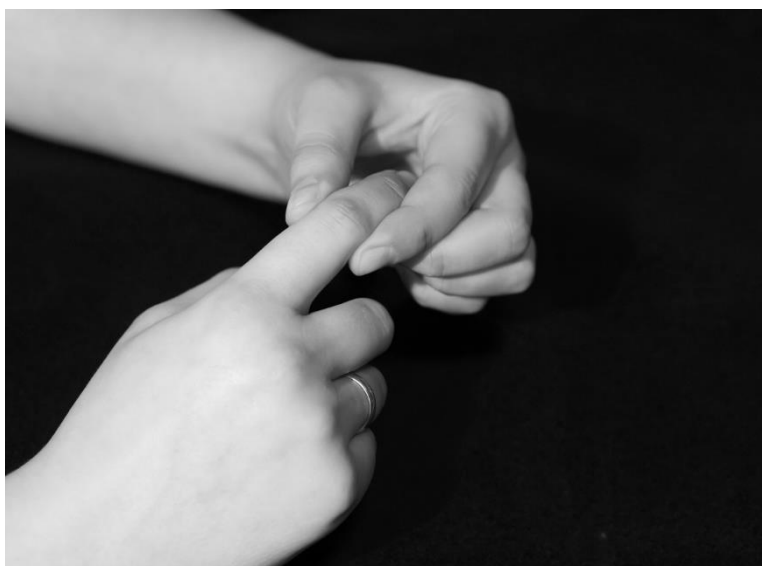


Рисунок 10 - Техника самостоятельной пальпации межфаланговых суставов,  
положение 1



Рисунок 11 - Техника самостоятельной пальпации межфаланговых суставов, положение 2

Ощупывание коленных суставов возможно в положении сидя при условии полного расслабления мышц. Суставная щель доступна только по бокам сухожилия надколенника. Нога должна быть слегка согнута в коленном суставе, мышцы расслаблены. Кончиком большого и указательного пальцев было рекомендовано определить сухожилие надколенника и начать ощупывать суставную щель по внутреннему и наружному краю от него (рисунок 12).



Рисунок 12 - Техника самостоятельной пальпации коленного сустава

## 2.4 Клиническая характеристика обследуемых больных

### 2.4.1 Клиническая характеристика обследуемых больных, включенных в первый этап исследования

В первый этап исследования было включено 110 больных РА, прошедших обучение самостоятельному мониторингу активности заболевания на исходном визите (таблица 2). Источником информации об основном заболевании и сопутствующих патологиях, лабораторных параметрах активности РА, являлись амбулаторные карты и предоставленные больными медицинские документы.

Таблица 2 - Клинико-демографическая и иммунологическая характеристика пациентов, включенных в первый этап исследования (N=110)

Показатель	Значение
Пол, женщины, n (% от N)	100 (90,9)
Возраст, лет, M±SD	61,5±13,1
Длительность РА, лет, Me (Q1- Q3)	6 (3,0- 10,0)
РФ <sup>1</sup> -позитивный, n (% от N)	79 (71,8)
АЦЦП <sup>2</sup> -позитивный, n (% от N)	37 (33,6)
АЦЦП-негативный, n (% от N)	44 (40,0)
АЦЦП-неизвестный, n (% от N)	29 (26,4)
Рентгенологическая стадия РА, I - n (% от N)	5 (4,5)
II - n (% от N)	55 (50,0)
III - n (% от N)	36 (32,7)
IV - n (% от N)	14 (12,8)
DAS28 <sup>3</sup> , M± SD	4,74±1,26
2,6<DAS28- n (% от N)	2 (1,8)
2,7<DAS28<3,1 - n (% от N)	7 (6,4)
3,2<DAS28<5,1 - n (% от N)	59 (53,6)
5,2<DAS28 - n (% от N)	42 (38,2)

Продолжение таблицы 2	
Функциональный класс	
I - n (% от N)	11 (10,0)
II - n (% от N)	52 (47,3)
III - n (% от N)	47 (42,7)
Терапия БПВП <sup>4</sup>	
МТХ - n (% от N)	91 (82,7)
ГХ- n (% от N)	3 (2,72)
ЛФД- n (% от N)	5 (4,54)
СУЛФ- n (% от N)	5 (4,54)
Прием ГК <sup>5</sup> - n (% от N)	54 (49,1)
Прием НПВП <sup>6</sup> - n (% от N)	73 (66,3)

*Примечания:* <sup>1</sup>РФ – ревматоидный фактор, <sup>2</sup>АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, <sup>3</sup>DAS28 (англ. - *Disease Activity Score*) - индекс активности болезни для 28 суставов, <sup>4</sup>БПВП – базисные противовоспалительные препараты, <sup>5</sup>ГК – глюкокортикоиды, <sup>6</sup>НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Большинство пациентов были женщины (90,9%) пожилого возраста, серопозитивные по РФ (71,8%), с умеренным или высоким уровнем активности процесса (101 человек – 91,8%), второй и третьей рентгенологической стадией (81,3%). Средняя длительность заболевания составила 6 (3,0- 10,0) лет. У 47,3% пациентов была ограничена профессиональная деятельность, еще у 42,7% - непрофессиональная (элементы досуга, отдыха, занятия спортом с учетом возраста и пола).

Как видно из таблицы, большинство пациентов (105 человек – 96,4%) имели характерные для РА рентгенологические изменения в суставах, в том числе эрозии, подвывихи и анкилозы. При работе с ними ревматолог акцентировал внимания на правильной диагностике припухлости при увеличении активности процесса. Не смотря на то, что подавляющее число больных (104 – 94,5%) принимали БПВП (МТХ, ГХ, ЛФД, СУЛФ), уровня их доз было не достаточно для достижения ремиссии и пациенты комбинировали их с ГК (54 человека – 49,1%) и НПВП (73 - 66,36%).

## **2.4.2 Клиническая характеристика обследуемых больных, включенных во второй этап исследования**

Во второй этап исследования было включено 60 больных РА, которых поделили на две группы по 30 человек в каждой («А» и «В»). В группу «А» были включены пациенты РА, правильно освоившие методику на первом этапе (они оценивали свой суставной статус аналогично врачу ревматологу), в «В» - больные РА, которых не обучали самостоятельной оценки активности заболевания. Все пациенты находились под наблюдением ревматолога. В группе «А» (самоконтроля) больные ежемесячно самостоятельно определяли количество припухших и болезненных суставов и общую оценку заболевания, врач у них обязательно оценивал активность РА с помощью индексов DAS28 и CDAI на исходном визите, через три и шесть месяцев (обязательные осмотры). Через 1, 2, 4 и 5 месяцев пациенты связывались с врачом по телефону и рассказывали динамику своего состояния («с ухудшением», «с улучшением» и «без динамики»). При отсутствии или отрицательной динамики (увеличение количество пораженных суставов) им назначался очный дополнительный осмотр ревматолога (необязательный визит), где врач определял активность заболевания с помощью индекса CDAI. При положительной динамике (количество припухших и болезненных суставов уменьшалось) больные уточняли свой суставной статус и продолжали назначенную терапию. В группе «В» пациенты ежемесячно посещали ревматолога (обязательные семь визитов), где доктор осматривал их, определяя активность РА с помощью индексов DAS28 (на исходном визите, через три и шесть месяцев) и CDAI (ежемесячно). На всех очных приемах, при необходимости, корректировалась базисная терапия.

Группы на начало исследования были стандартизированы по полу, возрасту, длительности, рентгенологической стадии РА по Штейнброкеру (в модификации), иммунологическим (РФ, АЦЦП) и остро фазовому (СОЭ) показателям, средней степени и структуре активности процесса ( $p > 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3 - Исходная клинико-демографическая и иммунологическая характеристика пациентов, включенных во второй этап исследования

Показатель	Группа «А», самоконтроля (N = 30)	Группа «В», врачебного контроля (N = 30)	p
Пол, женщины, n (% от N)	28 (93,3)	29 (96,7)	>0,05
Возраст, лет, M±SD	58.9±7,43	61.4±7,7	>0,05
Длительность РА, лет, M±SD	7,4±6,7	7,3±4,3	>0,05
РФ <sup>1</sup> -позитивный, n (% от N)	26 (86,7)	23 (76,7)	>0,05
АЦЦП <sup>2</sup> -позитивный, n (% от N)	11 (36,6)	7 (23,3)	>0,05
АЦЦП-неизвестный, n (% от N)	11 (36,6)	17 (56,7)	>0,05
Рентгенологическая стадия РА, I - n (% от N)	0 (0)	0 (0)	>0,05
II - n (% от N)	19 (63,4)	13 (43,3)	>0,05
III - n (% от N)	10 (33,3)	13 (43,3)	>0,05
IV - n (% от N)	1 (3,3)	4 (13,4)	>0,05
СОЭ <sup>3</sup> по Westergren, мм/ч, Me (Q1-Q3)	24,9 (8,0- 37,0)	21,0 (11,0- 33,0)	>0,05
DAS28 <sup>4</sup> , M±SD	4,18±0,27	4,69±0,28	>0,05
DAS28<3,1 - n (% от N)	6 (20,0)	5(16,7)	>0,05
3,2<DAS28<5,1 - n (% от N)	15(50,0)	12(40,0)	>0,05
5,2<DAS28 - n (% от N)	9(30,0)	13(43,3)	>0,05



Продолжение таблицы 3			
CDAI <sup>5</sup> , M±SD	16,66±1,81	21,41±2,17	>0,05
CDAI<10 - n (% от N)	8 (26,7)	5 (16,7)	>0,05
10 <CDAI <22 - n (% от N)	1 3 (43,3)	13 (43,3)	>0,05
22<CDAI - n (% от N)	9 (30,0)	12 (40,0)	>0,05

*Примечания:* <sup>1</sup>РФ – ревматоидный фактор, <sup>2</sup>АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, <sup>3</sup>СОЭ – скорость оседания эритроцитов, <sup>4</sup>DAS28 (англ. - *Disease Activity Score*) - индекс активности болезни для 28 суставов, <sup>5</sup>CDAI (англ. - *Clinical Disease Activity Index*) – клинический индекс активности болезни

В группе самоконтроля «А» 24 пациента (80,0%) имели высокую и умеренную активность РА, в группе врачебного контроля «В» - 25 человек (83,3%). Согласно имеющимся Клиническим рекомендациям, пациентам с умеренной и высокой активностью осмотр ревматологом должен осуществляться ежемесячно, для отслеживания динамики активности процесса и коррекции лечения [18].

В обеих группах большинство пациентов принимали в качестве базисного препарата МТХ (таблица 4): в «А» 25 человек (83,3%) (двум из них на исходном визите он был назначен впервые), средняя доза 8,84±4,98 мг в неделю, в «В» - 29 (96,7%) больных, средняя доза 9,6±2,81 мг в неделю (p>0,05). Кроме этого, в группе самоконтроля 10 человек получали дополнительно глюкокортикоиды (ГК), средняя доза в перерасчете на преднизолон составила 7,3±5,01 мг в сутки, в группе врачебного контроля 15 человек со средней дозой 6,3±2,66 мг в сутки (p>0,05). Дополнительно по потребности часть пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в средние терапевтических дозировках: в группе «А» нимесулид 16 (53,3%) человек, ацеклофенак, мелоксикам, кетопрофен по 1 (по 3,3%) больному, в «В» – нимесулид 12 (40%) пациентов, мелоксикам и диклофенак по 3 (по 10%) пациента и 1 (3,3%) – ацеклофенак.

Таблица 4 - Принимаемые базисные препараты в исследуемых группах на исходном визите

Показатель	Группа «А», самоконтроля	Группа «В», врачебного контроля	U-критерий Манна-Уитни, р
МТХ <sup>1</sup> , количество больных, средняя доза, мг/нед	25 (8,84(7,5;12,5))	29 (9,50(7,5;12,5))	402, р>0,05
ГХ <sup>2</sup> , количество больных, средняя доза, мг/сутки	4 (200)	2 (200)	
ЛФД <sup>3</sup> , количество больных, средняя доза, мг/сутки	1 (20)		
ГК <sup>4</sup> количество больных (средняя доза в пересчете на преднизолон), мг/сутки	10 (7,3±5.,01)	15 (6,3±2,66)	133,5; р>0,05

Примечания: <sup>1</sup>МТХ – метотрексат, <sup>2</sup>ГК- глюкокортикоиды, <sup>3</sup>ЛФД – лефлюнамид, <sup>4</sup> ГХ – гидрохлорохин

## 2.5 Методы статистического анализа материала

Для статистической обработки результатов применялся пакет программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Основными методами, которые использовались при анализе полученных результатов, были методы описательной статистики. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова оценивался характер распределения признака. Параметры при  $p > 0,05$  соответствовали нормальному распределению. При обработке количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При обработке количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, проводился расчет медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

При описании качественных признаков использовался подсчет долей (в процентах).

Анализ статистической значимости изменения абсолютного числа совпадения припухших и болезненных суставов для связанных групп на первом этапе работы проводился с помощью критерия Мак-Немара (используется для качественных показателей). При этом определяется влияние, какого-либо фактора (влияние методики на самооценку), на исследуемую группу (ДО/ПОСЛЕ). Вследствие количества больных в изучаемой выборке более 50, приводится показатель  $\chi^2$ -Мак-Немара с поправкой Эдвардса. При изучении меры связанности результатов, полученных от врача и пациента, использовался внутриклассовый коэффициент корреляции (ИСС).

При сравнении двух несвязанных групп для определения факторов, влияющих на исход на первом этапе исследования, использовался показатель отношения шансов. Он рассчитывается, как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Для проекции полученных значений на генеральную совокупность был рассчитан доверительный интервал, при котором взаимосвязь между фактором и исходом считалась доказанной, при отсутствии его значений за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Поскольку изучалось воздействие различных факторов на способность освоения навыков самоконтроля, клинический интерес вызывали не только статистически значимые влияния, но и их отсутствие. Вследствие этого в работе представлены результаты как для  $p < 0,05$ , так и для  $p \geq 0,05$ . Для сравнения малых выборок дополнительно рассчитывался точный критерий Фишера, полученное значение которого менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, при значении более 0,05 – об отсутствии.

При сравнении средних значений индексов активности и доз базисных препаратов на втором этапе исследования использовался Т-критерий Уилкоксона (применяется для количественных показателей в связанных группах). Для каждого больного РА вычислялась величина изменения индекса активности. Затем без учета знака все значения упорядочивались по абсолютной величине.

Находилась меньшая сумма рангов (T), которая сравнивалась с критическим значением. Если оно было равным или меньше табличного, то делался вывод о статистической значимости изменений.

При сравнении количественных признаков двух несвязанных совокупностей с ненормальным распределением использовался U-критерий Манна-Уитни, с нормальным распределением - t-критерий Стьюдента. Полученные значения U-критерия Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента сравнивались с критическими значениями при заданном уровне значимости. Когда оно было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

При подсчете всех показателей различия считались статистически достоверными, если  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Разработка методики обучения самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита

При разработке методики по самостоятельной оценке клинической активности РА были учтены клинические исследования Н.И. Коршунова и др., в которых был показан более надежный способ донесения информации до пациента путем индивидуального общения. Этот способ опережает по результативности групповые занятия, как с «пассивной» подачей информации (в виде лекций), так и с «активной» (в виде диалога) [6].

Также при разработке методики использовалась модель «пять А» [156], которую широко применяют для обучения и поддержания самоконтроля в международной практике. Она состоит из пяти этапов:

- 1) Assess (оценка важности понимания методики);
- 2) Advise (создание мотивации у пациента к обучению самоконтроля);
- 3) Agree (согласие пациента на участие в исследовании);
- 4) Assist (помощь больному в обучении методики);
- 5) Arrange follow-up (организация повторного наблюдения).

Для определения ЧБС и ЧПС использовалась пальпация - важнейший метод диагностики в медицине. При ее проведении пациентам было рекомендовано соблюдать следующие условия [40]:

1. Избегать грубого давления: сила, с которой надавливают на суставы, должна равняться побелению ногтевого ложа на 30% при исследовании крупных и средних суставов, а при оценке мелких – начальные признаки побеления.
2. Сначала исследовать аналогичный здоровый сустав, затем – пораженный.
3. Суставы верхних конечностей необходимо исследовать в вертикальном положении.

4. Исследуемый сустав должен быть доступен для оценки, на нем не должно быть одежды.

5. При исследовании использовать указательный и большой пальцы.

6. Суставы необходимо исследовать в покое.

Ощупывание сустава позволяет выявить как припухлость, так и болезненность в нем. Учитывая это, она должна проводиться осторожно.

Кроме разъяснения методики на первом визите пациенту объяснялись отличия между припухлостью и деформацией пораженного сустава. Согласно исследованию G. Levy et al., это увеличивает вероятность правильного определения припухлости в нем [159]. Во время диалога пояснялось, что сустав необходимо ощупать со всех сторон. При припухлости он мягкий, увеличен в объеме, по консистенции напоминает тестоватую структуру, иногда после нажатия можно выявить образовавшуюся ямку. При деформации сустав твердый и не изменяет свои очертания.

Для контроля полученных навыков на следующих двух визитах (через 1 и 2 месяца) проводилась параллельная оценка пациентом и врачом исследуемых суставов. За правильное определение пораженных суставов подразумевалась не только количественное, но и качественное их совпадение.

### **3.2 Сравнение общепринятой и разработанной методик по определению болезненных и припухших суставов**

При изучении данных, полученных в результате использования разработанной методики обучения самооценки болезненных и припухших суставов, была выявлена значимая корреляция между общепринятым обследованием опорно-двигательного аппарата врачом и самостоятельным осмотром пациентом с РА:

- Через 1 месяц после обучения больных РА по структурированной программе:
  - при оценке числа припухших суставов ICC (внутриклассовый коэффициент корреляции) – 0,951,

- при оценке числа болезненных суставов ICC – 0,911,
- при оценке индекса CDAI ICC – 0,958,
- Через 2 месяца после обучения больных РА по структурированной программе:

- при оценке числа припухших суставов ICC – 0,987,
- при оценке числа болезненных суставов ICC – 0,971,
- при оценке индекса CDAI ICC – 0,984,

Таким образом, разработанная методика обучения пациентов самооценки клинической активности РА показывает статистически высокую корреляцию с общепринятым обследованием опорно-двигательного аппарата используемым врачом.

### **3.3 Оценка эффективности методики определения болезненных и припухших суставов**

В результате обучения пациентов с РА по структурированной методике самостоятельного определения клинической активности заболевания были получены следующие результаты (рисунки 13,14):

- Больные, правильно оценившие через 1 месяц после обучения
  - ✓ болезненные суставы – 31 (28%)
  - ✓ припухшие суставы – 44 (40%)
- больные, правильно оценившие через 2 месяца после обучения
  - ✓ болезненные суставы – 57 (51,8%, + 63%,  $p < 0,05$ )
  - ✓ припухшие суставы – 70 (63,6%, + 48%,  $p < 0,05$ )

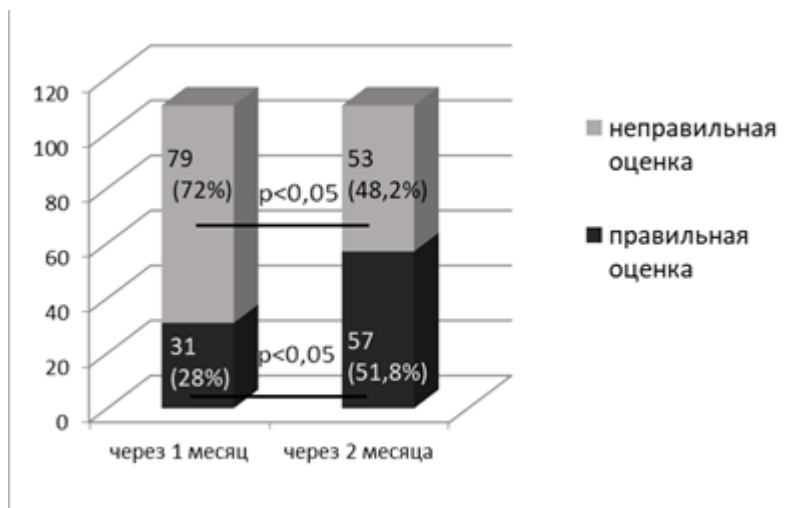


Рисунок 13 - Динамика распределения пациентов РА по оценке болезненных суставов

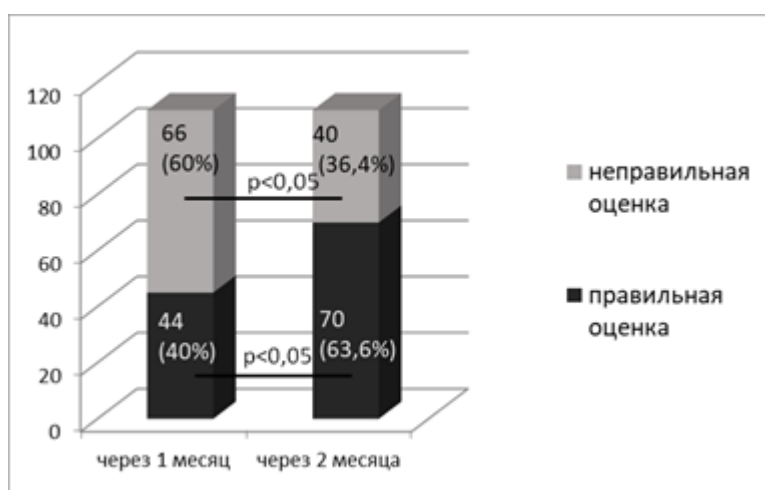


Рисунок 14 - Динамика распределения пациентов РА по оценке припухших суставов

При анализе полученных данных о влиянии разработанной методики на определение болезненных суставов идентичное врачу с помощью критерия Мак-Немара получен  $\chi^2$  Мак-Немара = 16,095,  $p < 0,001$ , припухших суставов -  $\chi^2$  Мак-Немара = 13,000,  $p < 0,001$ . Данные таблиц 2\*2 приведены ниже (таблицы 5, 6).



Таблица 5 - Результирующая таблица 2x2 влияния методики на самооценку пациентов с РА при определении болезненных суставов

	«После» правильная оценка	«После» неправильная оценка
«До» правильная оценка	23	8
«До» неправильная оценка	34	45

Таблица 6 - Результирующая таблица 2x2 влияния методики на самооценку пациентов с РА при определении припухших суставов

	«После» правильная оценка	«После» неправильная оценка
«До» правильная оценка	31	13
«До» неправильная оценка	39	27

Клинико-демографическая характеристика пациентов с РА, правильно определивших только болезненные суставы, представлена в таблице 7.

Это пациенты со средним возрастом  $61,61 \pm 12,71$  лет, с медианой длительности заболевания 6,0 (3,0-10,0), с умеренной активностью РА (среднее значение индекса DAS28  $4,76 \pm 1,19$ ). Доля больных с деформацией хотя бы одного сустава составила 45,6%. У пациентов с РА, которые не смогли освоить навыки по определению припухших суставов, средний возраст был  $58,98 \pm 13,38$  лет, длительность заболевания – 7,0 (3,0-9,0) лет, индекс активности DAS28 –  $4,79 \pm 1,33$ .

Таблица 7 - Клинико-демографическая характеристика пациентов при определении болезненных суставов через 2 месяца после обучения

	Правильная оценка	Неправильная оценка
Количество, N <sub>1</sub> <sup>1</sup> (% от N <sup>2</sup> )	57 (51,8)	53 (48,2)
Пол, женщины (% от N <sub>1</sub> )	52 (91,2)	48 (90,6)
Возраст, лет, M±SD	61,6±12,7	58,9±13,3
Длительность РА, лет, Me (Q1-Q3)	6,0 (3,0-10,0)	7,0 (3,0-9,0)
DAS28 <sup>3</sup> , M±SD	4,76±1,19	4,79±1,33
DAS28<3,1, n (% от N <sub>1</sub> )	4 (7,0)	5 (9,4)
3,2<DAS28<5,1, n (% от N <sub>1</sub> )	30 (52,6)	29 (54,7)
5,2<DAS28, n (% от N <sub>1</sub> )	23 (40,4)	19 (35,9)
Деформация суставов, n (% от N <sub>1</sub> )	26 (45,6)	21 (39,6)
Сопутствующие заболевания:		
ГБ <sup>4</sup> , n (% от N <sub>1</sub> )	29 (50,9)	25 (47,2)
СД <sup>5</sup> , n (% от N <sub>1</sub> )	8 (14,0)	6 (11,3)

*Примечание:* <sup>1</sup>N<sub>1</sub> – количество пациентов правильно / неправильно оценивших болезненные суставы, <sup>2</sup>N – общее количество пациентов, включенных в исследование, <sup>3</sup>DAS28 (англ. - *Disease Activity Score*) - индекс активности болезни для 28 суставов, <sup>4</sup>ГБ – гипертоническая болезнь, <sup>5</sup>СД – сахарный диабет

По представленным показателям полученные группы сопоставимы друг с другом по полу, возрасту, длительности заболевания, среднему значению активности РА по DAS28 ( $p>0,5$ ).

Клинико-демографическая характеристика пациентов, правильно определивших только припухшие суставы, представлена в таблице 8.

Это пациенты со средним возрастом 61,51±11,85 лет, с медианой длительности заболевания 5,5 (2,0; 9,0), с умеренной активностью РА (среднее значение индекса DAS28 4,83±1,29). Доля больных с деформацией хотя бы одного сустава составила 44,3%. У пациентов с РА, которые не смогли освоить навыки по определению

припухших суставов, средний возраст был  $58,3 \pm 14,71$  лет, длительность заболевания -  $6,5 (3,0; 10,5)$  лет, индекс активности DAS28 -  $4,68 \pm 1,21$ .

Таблица 8 - Клинико-демографическая характеристика пациентов при определении припухших суставов через 2 месяца после обучения

	Правильная оценка	Неправильная оценка
Количество, $N_1^1$ (% от $N^2$ )	70 (63,6)	40 (36,4)
Пол, женщины (% от $N_1$ )	65 (92,8)	35 (87,5)
Возраст, лет, $M \pm SD$	$61,5 \pm 11,8$	$58,3 \pm 14,7$
Длительность РА, лет, $Me (Q1-Q3)$	$5,5 (2,0-9,0)$	$6,5 (3,0-10,5)$
DAS28 <sup>3</sup> , $M \pm SD$	$4,83 \pm 1,29$	$4,68 \pm 1,21$
DAS28 < 3,1, n (% от $N_1$ )	5 (7,1)	4 (10)
$3,2 < DAS28 < 5,1$ , n (% от $N_1$ )	38 (54,3)	21 (52,5)
$5,2 < DAS28$ , n (% от $N_1$ )	27 (38,6)	15 (37,5)
Деформация суставов, n (% от $N_1$ )	31 (44,3)	16 (40)
Сопутствующие заболевания:		
ГБ <sup>4</sup> , n (% от $N_1$ )	37 (52,8)	17 (42,5)
СД <sup>5</sup> , n (% от $N_1$ )	9 (12,8)	5 (12,5)

*Примечание:* <sup>1</sup> $N_1$  – количество пациентов правильно / неправильно оценивших припухшие суставы, <sup>2</sup> $N$  – общее количество пациентов, включенных в исследование, <sup>3</sup>DAS28 (англ. - *Disease Activity Score*) - индекс активности болезни для 28 суставов, <sup>4</sup>ГБ – гипертоническая болезнь, <sup>5</sup>СД – сахарный диабет

По представленным показателям полученные группы сопоставимы друг с другом по полу, возрасту, длительности заболевания, среднему значению активности РА по DAS28 ( $p > 0,5$ ).

К неправильной оценке при определении только припухших или только болезненных суставов были отнесены:

- Итоговая гипердиагностика: суммарная оценка пациентом с РА припухших/болезненных суставов, включенных в индекс DAS28, была больше, чем при врачебном осмотре.

- Итоговая гиподиагностика: суммарная оценка пациентом с РА припухших/болезненных суставов, включенных в индекс DAS28, была меньше, чем при врачебном осмотре.

- Неверная оценка: количество припухших/болезненных суставов, определенное как врачом, так и пациентом совпадает, но их качественная оценка различается.

На визите через 1 месяц после обучения количество пациентов с итоговой гиподиагностикой было незначительно больше, чем с итоговой гипердиагностикой (51,6% vs 43,9% при оценке припухших суставов и 54,5% vs 39,2% при оценке болезненных суставов), через 2 месяца - тенденция сохранялась при определении болезненных суставов (47,5% vs 47,5% и 62,3% vs 33,9% соответственно) (таблицы 9,10).

Таблица 9 - Структура распределения пациентов с РА, неправильно оценивших болезненные суставы

Визиты	Через 1 месяц (N=79)	Через 2 месяца (N=53)
Итоговая гипердиагностика, n (% от N)	31 (39,2)	18 (33,9)
Итоговая гиподиагностика, n (% от N)	43 (54,5)	33 (62,3)
Неверная оценка, n (% от N)	5 (6,3)	2 (3,8)

Таблица 10 - Структура распределения пациентов с РА, неправильно оценивших припухшие суставы

Визиты	Через 1 месяц (N=66)	Через 2 месяца (N=40)
Итоговая гипердиагностика, n (% от N)	29 (43,9)	19 (47,5)
Итоговая гиподиагностика, n (% от N)	34 (51,6)	19 (47,5)
Неверная оценка, n (% от N)	3 (4,5)	2 (5)

При изучении данных пациентов, оказалось, что у некоторых с итоговой гипер-/гипо- диагностикой, оценка суставного статуса была смешанной: какие-то суставы были переоценены, какие-то недооценены больным. Наглядным примером данного случая является неверная оценка, когда количество неверно определенных суставов с гипер- и гипо- диагностикой было равным. Вследствие этого сумма всех суставов, определенных пациентом была равна сумме, полученной по итогам врачебного осмотра (таблица 11).

Таблица 11 - Структура распределения пациентов с РА со смешанной диагностикой при использовании методики

	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Болезненные суставы, n (% от N1)		
С итоговой гипердиагностикой, n (% от N1)	9 (11,5)	4 (7,5)
С итоговой гиподиагностикой, n (% от N1)	10 (12,8)	4 (7,5)
С неверной оценкой, n (% от N1)	5 (6,4)	2 (3,8)
Всего, n (% от N1)	24 (30,8)	10 (18,9)
Припухшие суставы		
С итоговой гипердиагностикой, n (% от N2)	4 (6,1)	5 (12,5)
С итоговой гиподиагностикой, n (% от N2)	2 (3,0)	1 (2,5)
С неверной оценкой, n (% от N2)	3 (4,5)	2 (4,8)
Всего, n (% от N2)	9 (13,8)	8 (40,0)

*Примечание:* N1 – количество пациентов с РА неправильно оценившие болезненные суставы на втором (79) и третьем визитах (53); N2 – количество пациентов с РА неправильно оценившие припухшие суставы на втором (66) и третьем визитах (40).

При анализе результатов по неправильной оценке было выявлено (рисунки 15,16):

- через 1 месяц после обучения по разработанной методике при оценке болезненных суставов 26 (32,9%) пациентов неверно определяли 1 сустав, 19 (18,9%) – 2 сустава, 5 (6,3%) – 3 сустава, 2 (2,5%) – 4 сустава, 6 (7,6%) – 5 суставов, 9 (11,4%) – 6 суставов, 3 (3,8%) – 7 суставов, 2 (2,5%) – 8 суставов, 3

(3,8%) – 9 суставов, по 2 (по 2,5%) - 10, 11, 13 суставов и 1 (1,3%) – 14 суставов при определении припухших суставов 25 (38,9%) пациентов неверно оценивали 1 сустав, 17 (25,7%) – 2 сустава, по 7 (10,6%) – 3 и 4 сустава, 3 (4,5%) – 5 суставов; 4 (6,1%) – 6 суставов, 2 (3,0%) – 7 суставов, 1 (1,5%) – 8 суставов;;

- через 2 месяца после обучения по разработанной методике при оценке болезненных суставов 31 (58,5) пациентов неверно определяли 1 сустав, 8 (15,1%) – 2 сустава, 5 (9,4%) – 3 сустава, 3 (5,7) – 4 сустава, по 1 (по 1,9%) – 5, 6 и 9 суставов, 2 (3,8%) -10 суставов и 1 (1,9%) – 14 суставов, при определении припухших суставов 22 (55,0%) пациента неверно оценивали 1 сустав, 8 (20,0%) – 2 сустава, 4 (10,0%) – 3 сустава, по 3 (7,5%) – 4 и 5 суставов.

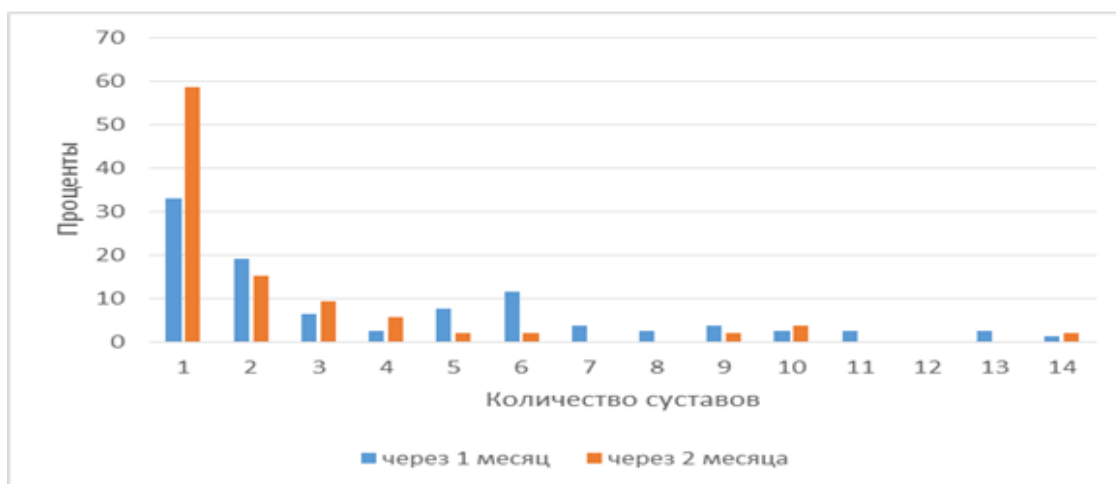


Рисунок 15 - Структура распределения пациентов по количеству неправильно оцененных болезненных суставов

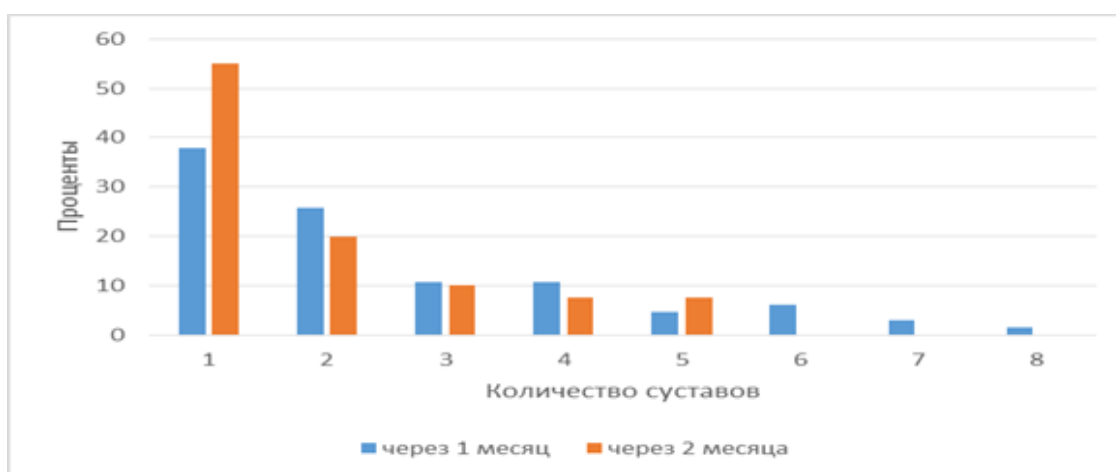


Рисунок 16 - Структура распределения пациентов по количеству неправильно оцененных припухших суставов

При более подробном изучении влияния разработанной методики на правильную оценку каждого сустава, входящего в индекс DAS28, были рассмотрены неправильно оцененные суставы, в которые вошли не только воспаленные, но и невоспаленные, указанные пациентом как припухшие/болезненные (случай гипердиагностики) (рисунок 17).

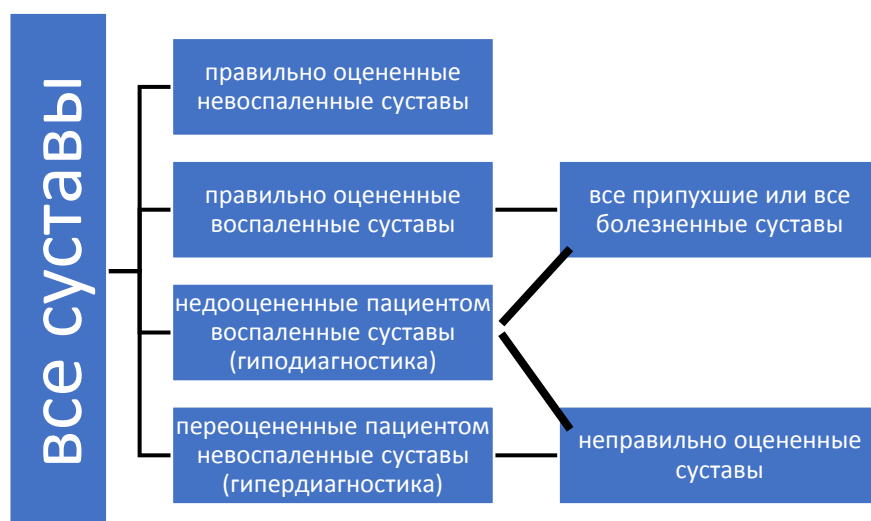


Рисунок 17 - Варианты итоговой оценки исследуемых суставов пациентом

Для этого были разъяснены следующие вводимые термины:

- Все болезненные или все припухшие суставы – все суставы, оцененные врачом, как воспаленные (сумма из правильно оцененных пациентом болезненных или припухших суставов соответственно и гиподиагностики).
- Неправильно оцененные суставы – все неправильно оцененные суставы, в том числе и невоспаленные (сумма из суставов с гипер- и гипо-диагностики).

При изучении влияния разработанной методики на определение болезненности и припухлости суставов, входящих в индекс DAS28, было выявлено, что общее количество неправильно оцененных пациентами болезненных суставов было больше, чем припухших (таблица 12).

Таблица 12 - Общее количество припухших и болезненных суставов

	Суставы	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Припухшие	Неправильно оцененные <sup>1</sup> , n (% от N <sup>2</sup> )	169 (5,49)	77 (2,5)
	Общее количество <sup>3</sup> , n (% от N)	713 (23,15)	705 (22,89)
Болезненные	Неправильно оцененные, n (% от N)	317 (10,29)	128 (4,16)
	Общее количество, n (% от N)	1111 (36,07)	976 (31,69)

*Примечание:* <sup>1</sup>неправильно оцененные – все суставы, оцененные пациентами неправильно (сумма из гипердиагностики и гиподиагностики), <sup>2</sup>N – общее количество случаев оценки суставов, входящих в DAS28: 110\*28=3080, <sup>3</sup>общее количество – общее количество воспаленных суставов

Так, через 1 месяц число случаев ошибочного определения болезненных суставов было в 1,88 раз больше, чем припухших суставов (317/169), а через 2 месяца – в 1,66 раз (128/77). Этот вывод актуален, не смотря на то, что и общее количество всех болезненных суставов было больше на всех визитах,,: через 1 месяц данных суставов было больше в 1,56 раз (1111/713), через 2 месяца – в 1,38 раз (976/705). При сравнении полученных значений видно, что рост соотношения числа всех болезненных суставов отстает от роста ошибок при их определении (рисунок 18).

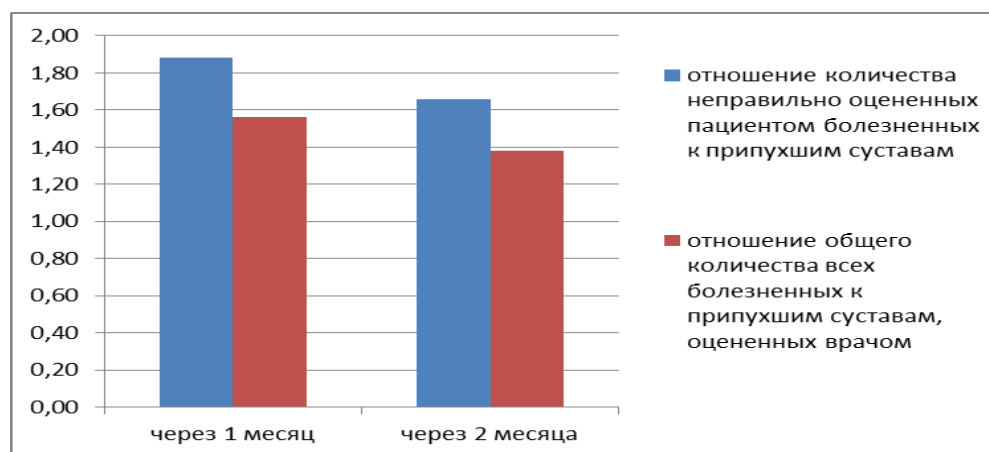


Рисунок 18 - Динамика соотношений неправильно оцененных суставов и их общего количества



При анализе неправильной оценки болезненных суставов выявлено максимальное количество ошибок через 1 месяц во 2,4,5 ПяФС слева и 2 ПрМФС слева – по 17 (15,45%), через 2 месяца в левых 1 ПяФС и ЛС – по 8 (7,27%). Минимальное количество ошибок было совершено через 1 месяц в КС – по 6 (5,45%) случаев, через 2 месяца в левых 2 ПяФС, 4 ПрМФС, 1 ПрМФС, правых 4 ПрМФС и КС – по 2 (1,82%) случая (рисунки 19, 20).

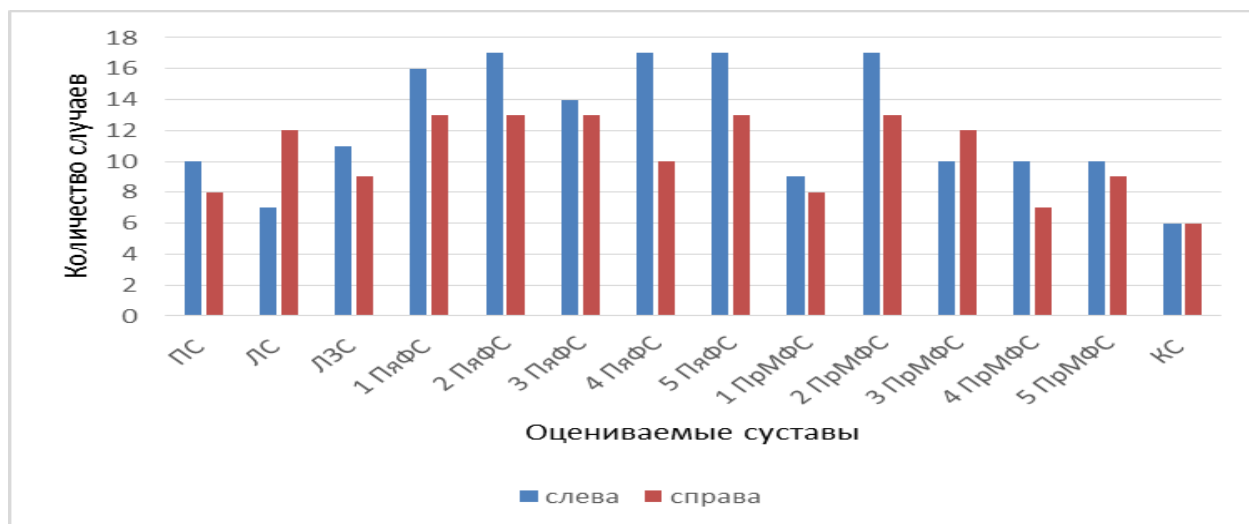


Рисунок 19 - Структура распределение результатов неправильной оценки болезненных суставов на визите через 1 месяц после обучения

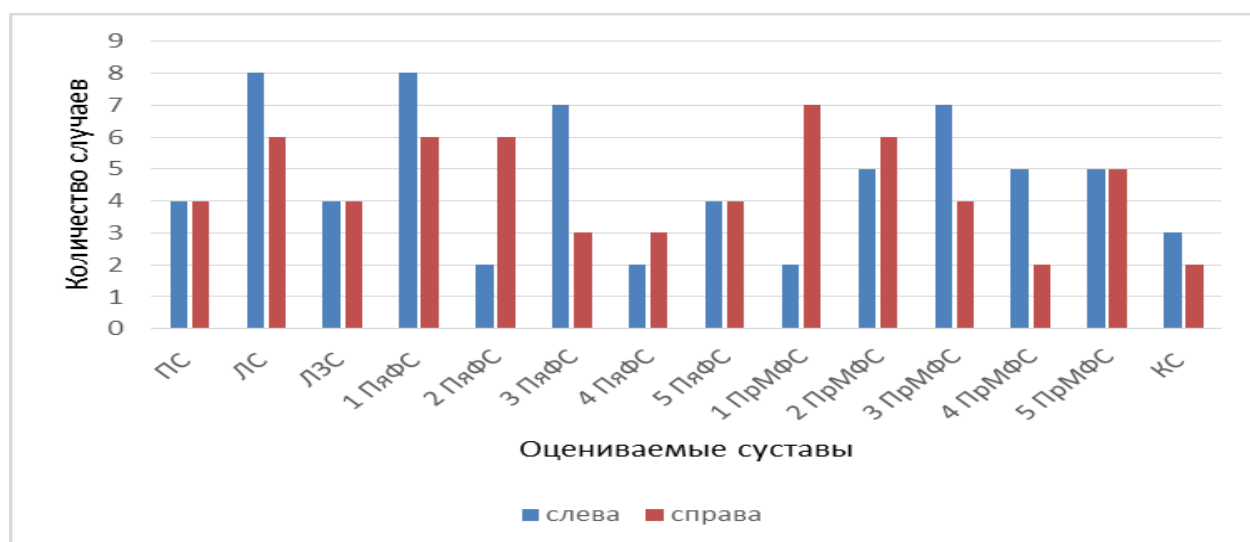


Рисунок 20 - Структура распределение результатов неправильной оценки болезненных суставов на визите через 2 месяца после обучения

Несмотря на то, что максимальное количество случаев болезненности, оцененное врачом, было зарегистрировано в ЛЗС (на визите через 1 месяц слева – 66 (60%), справа – 64 (58,18%); на визите через 2 месяца – по 57 (51,82%)), большого количества неправильной оценки этих суставов пациентами не было (на визите через 1 месяц слева – 11 (10%), справа – 9 (8,18%); на визите через 2 месяца – по 4 (3,64%)) (таблицы 13, 14).

Аналогичная ситуация при определении болезненности в КС – количество случаев воспаления в них большое (на визите через 1 месяц слева – 55 (50,0%), справа – 49 (44,54%); на визите через 2 месяца – 53 (48,18) и 49 (44,54%) соответственно), а неправильное определение – по 6 (5,45%) случаев на визите через 1 месяц и 3 (2,73%) случая слева, 2 (1,82%) случая справа на визите через 2 месяца соответственно.

При анализе количества неправильно оцененных болезненных суставов слева и справа, оказалось, что больным труднее определять их с левой стороны (таблица 15): на визите через 1 месяц неправильно оцененные пациентами суставы 171 (11,1%) случай, все оцененные врачом, как болезненные суставы, 563 (36,56%) случая. На приеме через 2 месяца данная тенденция сохраняется, однако, перестает быть такой выраженной – 66 (4,29%) и 484 (31,43%) соответственно.

Таблица 13 - Структура распределения неправильной оценки пациентом болезненных суставов и общего их количества на визите через 1 месяц после обучения

	суставы	ПС <sup>1</sup>	ЛС <sup>2</sup>	ЛЗС <sup>3</sup>	1 ПяФС <sup>4</sup>	2 ПяФС	3 ПяФС	4 ПяФС	5 ПяФС	1 ПрМФС <sup>5</sup>	2 ПрМФС	3 ПрМФС	4 ПрМФС	5 ПрМФС	КС <sup>6</sup>
слева	неправильно оцененные <sup>7</sup> , n	10	7	11	16	17	14	17	17	9	17	10	10	10	6
	болезненные <sup>8</sup> ,n	33	35	66	51	50	47	30	30	28	42	40	29	27	55
справа	неправильно оцененные, n	8	12	9	13	13	13	10	13	8	13	12	7	9	6
	болезненные,n	42	38	64	38	47	44	30	28	29	40	42	31	26	49

*Примечание:* <sup>1</sup>ПС – припухшие суставы, <sup>2</sup>ЛС – локтевые суставы, <sup>3</sup>ЛЗС – лучезапястные суставы, <sup>4</sup>ПяФС- пястнофаланговые суставы, <sup>5</sup>ПрМФС – проксимальные межаланговые суставы, <sup>6</sup>КС – коленные суставы, <sup>7</sup>неправильно оцененные суставы – суставы, оцененные пациентом неправильно (сумма из гипердиагностики и гиподиагностики), <sup>8</sup>болезненные суставы – все болезненные суставы

Таблица 14 - Структура распределения неправильной оценки пациентом болезненных суставов и общего их количества на визите через 2 месяца после обучения

	суставы	ПС <sup>1</sup>	ЛС <sup>2</sup>	ЛЗС <sup>3</sup>	1 ПяФС <sup>4</sup>	2 ПяФС	3 ПяФС	4 ПяФС	5 ПяФС	1 ПрМФС <sup>5</sup>	2 ПрМФС	3 ПрМФС	4 ПрМФС	5 ПрМФС	КС <sup>6</sup>
слева	неправильно оцененные <sup>7</sup> , n	4	8	4	8	2	7	2	4	2	5	7	5	5	3
	болезненные <sup>8</sup> ,n	20	29	57	46	39	41	33	26	25	39	32	23	21	53
справа	неправильно оцененные, n	4	6	4	6	6	3	3	4	7	6	4	2	5	2
	болезненные,n	27	28	57	39	40	41	24	25	32	41	30	30	29	49

*Примечание:* <sup>1</sup>ПС – припухшие суставы, <sup>2</sup>ЛС – локтевые суставы, <sup>3</sup>ЛЗС – лучезапястные суставы, <sup>4</sup>ПяФС- пястнофаланговые суставы, <sup>5</sup>ПрМФС – проксимальные межаланговые суставы, <sup>6</sup>КС – коленные суставы, <sup>7</sup>неправильно оцененные суставы – суставы, оцененные пациентом неправильно (сумма из гипердиагностики и гиподиагностики), <sup>8</sup>болезненные суставы – все болезненные суставы

Таблица 15 - Общее количество болезненных и неправильно оцененных суставов во время исследования

	Визиты	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Слева	Все неправильно оцененные суставы пациентами, n (% от N)	171 (11,1)	66 (4,29)
	Все припухшие суставы, оцененные врачом, n (% от N)	563 (36,56)	484 (31,43)
Справа	Все неправильно оцененные суставы пациентами, n (% от N)	146 (9,48)	62 (4,03)
	Все припухшие суставы, оцененные врачом, n (% от N)	548 (35,58)	492 (31,95)

Примечание: N – количество оцененных суставов справа/слева: 14\*110=1540

При изучении влияния разработанной методики на определение припухлости в суставах, входящих в индекс DAS28, было выявлено, что сложнее всего пациентам определять ее в ПяФС и ПрМФС 2 и 3 пальцев кистей. Максимальное количество случаев неверной оценки зарегистрировано на визите через 1 месяц в левом 1 ПяФС и составило 13 (11,82%), на визите через 2 месяца в этом же суставе – 11 (10%) случаев) (рисунки 21, 22). Минимальное количество случаев было совершено через 1 месяц в правых ПС и 5 ПрМФС – по 1 (0,9%) случаю, через 2 месяца в 1 ПрМФС справа ошибок не зарегистрировано (таблицы 16, 17).

Меньше всего неправильного определения припухлости оказалось в ПС на всех визитах (справа 1 (0,9%) случай, слева 2 (1,8%) случая) и в 1 ПрМФС на визите через 2 месяца (справа – 0 (0%) случаев, слева – 1 (0,9%) случай).

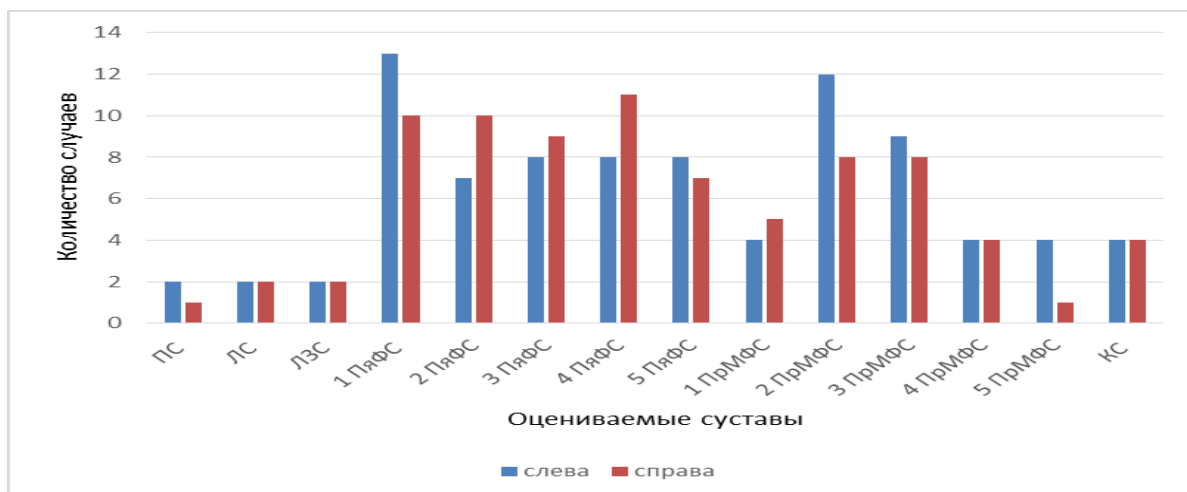


Рисунок 21 - Структура распределение результатов неправильной оценки припухших суставов на визите через 1 месяц после обучения

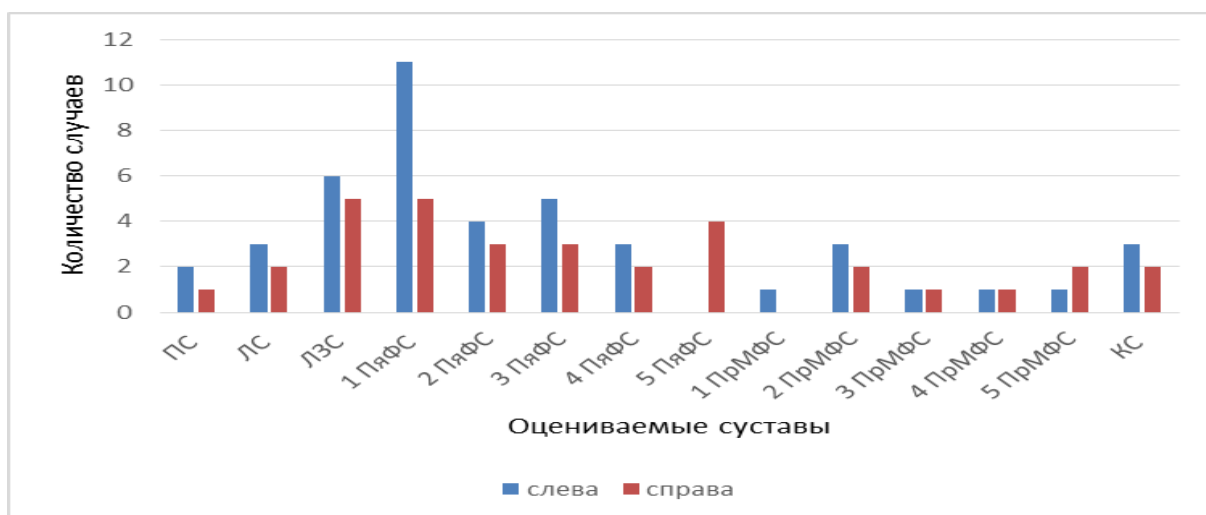


Рисунок 22 - Структура распределение результатов неправильной оценки припухших суставов на визите через 2 месяца после обучения

При анализе количества неправильно оцененных суставов слева и справа, оказалось, что пациентам труднее определять припухлость с левой стороны (таблица 18): через 1 месяц у неправильно оцененных суставах 87 (5,65%) случаев ошибок, у всех припухших суставах 349 (22,69%) случаев; через 2 месяца – 44 (2,86%) и 318 (20,65%) соответственно.

Таблица 16 - Структура распределения неправильной оценки пациентом припухших суставов и общего их количества на визите через 1 месяц после обучения

	суставы	ПС <sup>1</sup>	ЛС <sup>2</sup>	ЛЗС <sup>3</sup>	1 ПяФС <sup>4</sup>	2 ПяФС	3 ПяФС	4 ПяФС	5 ПяФС	1 ПрМФС <sup>5</sup>	2 ПрМФС	3 ПрМФС	4 ПрМФС	5 ПрМФС	КС <sup>6</sup>
слева	неправильно оцененные <sup>7</sup> , n	2	2	2	13	8	8	8	8	4	12	9	4	4	4
	припухшие <sup>8</sup> , n	7	8	52	23	52	52	22	15	15	25	22	10	11	35
справа	неправильно оцененные, n	1	2	2	11	10	9	11	7	5	8	8	4	1	4
	припухшие, n	10	10	48	25	51	53	32	18	12	22	22	14	6	41

Примечание: <sup>1</sup>ПС – припухшие суставы, <sup>2</sup>ЛС – локтевые суставы, <sup>3</sup>ЛЗС – лучезапястные суставы, <sup>4</sup>ПяФС- пястнофаланговые суставы, <sup>5</sup>ПрМФС – проксимальные межаланговые суставы, <sup>6</sup>КС – коленные суставы, <sup>7</sup>неправильно оцененные суставы – суставы, оцененные пациентом неправильно (сумма из гипердиагностики и гиподиагностики), <sup>8</sup>припухшие суставы – все припухшие суставы

Таблица 17 - Структура распределения неправильной оценки пациентом припухших суставов и общего их количества на визите через 2 месяца после обучения

	суставы	ПС <sup>1</sup>	ЛС <sup>2</sup>	ЛЗС <sup>3</sup>	1 ПяФС <sup>4</sup>	2 ПяФС	3 ПяФС	4 ПяФС	5 ПяФС	1 ПрМФС <sup>5</sup>	2 ПрМФС	3 ПрМФС	4 ПрМФС	5 ПрМФС	КС <sup>6</sup>
слева	неправильно оцененные <sup>7</sup> , n	2	3	6	11	4	5	3	0	1	3	1	1	1	3
	припухшие <sup>8</sup> , n	2	9	42	23	44	50	30	18	10	22	18	11	8	31
справа	неправильно оцененные, n	1	2	5	5	3	3	2	4	0	2	1	1	2	2
	припухшие, n	2	11	46	20	50	52	30	22	12	24	24	17	10	37

Примечание: <sup>1</sup>ПС – припухшие суставы, <sup>2</sup>ЛС – локтевые суставы, <sup>3</sup>ЛЗС – лучезапястные суставы, <sup>4</sup>ПяФС- пястнофаланговые суставы, <sup>5</sup>ПрМФС – проксимальные межаланговые суставы, <sup>6</sup>КС – коленные суставы, <sup>7</sup>неправильно оцененные суставы – суставы, оцененные пациентом неправильно (сумма из гипердиагностики и гиподиагностики), <sup>8</sup>припухшие суставы – все припухшие суставы

Таблица 18 - Количество воспаленных и неправильно оцененных припухших суставов

	Визиты	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Слева	Все неправильно оцененные суставы пациентами, n (% от N)	87 (5,65)	44 (2,86)
	Все припухшие суставы, оцененные врачом, n (% от N)	349 (22,69)	318 (20,65)
Справа	Все неправильно оцененные суставы пациентами, n (% от N)	82 (5,32)	33 (2,14)
	Все припухшие суставы, оцененные врачом, n (% от N)	364 (23,64)	387 (25,13)

Примечание: N – количество оцененных суставов справа/слева: 14\*110=1540

Возможно, большее количество неправильного определения болезненных и припухших суставов слева связано с более пристальным вниманием к суставам правой половины тела, вследствие их более частого использования. Решение этого вопроса требует дальнейшего изучения.

### **3.4 Оценка факторов, влияющих на самостоятельное определение болезненных и припухших суставов**

При изучении факторов, влияющих на самостоятельную оценку, как всего суставного статуса (определение всех припухших и болезненных суставов у пациента с РА), так и по отдельности припухших и болезненных суставов применялся критерий «отношение шансов». При его интерпретации использовались следующие положения.

Если отношение шансов было больше 1, то шансы обнаружить исследуемый фактор были больше в группе с наличием исхода (в данной работе с правильной самооценкой). Если меньше 1, то в контрольной группе (в данной работе при

самооценке с ошибками). При отношении шансов равном 1 исследуемый фактор можно обнаружить в обеих группах с одинаковой частотой.

В каждом случае обязательно оценивался 95% доверительный интервал для определения статистической значимости. Если диапазон значений доверительного интервала не включал единицу (оба значения были выше или ниже), то делался вывод, что исследуемый фактор статистически значимо влиял на исход (правильную самооценку) -  $p < 0,05$ . При включении в диапазон 1, статистически значимой связи между исследуемым фактором и правильной самооценкой не было -  $p > 0,05$ .

При анализе полученных результатов были оценены следующие факторы, которые могли повлиять на результат исследования:

1. Влияние освоенных навыков по определению припухших суставов на правильную самооценку болезненных суставов

В связи со стремительным развитием информационных технологий в повседневную жизнь вошло понятие «телемедицина», когда врач с помощью различных программных обеспечений (Skype Communications SARL, WhatsApp Inc., и другие) может смотреть на пациента и разговаривать с ним, но не может до него дотронуться. Часто при определении припухлости в суставах врач не нуждается в пальпаторном их обследовании. Из-за этого, был рассмотрен вопрос о влиянии освоенных навыков по определению припухших суставов на правильную самостоятельную оценку болезненных.

При анализе изучаемой выборки выявлено 70 (63,6% от всех пациентов, включенных в исследование) человек с идентичным врачу определением припухших суставов. Из них правильно оценили болезненные суставы 46 (65,7%) пациентов. Из 40 (36,4% от всех пациентов, включенных в исследование) больных не освоившие данные навыки правильно определили болезненные суставы 9 (19,6%) человек.



При расчете влияния освоенных навыков по определению припухших суставов на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены результаты, приведенные в таблице 19.

Таблица 19 - Влияние наличия у больного РА освоенных навыков по определению припухших суставов на правильную самооценку болезненных суставов

	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку болезненных суставов в группе с правильной самооценкой припухших суставов	5,111
Шанс найти правильную самооценку болезненных суставов в группе без правильной самооценки припухших суставов	0,774
Отношение шансов	6,602
Стандартная ошибка отношения	0,455
Нижняя граница 95% ДИ	2,708
Верхняя граница 95% ДИ	16,097

Так как отношение шансов больше 1, то в группе с освоенными навыками по правильной самооценке припухших суставов, правильную самооценку болезненных суставов можно увидеть чаще в 6,6 раз, чем в группе без наличия данных навыков. Так как доверительный интервал не включает 1 (нижняя граница 2,708 – верхняя граница 16,097), можно сделать вывод о статистически значимой связи между фактором (наличие усвоенных навыков по правильной самооценке припухших суставов) и исходом ( $p < 0,05$ ).

## 2. Влияние половой принадлежности на правильную самооценку

При анализе изучаемой выборки выявлено 10 (9,1% от всех пациентов, включенных в исследование) мужчин, из них правильно оценили припухшие

суставы 5 (50,0%), болезненные – 5 (50,0%). Из 100 (90,9% от всех пациентов, включенных в исследование) женщин правильно определили припухшие суставы 64 (64,0%), болезненные – 52 (52,0%) человек.

Учитывая выраженную разницу по количеству больных РА, включенных в полученные выборки, из группы женщин были отобраны 10 ((9,1% от всех пациентов, включенных в исследование) человек идентичные группе мужчин по возрасту, среднему значению DAS28, длительности заболевания, рентгенологической стадии и серопозитивности по РФ. Из них правильно оценили припухшие суставы 6 (60,0%), болезненные – 6 (60,0%).

При расчете влияния половой принадлежности на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены результаты, представленные в таблице 20.

Таблица 20 - Влияние половой принадлежности на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе мужчин	0,833	0,833
Шанс найти правильную самооценку в группе женщин	1,250	1,250
Отношение шансов	0,667	0,667
Стандартная ошибка отношения	0,904	0,904
Нижняя граница 95% ДИ	0,113	0,113
Верхняя граница 95% ДИ	3,919	3,919
Точный критерий Фишера, p	0,68492	0,68492

Так как отношение шансов менее 1, то правильную самооценку можно увидеть чаще в группе женщин. Доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,113, 0,113 – верхние границы 3,919, 3,919), из

этого можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие половой принадлежности) и исходом ( $p > 0,05$ ). Данный вывод подтверждает и вычисленный точный критерий Фишера, используемый для малых выборок ( $p = 0,68492$  – при изучении припухших суставов,  $p = 0,68492$  – болезненных суставов).

### 3. Влияние возраста на правильную самооценку

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения выделяется следующая возрастная периодизация:

- Молодость: от 18 до 44 лет;
- Средний возраст: от 45 до 59 лет;
- Пожилой возраст: от 60 до 75 лет;
- Старческий возраст: от 76 до 90 лет;
- Долгожители: старше 90 лет.

В данной работе было оценено влияние возраста пациентов с РА на правильную самооценку.

#### 3.1. Влияние молодого возраста

При анализе изучаемой выборки выявлено 14 (12,7% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА в возрасте от 18 до 44 лет, из них правильно оценили припухшие суставы 8 (57,1%), болезненные – 7 (50,0%). Из 96 (87,3% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА старше 44 лет правильно определили припухшие суставы 62 (64,6%), болезненные – 50 (52,1%).

Учитывая выраженную разницу по количеству больных РА, включенных в полученные выборки, из группы лиц старше 44 лет были отобраны 14 (12,7% от всех пациентов, включенных в исследование) человек идентичные второй группе по полу, среднему значению DAS28, продолжительности РА, и серопозитивности по РФ. Из них правильно оценили припухшие суставы 7 (50,0%), болезненные – 7 (50,0%).

При расчете влияния возраста пациента с РА от 18 до 44 лет на результат с помощью показателя отношения шансов были получены показатели, приведенные в таблице 21.

Таблица 21 - Влияние возраста больного РА от 18 до 44 лет на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц от 18 до 44 лет	1,143	1,000
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц старше 44 лет	0,857	1,000
Отношение шансов	1,333	1,000
Стандартная ошибка отношения	0,760	0,756
Нижняя граница 95% ДИ	0,301	0,227
Верхняя граница 95% ДИ	5,912	4,400
Точный критерий Фишера, p	0,72474	1,00000

Так как отношение шансов больше 1, то правильную самооценку можно увидеть чаще в группе пациентов с РА в возрасте от 18 до 44 лет, чем в группе старше 44 лет. Доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,301, 0,227– верхние границы 5,912, 4,400), из этого можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие молодого возраста) и исходом ( $p > 0,05$ ). Данный вывод подтверждает и вычисленный точный критерий Фишера, используемый для малых выборок ( $p = 0,72474$  – при изучении припухших суставов,  $p = 1,00000$  – болезненных суставов).

### 3.2. Влияние среднего возраста

При анализе изучаемой выборки выявлено 31 (28,2% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА в возрасте от 45 до 69 лет, из них правильно оценили припухшие суставы 16 (19,3%), болезненные – 12 (38,7%). Из 79 (71,8% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА младше 45 и старше 59 лет правильно определили припухшие суставы 52 (65,8%), болезненные – 45 (56,9%).

При расчете влияния наличия возраста пациента РА от 45 до 59 лет на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены результаты, приведенные в таблице 22.

Таблица 22 - Влияние возраста больного РА от 45 до 59 лет на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц от 45 до 59 лет	0,308	0,267
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц от 18 до 45 лет и старше 59 лет	0,556	0,559
Отношение шансов	0,554	0,477
Стандартная ошибка отношения	0,431	0,433
Нижняя граница 95% ДИ	0,238	0,204
Верхняя граница 95% ДИ	1,288	1,115

Так как отношение шансов меньше 1, то в группе пациентов в возрасте от 45 до 59 лет правильную самооценку можно увидеть реже, чем в группе лиц от 18 до 45 лет и старше 59 лет. При правильной самооценки припухших или болезненных суставов доверительный интервал включает 1 (нижние границы 0,238 и 0,204 – верхние границы 1,288 и 1,115), следовательно, статистически значимой связи между данным фактором и исходом нет ( $p > 0,05$ ).

### 3.3. Влияние пожилого возраста

При анализе изучаемой выборки выявлено 51 (46,4% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА в возрасте от 60 до 75 лет, из них правильно оценили припухшие суставы 35 (68,6%), болезненные – 29 (56,8%). Из 59 (53,6% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА младше 60 и старше 75 лет правильно определили припухшие суставы 34 (57,6%), болезненные – 28 (47,4%).

При расчете влияния возраста пациентов РА от 60 до 75 лет на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены результаты, приведенные в таблице 23.

Таблица 23 - Влияние возраста больного РА от 60 до 75 лет на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц с 60 до 75 лет	1,029	1,036
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц до 60 лет и старше 75 лет	0,640	0,710
Отношение шансов	1,608	1,459
Стандартная ошибка отношения	0,401	0,385
Нижняя граница 95% ДИ	0,734	0,687
Верхняя граница 95% ДИ	3,527	3,101

Так как отношение шансов больше 1, то в группе пациентов с РА в возрасте от 60 до 75 лет правильную самооценку можно увидеть чаще, чем в группе лиц младше 60 и старше 75 лет. Доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,734, 0,687 – верхние границы 3,527,

3,101), следовательно, можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (пожилого возраста) и исходом ( $p > 0,05$ ).

#### 3.4. Влияние старческого возраста

При анализе изучаемой выборки выявлено 14 (12,7% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА старше 75 лет, из них правильно оценили припухшие суставы 9 (64,3%), болезненные – 9 (64,3%) пациентов. Из 96 (87,3% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА младше 75 лет правильно определили припухшие суставы 61 (63,5%), болезненные – 48 (50,0%) человек.

Учитывая выраженную разницу по количеству больных РА, включенных в полученные выборки, из группы больных младше 75 лет были отобраны 15 (12,7% от всех пациентов, включенных в исследование) человек идентичные второй группе по полу, среднему значению DAS28, продолжительности РА и серопозитивности по РФ. Из них правильно оценили припухшие суставы 10 (71,4%), болезненные – 7 (50,0%).

При расчете влияния возраста пациентов с РА старше 75 лет на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты, представленные в таблице 24.

Так как в группах старше 75 лет при определении болезненных суставов отношение шансов больше 1, то правильную самооценку можно увидеть чаще, чем в группе лиц младше 75 лет. При определении припухших суставов идентично врачу показатель отношения шансов меньше 1, следовательно, правильная самооценка встречается реже. Доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,146, 0,396 – верхние границы 3,544, 8,182), из этого можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (возраст пациента

Таблица 24 - Влияние возраста больного РА больше 75 лет на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц старше 75 лет	0,900	1,286
Шанс найти правильную самооценку в группе лиц младше 75 лет	1,250	0,714
Отношение шансов	0,720	1,800
Стандартная ошибка отношения	0,813	0,773
Нижняя граница 95% ДИ	0,146	0,396
Верхняя граница 95% ДИ	3,544	8,182
Точный критерий Фишера, p	0,70986	0,47771

больше 75 лет) и исходом ( $p > 0,05$ ). Данный вывод подтверждает и вычисленный точный критерий Фишера, используемый для малых выборок ( $p = 0,70986$  – при изучении припухших суставов,  $p = 0,47771$  – болезненных суставов).

#### 4. Влияние наличия болезненности в суставах 1 и 2 (большого и указательного) пальцев кистей

Учитывая тот факт, что больные РА самостоятельно оценивали суставы методом двухпальцевой глубокой пальпацией, сделано предположение о влиянии болезненности хотя бы одного из суставов 1 и 2 (большого и указательного) пальцев кистей на полученный результат.

При анализе изучаемой выборки выявлено 76 (69,1% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с наличием болезненности в суставах 1 и 2 пальцев кистей, из них правильно оценили припухшие суставы 47 (61,8%), болезненные – 36 (47,4%). Из 34 (30,9% от всех пациентов, включенных в



исследование) больных РА без наличия болезненности в суставах этих пальцев правильно определили припухшие суставы 23 (67,6%), болезненные – 21 (61,7%).

При расчете влияния воспаления в 1 и 2 пальцах кистей у пациентов РА на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты (таблица 25).

Таблица 25 - Влияние воспаления в суставах 1 и 2 пальцах кистей на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с наличием болезненности в суставах 1 и 2 пальцев	2,043	1,714
Шанс найти правильную самооценку в группе без наличия болезненности в суставах 1 и 2 пальцев	2,636	3,077
Отношение шансов	0,775	0,557
Стандартная ошибка отношения шансов	0,436	0,421
Нижняя граница 95% ДИ	0,330	0,244
Верхняя граница 95%	1,822	1,272

Так как отношение шансов меньше 1, то в группе пациентов с воспалением суставов в 1 и 2 пальцев кистей правильную самооценку можно увидеть реже, чем в группе без воспаления в них. Причем, шанс найти правильную самооценку болезненных суставов в группах без воспаления в 1 и 2 пальцах кистей в 2 раза выше, чем в группе с воспалением в них. Однако, доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,330, 0,244 – верхние границы 1,822, 1,272), из этого можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие воспаления в суставах 1 и 2 пальцев кистей) и исходом ( $p > 0,05$ ).

## 5. Влияние сопутствующих неинфекционных заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь) на правильную самооценку

У пациентов с сахарным диабетом или гипертонической болезнью уже имеются навыки самоконтроля неинфекционных терапевтических заболеваний в домашних условиях. Из этого было сделано предположение о влиянии данного фактора на обучаемость больных РА самооценки своего состояния идентично врачебной.

### 5.1. Влияние наличия у больного гипертонической болезни на обучаемость навыкам самоконтроля РА

При анализе изучаемой выборки выявлено 54 (49,1% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с гипертонической болезнью, из них правильно оценили припухшие суставы 37 (68,5%), только болезненные – 29 (53,7%). Из 56 (50,9% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА без гипертонической болезни правильно определили припухшие суставы 33 (58,9%), болезненные – 28 (50,0%).

При расчете влияния наличия гипертонической болезни на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты (таблица 26).

Так как отношение шансов больше 1, то в группе с гипертонической болезнью правильную самооценку можно увидеть чаще, чем в группе без данного заболевания. Причем при определении припухших суставов эта возможность увеличивается (отношение шансов = 1,517). Однако, доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,693, 0,549 – верхние границы 3,319, 2,452). Из этого можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие у пациента гипертонической болезни) и исходом ( $p > 0,05$ ).

Таблица 26 - Влияние наличия у больного гипертонической болезни на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с гипертонической болезнью	1,121	1,036
Шанс найти правильную самооценку в группе без гипертонической болезни	0,739	0,893
Отношение шансов	1,517	1,160
Стандартная ошибка отношения	0,400	0,382
Нижняя граница 95% ДИ	0,693	0,549
Верхняя граница 95% ДИ	3,319	2,452

## 5.2. Влияние наличия у больного сахарного диабета на обучаемость навыкам самоконтроля РА

При анализе изучаемой выборки выявлено 14 (12,7% от всех пациентов, включенных в исследование) больных с сахарным диабетом, из них правильно оценили припухшие суставы 9 (64,3%), болезненные – 8 (57,1%). Из 96 (87,3% от всех пациентов, включенных в исследование) больных без сахарного диабета правильно определили припухшие суставы 61 (63,5%), болезненные – 49 (51,0%).

Учитывая выраженную разницу по количеству больных РА, включенных в полученные выборки, из группы с наличием сахарного диабета были отобраны 14 (12,7% от всех пациентов, включенных в исследование) человек идентичные второй группе по полу, возрасту, продолжительности РА, среднему значению DAS28 и серопозитивности по РФ. Из них правильно оценили припухшие суставы 12 (85,7%), болезненные – 9 (64,3%).

При расчете влияния наличия у больного сахарного диабета на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты, представленные в таблице 27.

Таблица 27 - Влияние сахарного диабета у больного на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с сахарным диабетом	0,750	0,889
Шанс найти правильную самооценку в группе без сахарного диабета	2,500	1,200
Отношение шансов	0,300	0,741
Стандартная ошибка отношения шансов	0,946	0,776
Нижняя граница 95% ДИ	0,047	0,162
Верхняя граница 95% ДИ	1,915	3,393
Точный критерий Фишера, p	0,23068	0,72004

Так как отношение шансов во всех исследуемых исходах меньше 1, то в группе с наличием сахарного диабета правильную самооценку можно увидеть реже, чем в группе без этого заболевания. Доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,047, 0,162 – верхние границы 1,915, 3,393), следовательно, можно сделать вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором (наличие у пациента сахарного диабета) и исходом ( $p > 0,05$ ). Данный вывод подтверждает и вычисленный точный критерий Фишера, используемый для

малых выборок ( $p = 0,23068$  – при изучении припухших суставов,  $p = 0,72004$  – болезненных суставов).

#### 6. Влияние уровня активности ревматоидного артрита на правильную самооценку

Во время изучения полученных результатов было выдвинуто предположение, что чем ниже активность РА, тем пациенту с РА легче освоить навыки

самооценки. Было рассмотрено влияние ремиссии или низкой, средней и высокой активности заболевания, рассчитанной по индексу DAS28, на исход обучения.

#### 6.1. Влияние ремиссии или низкой активности на правильную самооценку

При анализе изучаемой выборки было выявлено 9 (8,2% от всех пациентов, включенных в исследование) больных с максимальным значением DAS28 менее 3,2, из них правильно оценили припухшие суставы 5 (55,6%), болезненные – 4 (44,4%). Из 101 (91,8% от всех пациентов, включенных в исследование) больных со средней и высокой активностью заболевания правильно определили припухшие суставы 65 (64,3%), болезненные – 53 (52,5%).

Учитывая выраженную разницу по количеству больных РА, включенных в полученные выборки, из группы с минимальным значением DAS28 больше 3,2 были отобраны 9 (8,2% от всех пациентов, включенных в исследование) человек идентичные второй группе по полу, возрасту, средней продолжительности РА и сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, гипертоническая болезнь). Из них правильно оценили только припухшие суставы 6 (66,6%), только болезненные – 3 (33,3%).

При расчете влияния ремиссии и низкой активности РА у пациента на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты (таблица 28).

Так как показатель отношение шансов при изучении припухших суставов меньше 1, то в группе с ремиссией или низкой активностью заболевания правильную самооценку можно увидеть реже, чем в группе с умеренной и высокой активностью. При изучении болезненных суставов показатель отношение шансов больше 1, следовательно, в данной группе с ремиссией или низкой активностью заболевания правильную самооценку можно увидеть чаще, чем в группе с умеренной и высокой активностью. Так как доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,093, 0,237 – верхние границы 4,222, 10,809), можно сделать вывод об отсутствии статистически

значимой связи между фактором (наличие у пациента ремиссии или низкой активности) и исходом ( $p > 0,05$ ). Данный вывод подтверждает и вычисленный точный критерий Фишера, используемый для малых выборок ( $p = 0,66742$  – при изучении припухших суставов,  $p = 0,66742$  – болезненных суставов).

Таблица 28 - Влияние ремиссии или низкой активности РА у пациента на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с низкой активностью или с ремиссией РА	0,833	1,333
Шанс найти правильную самооценку в группе без низкой активности или с ремиссии РА	1,333	0,833
Отношение шансов	0,625	1,600
Стандартная ошибка отношения шансов	0,975	0,975
Нижняя граница 95% ДИ	0,093	0,237
Верхняя граница 95% ДИ	4,222	10,809
Точный критерий Фишера, p	0,66742	0,66742

## 6.2. Влияние средней активности на правильную самооценку

При анализе изучаемой выборки было выявлено 59 (53,6% от всех пациентов, включенных в исследование) больных со средней активностью заболевания (минимальное значение DAS28 равно 3,2, максимальное равно 5,1), из них правильно оценили припухшие суставы 38 (64,4%), болезненные – 30 (50,8%). Из 51 (46,4% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с ремиссией или с низкой и высокой активностью заболевания правильно определили припухшие суставы 32 (62,7%), болезненные – 27 (52,9%).

При расчете влияния средней активности у пациента РА на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты, представленные в таблице 29.

Таблица 29 - Влияние средней активности РА у пациента на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе со средней активностью РА	1,188	1,111
Шанс найти правильную самооценку в группе без средней активности РА	1,105	1,208
Отношение шансов	1,074	0,920
Стандартная ошибка отношения шансов	0,397	0,383
Нижняя граница 95% ДИ	0,493	0,434
Верхняя граница 95% ДИ	2,341	1,947

Так как отношение шансов больше 1 при правильной самооценке припухших суставов, то в группе со средней активностью заболевания данный исход можно увидеть чаще, чем в группе с ремиссией, низкой и высокой активностью.

В группе с исходом «правильная самооценка болезненных суставов» показатель отношения шансов менее 1, следовательно, в данной группе ожидаемый результат встречается реже.

Так как доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,493, 0,434 – верхние границы 2,341, 1,947), можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие у пациента средней активности) и исходом ( $p > 0,05$ ).

### 6.3. Влияние высокой активности на правильную самооценку

При анализе изучаемой выборки было выявлено 42 (38,2% от всех пациентов, включенных в исследование) больных с высокой активностью заболевания

(значение DAS28 больше 5,1), из них правильно оценили припухшие суставы 27 (64,3%), болезненные – 23 (54,8%). Из 68 (61,8% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с ремиссией, низкой и средней активностью заболевания правильно определили припухшие суставы 43 (63,2%), болезненные – 34 (44,1%).

При расчете влияния высокой активности РА у пациента на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены результаты, представленные в таблице 30.

Таблица 30 - Влияние высокой активности РА у пациента на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с высокой активностью РА	0,628	0,676
Шанс найти правильную самооценку в группе без высокой активности РА	0,600	0,559
Отношение шансов	1,047	1,211
Стандартная ошибка отношения шансов	0,409	0,394
Нижняя граница 95% ДИ	0,470	0,560
Верхняя граница 95% ДИ	2,331	2,618

Так как отношение шансов во всех исследуемых исходах больше 1, то в группе с высокой активностью заболевания правильную самооценку можно увидеть чаще, чем в группе с ремиссией, низкой и средней активностью. При определении болезненных суставов эта возможность увеличивается (отношение шансов = 1,211). Так как доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,470, 0,560 – верхние границы 2,331, 2,618), можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие у пациента высокой активности) и исходом ( $p > 0,05$ ).



## 7. Влияние общего количества воспаленных суставов на правильную самооценку

Вследствие отсутствия статистической значимости влияния разных степеней активности РА на получение навыков самооценки было принято решение исключить, входящие в DAS28 показатели, не относящиеся к суставному счету. Так, например, при расчете данного индекса с одинаковым количеством припухших и болезненных суставов, но разными значениями хотя бы одного из показателей СОЭ или ВАШ, могут получиться диаметрально противоположные результаты (таблица 31).

Таблица 31 - Влияние значений СОЭ и ВАШ на полученный результат индекса DAS28

	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3
ЧБС, n	3	3	3
ЧПС, n	2	2	2
СОЭ, мм/ч	6	20	6
ВАШ, мм	15	15	45
Результат DAS 28	2,83	3,67	3,25
Интерпретация результата	Низкая активность	Умеренная активность	Умеренная активность

### 7.1. Влияние общего количества воспаленных суставов до 10 на правильную самооценку

При анализе изучаемой выборки было выявлено 73 (66,4% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с общим количеством воспаленных суставов до 10, из них правильно оценили припухшие суставы 49 (44,5%), болезненные – 42 (57,5%). Из 37 (33,6% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с общим количеством воспаленных суставов больше 10, правильно определили припухшие суставы 21 (56,7%), только болезненные – 15 (40,5%).

При расчете влияния общего количества воспаленных суставов до 10 на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты, представленные в таблице 32.

Таблица 32 - Влияние у пациента общего количества воспаленных суставов до 10 на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с количеством измененных суставов до 10	2,333	2,800
Шанс найти правильную самооценку в группе с количеством измененных суставов более 10	1,500	0,955
Отношение шансов	1,556	2,933
Стандартная ошибка отношения шансов	0,415	0,428
Нижняя граница 95% ДИ	0,690	1,267
Верхняя граница 95% ДИ	3,508	6,793

Так как отношение шансов во всех исследуемых исходах больше 1, то в группе с общим количеством воспаленных суставов до 10, правильную самооценку можно увидеть чаще, чем в группе с общим количеством воспаленных суставов более 10. Так как доверительный интервал при определении болезненных суставов не включает 1 (нижняя граница 1,267 – верхняя граница 6,793), можно сделать вывод о наличии статистически значимой связи между фактором (наличие у пациента с РА общего количества воспаленных суставов до 10) и исходами (правильное определение болезненных суставов) ( $p < 0,05$ ). Так как доверительный интервал при определении припухших суставов включает 1 (нижняя граница 0,690 – верхняя граница 3,508), то можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие у пациента с РА общего

количества воспаленных суставов до 10) и исходом (правильное определение припухших суставов) ( $p > 0,05$ ).

#### 7.2. Влияние общего количества воспаленных суставов до 20 на правильную самооценку

При анализе изучаемой выборки было выявлено 95 (86,4% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с общим количеством воспаленных суставов до 20, из них правильно оценили припухшие суставы 61 (64,2%), болезненные – 52 (54,7%). Из 15 (13,6% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с общим количеством воспаленных суставов больше 20, правильно определили припухшие суставы 9 (60,0%), болезненные – 5 (33,3%).

Учитывая выраженную разницу по количеству больных РА, включенных в полученные выборки, из группы с общим количеством воспаленных суставов до 20 были отобраны 15 (13,6% от всех пациентов, включенных в исследование) человек идентичные второй группе по полу, возрасту, среднему значению DAS28, рентгенологической стадии и серопозитивности по РФ. Из них правильно оценили припухшие суставы 10 (66,7%), болезненные – 10 (66,7%).

При расчете влияния общего количества воспаленных суставов до 20 на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены следующие результаты (таблица 33).

Так как отношение шансов во всех исследуемых исходах больше 1, то в группе с общим количеством воспаленных суставов до 20, правильную самооценку можно увидеть чаще, чем в группе с общим количеством воспаленных суставов более 20. Так как доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,301, 0,876 – верхние границы 5,915, 18,256), можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие у пациента общего количества воспаленных суставов до 20) и исходом ( $p > 0,05$ ). Данный вывод подтверждает и вычисленный точный критерий Фишера, используемый для малых выборок ( $p = 0,72486$  – при изучении припухших суставов,  $p = 0,08497$  – болезненных суставов).

Таблица 33 - Влияние общего количества воспаленных суставов до 20 на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с количеством воспаленных суставов до 20	1,111	2,000
Шанс найти правильную самооценку в группе с количество воспаленных суставов более 20	0,833	0,500
Отношение шансов	1,333	4,000
Стандартная ошибка отношения шансов	0,760	0,775
Нижняя граница 95% ДИ	0,301	0,876
Верхняя граница 95% ДИ	5,915	18,256
Точный критерий Фишера, p	0,72486	0,08497

#### 8. Влияние наличия деформации суставов на правильную самооценку

Несмотря на то, что при обучении больных РА по разработанной методике были разъяснены отличия припухших суставов от деформированных, было выдвинуто предположение, что пациенты с наличием деформации в суставах могут чаще ошибаться при определении припухлости в них.

При анализе изучаемой выборки было выявлено 48 (43,6% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА с деформацией суставов, из них правильно оценили припухшие суставы 32 (66,7%), болезненные – 27 (56,2%). Из 62 (56,4% от всех пациентов, включенных в исследование) больных РА без деформации суставов, правильно определили припухшие суставы 37 (59,7%), болезненные – 30 (48,4%).

При расчете влияния наличия деформации в суставах на правильную самооценку с помощью показателя отношения шансов были получены результаты, представленные в таблице 34.

Так как отношение шансов больше 1 при правильной самооценке болезненных и припухших суставов, то в группе с деформированными суставами данный исход можно увидеть чаще, чем в группе без них.

Доверительный интервал во всех исследуемых исходах включает 1 (нижние границы 0,616, 0,643 – верхние границы 2,965, 2,924), следовательно, можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между фактором (наличие у пациента деформации в суставах) и исходом ( $p > 0,05$ ).

Таблица 34 - Влияние наличия деформации в суставах на правильную самооценку

	Припухшие суставы	Болезненные суставы
Шанс найти правильную самооценку в группе с деформацией суставов	0,865	0,900
Шанс найти правильную самооценку в группе без деформации суставов	0,640	0,656
Отношение шансов	1,351	1,371
Стандартная ошибка отношения шансов	0,401	0,386
Нижняя граница 95% ДИ	0,616	0,643
Верхняя граница 95% ДИ	2,965	2,924

Таким образом, на правильную самооценку болезненных суставов статистически значимо влияют следующие факторы:

1. Освоенные навыки по определению припухших суставов.
2. Количество воспаленных суставов до 10.

### **3.5 Клиническое и экономическое значения применения методики самооценки ревматоидного артрита**

По итогам шестимесячного мониторинга у пациентов с самостоятельным определением активности РА среднее количество посещений врача ревматолога составило 5,03 – на 28% меньше по сравнению с группой «врачебного контроля» (7,00 визитов ( $p < 0,05$ )).

Согласно Клиническим рекомендациям 2016 года пациенту с РА необходимо посетить ревматолога, участкового терапевта или врача общей практики один раз в три месяца в состоянии ремиссии или с низкой активностью заболевания и ежемесячно с умеренной или высокой активностью. В представленном исследовании мониторинг самооценки клинической активности РА изучался в течение шести месяцев. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 июня 2007 г. № 444 первичный амбулаторный прием ревматолога длится 40 минут, повторный – 20 минут.

Согласно тарифам по оплате медицинской помощи на одну консультацию специалиста ревматолога за одного пациента с РА выделяется от 247,30 рублей при профилактическом осмотре пациентов с низкой активностью процесса или в ремиссии до 1089,33 рублей при визите с сохраняющейся средней или высокой активностью заболевания. За шесть месяцев больному РА рекомендовано посетить врача от 3 (в первом случае) до 7 (во втором случае) раз.

Таким образом, за изучаемый отрезок времени из средств обязательного медицинского страхования выделяется от 741,90 рублей, до 7625,31 рублей на оплату консультаций ревматолога.

Согласно статистическим данным на 2018 год, общее количество больных РА на территории Рязанской области составляет 6841 человек.

Количество средств, выделяемых для оплаты врачебных консультаций за шесть месяцев при общепринятом ведении больных РА в зависимости от цели

визита, составляет от 5075337,90 до 52164745,71 (произведение стоимости одного визита, количества посещений за шесть месяцев и количества пациентов с РА на территории Рязанской области) рублей.

При использовании самоконтроля активности полученные цифры можно уменьшить на 28%: соответственно на одного больного они составят 534,1680 и 5490,2232 рублей, на всех пациентов с РА в Рязанской области 3654243,2880 и 37558616,9112 рублей за шесть месяцев (таблица 35).

Таблица 35 - Расчет средств, необходимых для оплаты врачебных консультаций при общепринятом ведении больных РА и с использованием самоконтроля за 6 месяцев на территории Рязанской области

	Профилактический визит (пациенты с низкой активностью РА или в ремиссии)	Визит по поводу сохраняющейся активности РА (пациенты со средней и высокой активностью РА)
Стоимость 1 визита, руб	247,3000	1089,3300
Количество врачебных консультаций на 6 месяцев	3	7
Выделенные средства на врачебные консультации на 1 пациента с РА за 6 месяцев, руб.	741,9000	7 625,3100
Выделенные средства на врачебные консультации на 6841 <sup>1</sup> пациентов с РА за 6 месяцев, руб.	5 075 337,9000	52 164 745,7100
Необходимые средства на врачебные консультации на 6841 пациентов с РА за 6 месяцев при использовании самоконтроля <sup>2</sup> , руб.	3 654 243,2880	37 558 616,9112
Сэкономленные средства при использовании самоконтроля РА за 6 месяцев, руб	1 421 094,6120	14 606 128,7988

Примечание: <sup>1</sup>6841 - прогностическое количество пациентов с РА за 2018 год, на территории Рязанской области, <sup>2</sup>необходимые средства на врачебные консультации на 68414 пациентов с РА за 6 месяцев при использовании самоконтроля – уменьшение количества визитов к врачу на 28%

С другой стороны, необходимо учитывать затраты как на обучение пациентов с РА методикой самостоятельной оценки клинической активности заболевания, так

и для удержания полученных навыков. По нашим данным время на обучение группы из 5 человек составляет 40 мин, а при повторном индивидуальном амбулаторном приеме (1 раз в полгода) - 15 минут, что согласуется с рекомендациями Е.В. Орловой и Д.Е. Каратеева (2014) повторного обучения, использованных в исследовании «Школ здоровья» каждые 3-6 месяцев [34].

Если принять во внимание, что первичное преподавание методики обучения по определению активности РА врачам и пациентам будет проведено на курсах повышения квалификации и во время первичного приема у ревматолога при постановке диагноза, то количество средств, необходимых для повторного обучения пациентов с РА по разработанной структурированной методике за 6 месяцев можно рассчитать следующим образом (таблица 36).

Таблица 36 - Расчет средств, необходимых для оплаты врачебных консультаций для повторного обучения пациентов с ревматоидным артритом за 6 месяцев на территории Рязанской области

	Профилактический визит (пациенты с низкой активностью РА или в ремиссии)	Визит по поводу сохраняющейся активности РА (пациенты со средней и высокой активностью РА)
Стоимость 1 визита обучения <sup>1</sup> , руб	247,300	1089,330
Количество визитов для повторного обучения за 6 месяцев	1	1
Стоимость повторного обучения 6841 <sup>2</sup> пациентов с РА за 6 месяцев, руб.	1 691 779,300	7 452 106,530

Примечание: <sup>1</sup>стоимость 1 визита обучения – стоимость повторного амбулаторного приема, <sup>2</sup>6841 - прогностическое количество пациентов с РА за 2018 год на территории Рязанской области

Для упрощения подсчетов, мы условно приняли, что все пациенты с РА на территории Рязанской области имеют или только ремиссию и низкую активность заболевания или только среднюю и высокую. Данное разделение необходимо вследствие разной рекомендуемой тактики наблюдения и, как следствие, оплаты врачебных консультаций. В первом случае визиты расцениваются как



профилактические и оплачиваются в размере 247,300 рублей, во втором, как посещение по поводу заболевания и оплачивается в размере 1089,330 рублей.

В течение 6 месяцев, по нашим наблюдениям, необходимость в проведении дополнительного индивидуального обучения составляет один раз по 15 минут. Рекомендованная длительность повторного приема ревматолога 20 минут. Таким образом, каждые шесть месяцев следует планировать дополнительное посещение ревматолога, для работы по сохранению имеющихся навыков.

Как видно из подсчетов, средства необходимые на оплату повторного обучения во время профилактических визитов (при ремиссии или низкой активности РА) на территории Рязанской области составили 1691779,3 рублей, что на 270684,688 рублей больше предполагаемой выгоды (1421094,612 рублей).

Что касается визитов больных РА с сохраняющейся активностью заболевания (со средней и высокой активностью процесса), то затраты на использование разработанной методики составили 7452106,53 рублей, что на 7181022,2688 (в 2 раза) рублей меньше предполагаемой выгоды (14606128,7988 рублей).

Таким образом, на наш взгляд, целесообразно использовать разработанную методику у пациентов с РА со средней и высокой активностью заболевания и не целесообразно с экономической точки зрения с низкой активностью процесса и ремиссией.

В результате проводимой базисной терапии к концу исследования достоверно снизилась активность заболевания в обеих группах и изменилась структура ее распределения (таблица 37, рисунок 23).

В группе самоконтроля среднее значение индекса DAS28 составило  $3,29 \pm 0,2$  (Т-критерий Уилкоксона = 22,0,  $p < 0,05$ ), CDAI  $12,66 \pm 1,64$  (Т-критерий Уилкоксона = 67,5,  $p < 0,05$ ), в группе врачебного контроля  $3,39 \pm 0,21$  (Т-критерий Уилкоксона = 56,0,  $p < 0,05$ ) и  $13,98 \pm 1,30$  (Т-критерий Уилкоксона = 20,0,  $p < 0,05$ ) соответственно.

Таблица 37 - Структура распределения активности РА по индексам DAS28 и CDAI в группах сравнения через 6 месяцев наблюдения

	Группа «А» (самоконтроль)	Группа «В» (врачебного контроля)	Т-критерий Стьюдента	Критерий $\chi^2$ Пирсона	р
DAS28 <sup>1</sup> , M±SD, (% <sup>2</sup> )	3,29±1,0 (- 21)	3.39±1,1 (- 28)	0,37		>0,05
DAS28<3.1, n (%)	15 (+150)	11 (+120)		1,09	>0,05
3,2<DAS28<5,1, n (%*)	14 (-6,7)	19 (+58,3)		1,68	>0,05
DAS28 >5.2,n (%*)	1 (-88,9)	0 (-100)		1,02	>0,05
CDAI <sup>3</sup> , M±SD, (%)	12,66±1,64 (-24)	13,98±1,30 (- 35)	0,64		>0,05
CDAI<10, n (%)	15 (+87,5)	11(+120)		1,09	>0,05
10 <CDAI <22, n (%)	12(-7,7)	17 (-30,8)		1,67	>0,05
CDAI>22, n (%)	3(-66,7)	2 (-83,3)		0,22	>0,05

Примечания: <sup>1</sup>DAS28 (англ. - *Disease Activity Score*) - индекс активности болезни для 28 суставов, <sup>2</sup>% - изменения по сравнению с исходным визитом, <sup>3</sup>CDAI (англ. - *Clinical Disease Activity Index*) – клинический индекс активности болезни.

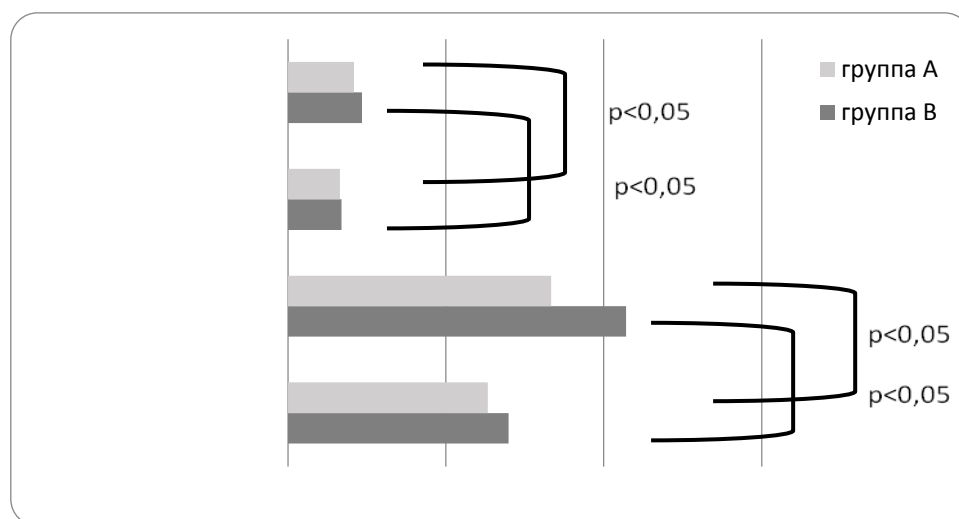


Рисунок 23 - Динамика активности РА по индексам DAS28 и CDAI в группах сравнения

В конце мониторинга в обеих группах сравнения количество пациентов с высокой активностью РА уменьшилось:

- В группе «А» самоконтроля
  - ✓ По индексу DAS28 с 9 (30%) до 1 (3%);  $\chi^2$ -Мак-Немара = 14,09;  
p<0,05
  - ✓ По индексу CDAI с 9 (30%) до 3 (10%);  $\chi^2$ -Мак-Немара = 13,4;  
p<0,05
- В группе «В» врачебного контроля
  - ✓ По индексу DAS28 с 13 (43%) до 0 (3%),  $\chi^2$ -Мак-Немара = 12,5;  
p<0,05
  - ✓ По индексу CDAI с 12 (40%) до 2 (7%),  $\chi^2$ -Мак-Немара = 11,25;  
p<0,05

Также можно увидеть тенденцию к увеличению пациентов с РА, у которых активность процесса стала низкой к концу мониторинга или достигла ремиссии: при расчете индекса DAS 28 – 15 (50%) vs 11 (37%), p>0,05, CDAI 15 (50%) vs 11 (37%), p>0,05.

Сравниваемые группы статистически не отличались по средним показателям индексов активности и по долям ее распределения, как в начале, так и в конце исследования.

Вследствие того, что в группе врачебного контроля осмотр больных проводился ежемесячно, на каждом визите ревматолог при необходимости корректировал базисную терапию. В группе самоконтроля коррекция проводилась только на очных визитах. К ним относились обязательные приемы (исходный, через 3 и 6 месяцев) и дополнительные (при отрицательной динамике или ее отсутствии). К концу мониторинга базисная терапия у большинства пациентов изменилась как по качественным, так и по количественным показателям (таблица 38).

Таблица 38 - Принимаемые базисные препараты в исследуемых группах на последнем визите

Показатель	Группа «А», самоконтроля	Группа «В», врачебного контроля
МТХ <sup>1</sup> , количество больных, средняя доза, мм/нед	28 (11,88 (10,0;15,0), + 34%)	29 (12,65 (10,0;15,0), +30%),
ГХ <sup>2</sup> , количество больных, средняя доза, мг/сутки	1 (200, - 75%)	2 (200, ±0%)
ЛФД <sup>3</sup> , количество больных, средняя доза, мг/сутки	1 (20, ±0%)	
ГК <sup>4</sup> количество больных (средняя доза в пересчете на преднизолон), мг/сутки	14 (5,21±3,44, + 40%)	15 (5,33±2,31, ±0%)

Примечания: <sup>1</sup>МТХ – метотрексат, <sup>2</sup>ГК- глюкокортикоиды, <sup>3</sup>ЛФД – лефлюнамид, <sup>4</sup> ГХ – гидрохлорохин.

В обеих группах достоверно увеличилась средняя доза МТХ (в группе самоконтроля «А» с 8,84 (7,5; 12,5) до 11,88 (10,0; 15,0), Т-критерий Уилкоксона = 90,0,  $p < 0,05$ , в группе врачебного контроля с 9,5 (7,5; 12,5) до 12,65(10,0; 15,0), Т-критерий Уилкоксона = 14,0,  $p < 0,05$ ). Уменьшились средние дозы ГК (с 7,3±5,01 до 5,21±3,44 мг/сутки, Т-критерий Уилкоксона = 36,0,  $p > 0,05$  и с 6,3±2,66 до 5,33±2,31 мг/сутки, Т-критерий Уилкоксона = 40,5,  $p > 0,05$  соответственно). Однако при сравнении средних доз между собой в конце мониторинга достоверных различий между группами найдено не было (U-критерий Манна-Уитни при сравнении средних доз МТХ 363,5,  $p > 0,05$ ; U-критерий Манна-Уитни при сравнении средних доз ГК 163,0  $p > 0,05$ ).

Коррекция доз базисных препаратов в каждой группе имела свои особенности. Так в группе самоконтроля «А» чаще всего изменение базисной терапии проводилось на первом дополнительном визите через 1 месяц (у 19 (63,3%) больных). Из них доза МТХ была пересмотрена у 12 (40,0%) пациентов с РА (рисунок 24, таблица 39). В группе врачебного контроля «В» количество больных

РА, у которых проводилась коррекция базисной терапии через один, два и три месяца было одинаковое (по 19 (63,3%) человек) (рисунок 25, таблица 40). Изменение дозы МТХ чаще происходило на втором и пятом визитах (10 (33,3%) и 8 (26,7%) человек соответственно). При сравнении двух групп более частая коррекция доз ГК выявилась с ежемесячным врачебным контролем (34 случая в группе «А» vs 49 случаев в группе «В»).

Таблица 39 - Динамика коррекции базисной терапии в группе самоконтроля «А»

	Визиты	Первый	Второй	Третий	Четвертый	Пятый
Количество человек	Коррекция МТХ	12	4	6	6	3
	Коррекция ГКС	7	8	9	6	4

Таблица 40 - Динамика коррекции базисной терапии в группе врачебного контроля «В»

	Визиты	Первый	Второй	Третий	Четвертый	Пятый
Количество человек	Коррекция МТХ	10	7	1	8	5
	Коррекция ГКС	9	12	12	11	5

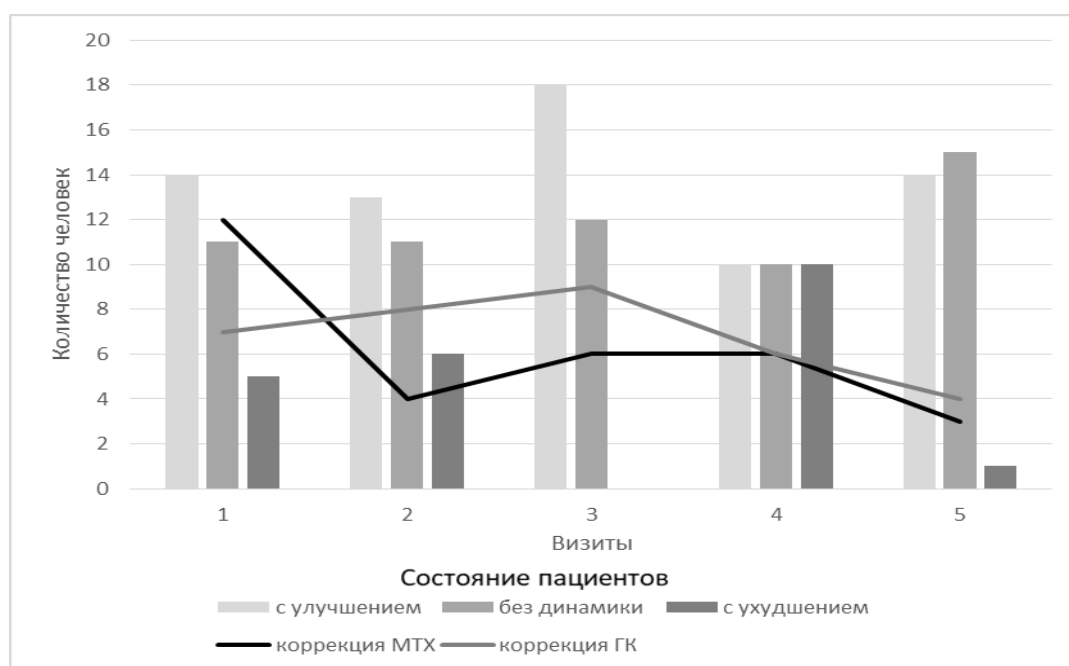


Рисунок 24 - Динамика коррекции лечения в группе самоконтроля «А»

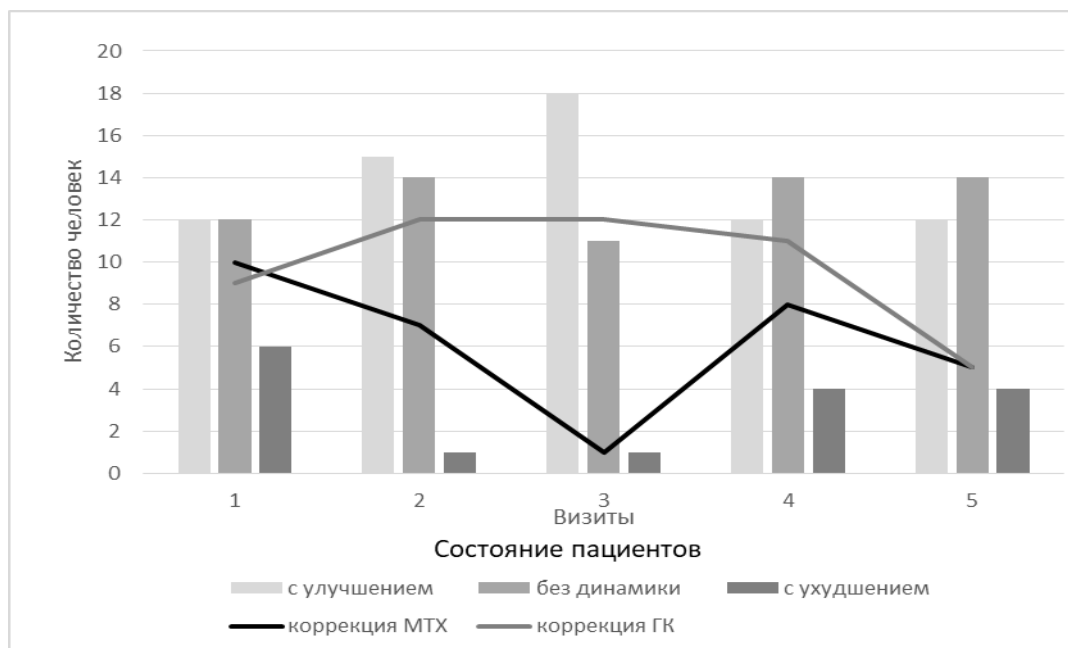


Рисунок 25 - Динамика коррекции лечения в группе врачебного контроля «В»

В конце 6-месячного мониторинга уменьшилось количество больных РА с ухудшением состояния (в группе самоконтроля «А» с 5 (15,7%) до 1 (3,4%), в группе врачебного контроля «В» с 6 (20,0%) до 4 (13,3%)). Увеличилось количество пациентов с состоянием «без динамики» (с 11 (36,7%) до 15 (50,0%) и с 12 (40,0%) до 14 (46,7%) соответственно). Количество больных «с улучшением» состояния составило в группе «А» в начале и в конце мониторинга по 14 (46,7%) человек, в группе «В» по 12 (40,0%) (таблицы 41, 42).

Таблица 41 - Динамика состояния пациентов группы самоконтроля «А»

	Визиты	Первый	Второй	Третий	Четвертый	Пятый	Шестой
Количество человек	С улучшением	14	13	18	10	14	13
	Без динамики	11	11	12	10	15	17
	С ухудшением	5	6	0	10	1	0

Таблица 42 - Динамика состояния пациентов группы врачебного контроля «В»

	Визиты	Первый	Второй	Третий	Четвертый	Пятый	Шестой
Количество человек	С улучшением	12	15	18	12	12	7
	Без динамики	12	14	11	14	14	23
	С ухудшением	6	1	1	4	4	0

У двух (6,7%) больных РА в группе самоконтроля на втором обязательном визите через 3 месяца была зарегистрирована ошибочная оценка болезненных суставов, входящих в индекс DAS28. Один пациент диагностировал болезненность в невоспаленном правом локтевом суставе, второй – не определил ее в 3 и 4 ПяФС правой кисти.

Таким образом, при анализе данных, полученных в результате шестимесячного мониторинга пациентов с РА, обученных самоконтролю активности заболевания, был получен идентичный результат с общепринятым ведением больного. Также удалось уменьшить число посещений врача, одновременно соблюдая требования к мониторингу заболевания согласно настоящим Клиническим рекомендациям.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время в большинстве неинфекционных терапевтических заболеваниях больной становится равноправным партнером врача. В этом случае подбор необходимой терапии происходит максимально эффективно в более короткий промежуток времени. Примерами могут служить контроль уровня глюкозы крови при сахарном диабете, цифр артериального давления при гипертонической болезни. Данные методики уже много лет стандартизированы и запрототолированы.

Одновременно различные информационные технологии на современных устройствах занимают все большее место в повседневной жизни. Больной с определенной частотой может вносить всю информацию о своем здоровье в данные программы.

Ревматология не стала исключением: с 2010 года роль пациента постепенно возросла от пассивного наблюдателя до равноправного партнера с активной позицией. Также появились различные мобильные приложения, куда больной РА может ежедневно вносить всю информацию о его самочувствии, в том числе о наличии болезненности и припухлости в суставах. Однако, в доступных нам программах, протоколах и рекомендациях нет подробной инструкции, как правильно, аналогично врачу, следует оценивать суставы.

Вследствие этого целью работы явились разработка и определение эффективности самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита у амбулаторных больных.

Предварительно была изучена имеющаяся литература о методах самооценки в ревматологии, в том числе, при РА [32,54,77,138,139,152,158,159]. Был проведен анализ имеющихся классических методов пальпации опорно-двигательного аппарата. Далее, найденные методы были изменены с целью исключить медицинский персонал и предоставить возможность пациенту самостоятельно



оценивать свои суставы. Затем была разработана структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания.

На первом этапе исследования было включено 110 пациентов с РА. На исходном визите каждый больной РА был проинформирован в доступной ему форме (устной и письменной) о цели, характере исследования, его задачах, после чего в письменном виде давал свое согласие на участие [20,23]. Также на исходном визите были получены данные пациентов о поле, возрасте, основном и сопутствующих заболеваниях, проведен врачебный осмотр. После этого каждый пациент, включенный в исследование, получил методические рекомендации по самооценке своего состояния и в течение 15 минут был обучен ревматологом правильно определять болезненные и припухшие суставы. Контроль освоения полученных навыков состоялся через 1 месяц с повторным обучением и через 2 месяца.

На втором этапе работы были отобраны 30 больных, освоивших методику самостоятельной оценки активности РА и 30 пациентов, не обучавшихся ей (контрольная группа). На исходном визите каждый пациент был в доступной ему форме проинформирован о целях и задачах данного этапа исследования и письменно соглашался на участие [20,23]. В течение 6 месяцев врач ревматолог курировал больных и, при необходимости, корректировал базисную терапию, согласно современным клиническим рекомендациям [18]. Отличия между группами заключались в количестве обязательных визитов: в первой группе три (исходный, через три и шесть месяцев), во второй - семь (исходный и каждый месяц в течение полугода). Пациенты с самоконтролем могли дополнительно посетить врача при ухудшении или при отсутствии динамики в состоянии (индекс CDAI home ухудшался или оставался прежним).

В первый этап исследования было включено 110 человек, что на 59,1% больше, чем при исследовании индекса RADAR [152], на 50% исследования индекса RADAИ [149] и на 45,5% исследования проведенного F.A. Calvo et al. [138], где авторы оценивали самооценку у больных РА по разработанными ими

индексами с помощью манекена и текстовой брошюры. В результате обучения по разработанной структурированной программе через два месяца смогли идентично врачу статистически достоверно определить только болезненные суставы 57 (51,8%) человек, только припухшие - 70 (63,6%).

Полученный в исследовании внутриклассовый коэффициент корреляции показал более значимый результат в сравнение с аналогичными работами. Так, при самостоятельном подсчете болезненных суставов в 2010 году P. P. Cheung et al. получили внутриклассовый коэффициент корреляции 0,850 (в нашем исследовании он составил 0,971 через 2 месяца после обучения). При оценке припухших суставов он соответствовал 0,410 (против 0,987) [134]. В работе I. Janta et al. данный показатель еще меньше: при определении болезненных суставов 0,509 vs 0,971, припухших суставов - 0,279 vs 0,987 [123]. Это обстоятельство может быть объяснено недостаточной работой с больными РА, так как полученный нами коэффициент корреляции сопоставим с результатами исследования, проведенного G. Levy et al. Коллектив авторов показал, как обычная разъяснительная беседа влияет на конечный результат: коэффициент корреляции при определении болезненных суставов до нее составил 0,790, после 0,940, при определении припухших суставов до 0,410, после 0,930 [159]. Этим и объясняется значительный процент пациентов с РА правильно освоивших навыки по определению припухших суставов (63,6%) в нашей работе.

При изучении динамики количества неправильно оцененных пациентами суставов после обучения больных РА по структурированной программе, выявилась тенденция, как к количественному, так и к качественному их уменьшению. Так, при определении припухших суставов через 1 месяц после исходного визита максимальное количество ошибок при сравнении с врачебным осмотром составило 8 у одного больного, через 2 месяца – 5 у трех больных. Что касается неправильно оцененных болезненных суставов, то на всех визитах максимальное количество осталось неизменным – 14 (данное количество ошибок

совершал один и тот же пациент с РА). Однако через 2 месяца после обучения разницы на 11, 12 и 13 суставов между оценкой врачом и пациентом не было.

Полученные данные сложно полностью сопоставить со всеми известными результатами зарубежных и отечественных исследований из-за причин, которые упоминает J.L. Barton et al. в 2009 году в своем метаанализе (различная активность процесса, локализация исследуемых суставов, формат отчетности) [148]. Так, например, у I. Janta et al. в работе участвовали больные РА только в состоянии ремиссии [123], J.G. Hanly et al. определял болезненность и припухлость только в 20 суставах [90], а опросник RADAR не включал оценку припухлости в суставах [152].

Полученные результаты по определению болезненных суставов (в нашем исследовании 51,8% пациентов с РА идентично врачу определили их) не сопоставимы с данными исследования F.A Calvo et al., в котором пациент с РА оценивал их чаще врача в 2,25 раз [138]. Данное обстоятельство возможно вследствие использования зарубежными авторами индекса RADAR для самооценки, в инструкции которого рекомендуется только отметить уровень боли в исследуемых суставах и не объяснена диагностика болезненного сустава. При обучении больных РА, входящих в исследование, разработанная нами методика четко разграничивает пара- и внутрисуставной характер боли. Например, болезненность вследствие воспаления локтевого сустава или вследствие воспаления сухожилий в месте прикрепления их к костям при эпикондилите.

При изучении влияния разработанной методики на диагностику припухших суставов выделяется большое количество неправильного определения в оценке 1 ПяФС левой кисти (у 13 человек (11,82%) через 1 месяц и у 11 (10,0%) через 2) и относительно небольшой в плечевых суставах (на всех визитах - справа 1 (0,9%) случай, слева 2 (1,8%)). Данные по плечевым суставам, возможно, несколько обманчивы, так как они сложны для диагностики не только для пациента, но и для классифицированного врача вследствие своей анатомии (наличие мышечного массива). Именно к такому выводу пришла группа ученых, проводивших

исследование под руководством P.P. Cheung et al. [134]. Они сравнивали результаты, полученные от врача и пациента, с данными ультрасонографии и выявили большое количество неправильно оцененных суставов при определении припухлости в них по сравнению с инструментальным обследованием.

При изучении факторов, влияющих на освоение навыков правильной самооценки РА, было выявлено статистически значимое воздействие при:

1. наличии освоенных навыков по определению припухших суставов;
2. количестве воспаленных суставов до 10.

Как уже отмечалось, во многих зарубежных исследованиях освоить правильное самостоятельное определение припухших суставов значительно сложнее, чем болезненных, и многие авторы рекомендуют исключить данный показатель из индексов самооценки. Таким образом, можно сделать вывод, что если больному удастся достоверно определить количество всех припухших суставов, то увеличивается вероятность правильного определения болезненных (отношение шансов 6,602, 95% доверительный интервал 2,708-16,097).

Важным фактором также является общее количество воспаленных суставов. При значении данного показателя менее 10, статистически достоверно пациенты с РА оценивают аналогично врачу болезненные суставы (отношение шансов 6,602, 95% доверительный интервал 2,708-16,097). В этом вопросе следует четко разграничивать количество воспаленных суставов и уровень активности РА, так как в большинство индексов для подсчета последней входят дополнительные параметры, сильно влияющие на итоговый результат.

Изучение таких факторов, как пол, возраст, воспаление хотя бы в одном суставе большого и указательного пальцев кистей, навыки самоконтроля при сахарном диабете и гипертонической болезни, низкая, средняя и высокая активность заболевания и деформация суставов, входящих в индекс DAS28, не смотря на воздействие на правильную самооценку, статистически значимого влияния не оказало. Однако, при изучении, как полученных данных, так и

результатов проводимого статистического анализа, можно выделить следующие закономерности:

- Наличие у пациентов с РА освоенных навыков по самоконтролю гипертонической болезни оказывает большее влияние на правильное определение припухших суставов (в данной группе на 20% чаще можно встретить ожидаемый результат), чем наличие навыков по самоконтролю сахарного диабета.

- Количество больных, правильно определивших болезненные суставы, резко уменьшается при увеличении воспаленных суставов более 20 (отношение шансов в группе с общим количеством воспаленных суставов до 20 к группе с воспаленными суставами более 20 составляет более 3,1).

- В группе больных РА с воспалением хотя бы одного сустава 1 или 2 пальцев кистей выявляется тенденция к неправильной самооценке. Причем при определении болезненных суставов она более выражена (пациентов, совершающих ошибки в данной группе на 39% больше). Аналогичная ситуация у больных РА с низкой активностью процесса или в ремиссии.

При использовании разработанной методики по самооценке активности РА в 6-месячном мониторинге были продемонстрированы сопоставимые результаты лечения в группах самоконтроля «А» и врачебного контроля «В»: активность процесса снизилась, статистических различий между группами в начале и в конце исследования выявлено не было. Хочется отметить соблюдение Клинических рекомендаций 2016 года о ежемесячной оценке активности РА, не смотря на меньшее количество посещений ревматолога (5,03 vs 7,0,  $p < 0,05$ , - 28%).

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования Н. McVain et al., где пациенты с РА в группе самоконтроля посещали ревматолога на 6,8%, врача общей практики на 38,8% реже, чем в группе с обычным ведением больных [53].

Полученные результаты работы сопоставляются с данными международных исследований, которые доказывают возможность использования самостоятельной

оценки активности РА в рутинной клинической практике, в том числе при оказании амбулаторно-поликлинической помощи [99,130,148].

При изучении экономической значимости применения разработанной методики было выявлено целесообразность ее использование при сохраняющейся активностью процесса и не рациональность ее использования с низкой активности РА и ремиссии. Сэкономленные средства на оплате врачебных консультаций ревматолога на примере Рязанской области составляют 7181022,2688 рублей. К сожалению, в доступной нам литературе мы не нашли аналогичных данных, что показывает актуальность дальнейшего исследования данного вопроса.

В представленной работе коррекция доз базисных препаратов проводилась синхронно в обеих группах, включенных в мониторинг. Это обстоятельство несколько отличает полученные результаты от результатов исследования COMEDRA (2015), проведенного М. Dougados et al.: в зарубежной работе коррекция базисной терапии проводилась чаще в группе самоконтроля. Остальные результаты в целом сопоставимы между собой [99].

При самостоятельном определении болезненных и припухших суставов пациентами с РА нельзя отказаться от периодических очных визитов к врачу вследствие следующих причин.

Во-первых, во время 6-месячного мониторинга у двух (6,7%) уже обученных больных методике самостоятельной оценке активности заболевания было зарегистрировано неправильное определение болезненных суставов на визите через 3 месяца. Из этого следует вывод о необходимости периодического контроля приобретенных навыков врачом, а при необходимости, повторного обучения. Данные рекомендации сопоставляются с результатами российского исследования, проведенного Е.В. Орловой, Д.Е. Каратеевым, в котором говорится, что максимальный положительный результат образовательных программ у пациентов с РА достигается к 3 месяцу, но к 6-му, к сожалению, он несколько угасает. Авторы рекомендуют через каждые 3-6 месяцев проводить пациентам с РА

повторное обучение, что мы и учитывали во время подсчета экономических затрат при использовании разработанной методики [34].

Во-вторых, не смотря на то, что в обеих группах достоверно прослеживается уменьшение количества пациентов с высокой, и увеличение с низкой и умеренной активностью РА, сохраняется значительная доля больных в группе самоконтроля «А» (17 (56,7%) человек) с устойчивым суставным статусом («состоянием без динамики»). В данном случае количество болезненных и припухших суставов в течение следующих двух месяцев остается неизменным и необходим дальнейший подбор доз базисных препаратов. При отсутствии этого, не достигается главная цель лечения РА: ремиссия или низкая активность.

Таким образом, проанализировав полученные результаты исследования, можно однозначно сказать, что разработанная структурированная программа по самостоятельному определению активности РА доказывает свою эффективность в обучении самостоятельной оценки активности РА. Достаточно большая доля пациентов с данным заболеванием через 2 месяца после обучения смогла идентично врачу определить болезненные (51,8%) или припухшие (63,6%) суставы.

Остается открытым вопрос о влиянии методики на оценку каждого конкретного сустава, входящего в индекс DAS28. Для этого необходимо продолжить исследование с большим количеством случаев воспаления в них и определить факторы, как положительно влияющие на их оценку, так и отрицательно.

При изучении возможности применения структурированной методики выявились факторы, влияющие на итоговый результат. К ним относятся наличие навыков по определению припухлости в суставах и количество воспаленных суставов до 10.

При использовании структурированной программы в амбулаторной практике, удалось снизить нагрузку на врача, сохранив все имеющиеся рекомендации и требования по отслеживанию состояния пациентов с РА. Также полученные

результаты продемонстрировали одинаковую эффективность общепринятого ведения больных и с помощью самооценки.

Все вышеперечисленное показывает возможность применения разработанной структурированной программы по самостоятельному определению активности РА в клинической практике и ее эффективность в мониторинге активности данного заболевания.



## ВЫВОДЫ

1. Методика обучения пациентов с ревматоидным артритом самостоятельной оценки клинической активности заболевания с определением болезненных и припухших суставов показала сильную корреляционную связь с результатами при использовании классического врачебного осмотра: через два месяца после обучения внутриклассовый коэффициент корреляции при оценке болезненных суставов - 0,971; припухших суставов - 0,987; индекса CDAI -0,984.

2. Анализ освоения больными данной методики показал, что через 2 месяца после обучения пациентов самостоятельно оценивать клиническую активность ревматоидного артрита 51,8% больных смогли определить болезненные суставы идентично врачебному осмотру, 63,6% – припухшие суставы.

3. На эффективность обучения пациентов методике самооценки клинической активности ревматоидного артрита достоверно оказывают влияние количество воспаленных суставов до 10 и наличие навыков правильной самооценки припухших суставов.

4. В результате применения больными ревматоидным артритом самооценки клинической активности заболевания в амбулаторной практике, отмечается уменьшение обращаемости к врачу на 28%, что позволяет снизить затраты на оплату врачебных консультаций ревматологом (на территории Рязанской области на 7181022,2688 рублей за шесть месяцев), соблюдая при этом требования клинических рекомендаций.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Разработанная методика самостоятельной оценки клинической активности ревматоидного артрита может быть применена в амбулаторной практике для контроля активности заболевания в домашних условиях.
2. Применять разработанную методику следует у больных РА с имеющимися навыками правильной самооценки припухших суставов и общим количеством воспаленных суставов до 10.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЦЦП – антитела к циклическому цитрулиновому пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГК – глюкокортикоиды

ГХ - гидроксихлорохин

КС – коленный сустав

ЛЕФ – лефлунамид

ЛЗС – лучезапястный сустав

ЛС – локтевой сустав

МТ – метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ООАБ – общая оценка активности больным

ООАВ – общая оценка активности врачом

ОСЗБ – оценка состояния здоровья больным

ОСЗВ – оценка состояния здоровья врачом

ПМФС – проксимальные межфаланговые сустав

ПС- плечевой сустав

ПяФС – пястно-фаланговые сустав

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СУЛЬФ – сульфасалазин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

ACR (англ. - American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

CDAI (англ. - Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активности болезни

DAS (англ. - Disease Activity Score) – индекс активности болезни для 28 суставов

EULAR (англ. - European League Against Rheumatism) – Европейская антиревматическая лига

HAQ (англ. - Health Assesmntnt Questionnaire) – тест для оценки функционального статуса больного

ICC (англ. - Intraclass Correlation Coefficient) - внутриклассовый коэффициент корреляции

SDAI (англ. - Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности болезни

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – МоскваУп Принт, 2017. – Текст: непосредственный. doi:10.14341/DM20171S8

2. Амирджанова, В.Н. Валидация индекса функциональной активности пациента ревматоидным артритом (PAS) / В.Н. Амирджанова, О.М. Фоломеева, Ш. Эрдес. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, №4. – С. 89-96. doi:10.14412/1995-4484-2007-89-96

3. Амирджанова, В.Н. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом / В.Н. Амирджанова. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 60-65.

4. Багирова, Г.Г. «Интернет портал самоконтроля активности заболевания» в оценке эффективности и безопасности методики ведения больных ревматоидным артритом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Багирова Гульнар Гадировна. – Рязань, 2019. – 117 с. – Текст: непосредственный.

5. Бекмуродзода, С.Б. Клинико-фармакоэкономические аспекты активной контролируемой противовоспалительной терапии ревматоидного артрита, основанной на принципах стратегии «Тreat-to-target»: современное состояние вопроса / С.Б. Бекмуродзода, Е.У. Саидов, Х.Р. Махмудов. – Текст: непосредственный // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, №1. – С. 141-146.

6. Большакова, Е.В. Эффективность обучающих программ для пациентов с ревматоидным артритом / Е.В. Большакова, А.С. Ильичева, Н.И. Коршунов. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2003. – Т. 41, №2. – С.19-24. DOI:10.14412/1995-4484-2003-763

7. Бремя ревматоидного артрита: медицинские и социальные проблемы / Н.В. Чичасова, С.А. Владимиров, Е.В. Иголкина [и др.]. – Текст:

непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т.47, №1. – С. 4-10. doi:10.14412/1995-4484-2009-135

8. Велиев, А.М. Фармакоэкономический анализ классических и альтернативных схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / А.М. Велиев, Д.Н. Андреев, Е.В. Парцвания-Виноградова. – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2019. – № 3. – С. 148-151.

9. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда / О.Ю. Вакуленко, О.А. Кричевская, Д.В. Горячев [и др.]. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 52, № 3. – С. 60-67.

10. Галушко, Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов. – Текст: непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 32-39. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39

11. Данилов, Ю.А. Обучение больных ишемической болезнью сердца, перенесших операции на коронарных артериях, в «школе коронарных больных» / Ю.А. Данилов, В.Т. Карташов, В.И. Бакшеев. – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81. №3. – С.47-50.

12. Древаль, А.В. Роль самоконтроля в лечении сахарного диабета / А.В. Древаль, Ю.А. Редькин. – Текст: непосредственный // РМЖ. – 2016. – №1. – С. 38-40.

13. Европейский конгресс ревматологов (Париж, 11-14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита / А.С. Авдеева, Д.Е. Каратеев, Л.Н. Денисов [и др.]. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, №6. – С. 689-96.

14. Егоренко, С.Н. Регионы России. Социально-экономические показатели. стат. сб. / Росстат. – Москва, 2018. – 1162 с. – Текст: непосредственный.

15. Егорова, Е.С. Медицинские прямые затраты комбинированной терапии артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии / Е.С. Егорова. – Текст: непосредственный // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2013. – Т. 71, №1. – С. 18-20.
16. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 3. – С 331-5. doi:10.14412/1995-4484-2014-331-335
17. Каратеев, Д.Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 шаг вперед к ранней диагностике / Д. Е. Каратеев, Ю. А. Олюнин, Е.Л. Лучихина. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №1. – С. 10-5.
18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. – Москва, 2016. – 92 с. – Текст: непосредственный.
19. Клинические рекомендации: алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – Москва, 2019. – Выпуск 9. – 212 с. – Текст: непосредственный.
20. Конвенция по правам человека и биомедицине Совета Европы. – Текст: электронный // Экспресс-хроника. – 1997. – № 2. – URL: <http://www.coe.ru/03conv-bio.htm>
21. Лечение ревматоидного артрита «до достижения цели» (Treat to target): пересмотр рекомендаций (международная экспертная группа/2014) / Н.Т. Ватунин Е.В. Складная, Г.Г. Тарадин [и др.]. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10, №3. – С. 5-100. doi:10.14412/1996-7012-2016-3-95-100
22. Лиля, А.М. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний / А.М. Лила, В.А. Лила. – Текст: непосредственный // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, №4. – С. 387-392.

23. Международные этические требования к медицинским исследованиям с участием человека. – Текст: непосредственный // Терапевт. арх. – 1996. – № 11. – С. 58 – 64.

24. Морилов, Д.Д. Фармакоэкономика применения гепатопротекторов в терапии лекарственного поражения печени после химиотерапии / Д.Д. Морилов, .Е.Г. Морилова, Д.М. Пономаренко. – Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, №2. – С. 54-58.

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

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

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

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

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

30. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 6. – С. 609-22. doi: 10.14412/1995-4484-2013609-22



31. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации / Е.Л. Насонов. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, №5. – С. 557-571.
32. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп / Е.В. Болотин, А.А. Крель, Е.Г. Александрова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы ревматологии. – 1981. – №3. – С. 11–5.
33. Олюнин, Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика / Ю.А. Олюнин. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8, №2. – С. 15-20. doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
34. Орлова, Е.В. Эффективность обучения больных ревматоидным артритом на ранней стадии заболевания / Г.Г. Е.В. Орлова, Д.Е. Каратеев. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8, №4. – С. 25–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-25-32
35. Оттева, Э.Н. Тщательный контроль – путь к оптимизации лечения больных ревматоидным артритом / Э.Н. Оттева. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №2. – С. 58–65.
36. Печенкина, С.Н. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности в Рязанской области / С.Н. Печенкина. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6, №3. – С. 383–7. DOI: 10.23888/HMJ201863383-387
37. Приказ Минздрава от 12 ноября 2012 г. N 900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "Ревматология"». – Москва, 2012. – Текст: непосредственный.
38. Ратова, Л.Г. Самоконтроль артериального давления / Л.Г. Ратова, И.Е. Чазова. – Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2007. – №11. – С.45-48.

39. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) / О.М. Фоломеева, Е.Л. Насонов, И.А. Андрианова [и др.]. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т. 48. – С. 50-60. doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1406

40. Реуцкий, И.А. Диагностика ревматических заболеваний: руководство для врачей / И.А. Реуцкий, В.Ф. Маринин, А.В. Глотов. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 440 с. – Текст: непосредственный.

41. Российская Федерация. Законы. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья: Федеральный закон N 131-ФЗ : [принят Государственной думой 21 июля 2017 года : одобрен Советом Федерации 25 июля 2017 года]. – Москва, 2017. – С. 365-3. – Текст: непосредственный.

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

43. Соглашение о тарифах на оплату медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования в Рязанской области на 2019 год (тарифное соглашение на 2019 год) (с изменениями на 25 февраля 2019 года). – 2019. – Текст: электронный. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/553242489>.

44. Фармакоэкономический анализ антигипертензивных препаратов, применяемых для оптимизации уровня артериального давления у лиц молодого возраста / И.С. Ковригин, М.М. Петрова, Д.С. Каскаева [и др.]. – Текст: непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8 №2. – С. 30-36.

45. Филиппов, Е.В. Мониторинг поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 2014 году / Е.В. Филиппов. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – №. 1. – С. 72–83.

46. Фоломеева, О.М. Исследование функциональной активности при ревматоидном артрите / О.М. Фоломеева, В.Н. Амирджанова. – Текст: непосредственный // Ревматология. – 1989. – № 1. – С. 55–61.

47. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации / И.Е.Чазова, Ю.В. Жернакова. – Текст: непосредственный // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, №1. – С 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

48. Чичасова, Н.В. Предотвращение неблагоприятных исходов ревматоидного артрита: современная терапевтическая тактика / Н.В. Чичасова. – Текст: непосредственный // Фарматека. – 2012. – №6. – С. 49-56.

49. Шафиева, И.А. Эффективность обучающих программ у больных ревматоидным артритом и системным остеопорозом в амбулаторно-поликлинических условиях / И.А. Шафиева, С.В., Булгакова И.Л. Давыдкин. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, №4. – С. 423–6.

50. Шацкая, О.А. Роль самоконтроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом / О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко. – Текст: непосредственный // МС. – 2017. – №11. – С. 166-9.

51. Эффективность ведения больных ревматоидным артритом при помощи интернет-портала самоконтроля активности заболевания / Г.Г. Багирова, Е.В. Лыгина, С.С. Якушин [и др.]. – Текст: непосредственный // Архивь внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, №6. – С. 469-474. Doi:10.20514/2226-6704-2018-8-6-469-474

52. A new disease activity index for rheumatoid arthritis: Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA) / H. Mäkinen, H. Kautiainen, P. Hannonen [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35, №8. – P. 1522-7.
53. A patient-initiated DMARD self-monitoring service for people with rheumatoid or psoriatic arthritis on methotrexate: a randomised controlled trial / H. McBain, M. Shipley, A. Olaleye [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75, №7. – P. 1343-9. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207768
54. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity / G. Stucki, M.H. Liang, S. Stucki [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38, №6. – P. 795-8.
55. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice/ J.S. Smolen, F.C. Breedveld, M.H. Schiff [et al.]. – Text: visual // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 244-57. Doi:10.1093/rheumatology/keg072
56. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial / J.A. Singh, M.H.Y. Ma, C. Dahanayake [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Res Ther.* – 2014.– Vol. 16. – P. 13. doi:10.1186/ar4439
57. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials / A.M. van Gestel, J.J. Anderson, P.L. van Riel [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, №3. – P. 705-11.
58. Aletaha, D. Achieving Clinical Remission for Patients With Rheumatoid Arthritis / D. Aletaha, J.S Smolen. – Text: visual // *JAMA.* – 2019. – Vol. 321, №5. – P. 457-458. doi:10.1001/jama.2018.21249
59. Aletaha, D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review / D. Aletaha, J.S Smolen. - Text: visual // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, №13. – P. 1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103

60. Aletaha, D. Does Triple Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy Improve upon Methotrexate as the Initial Treatment of Choice for a Rheumatoid Arthritis Patient? / D. Aletaha, J.S Smolen. – Text: visual // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2019. – Vol. 45, №3. – P. 315-324. doi: 10.1016/j.rdc.2019.04.002.
61. Aletaha, D. Information technology concerning SDAI and CDAI / D. Aletaha, M. Bécède, J.S Smolen. – Text: visual // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, №5. – P. 45-48.
62. Aletaha, D. Management of rheumatoid arthritis: what happens and what does not happen in real life / D. Aletaha. – Text: visual // *Rheumatol Int.* – 2016. – Vol. 36, №2. – P. 167-8. doi: 10.1007/s00296-015-3402-2.
63. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis, 2015 / J.A. Singh, K.G. Saag, S.L. Bridges Jr [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 68. – P. 1-26. doi: 10.1002/art.39489
64. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis / D.T. Felson, J.J. Anderson, M. Boers [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 727-35.
65. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study / N. Bizzaro, E. Bartoloni, G. Morozzi [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – Vol. 15. – P. 16.
66. Arthritis education: the integration of patient-reported outcome measures and patient self-management / E. Miedany, M.E. Gaafary, N. E. Arousy [et al.]. – Text: visual // *Clin Exp Rheumatol.* – 2012. – Vol. 30, №6. – P. 899-904.
67. Bijlsma, J.W.J. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies / J.W.J. Bijlsma, F. Buttgerit. - Text: visual // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55. – P. 2113-115. doi: 10.1093/rheumatology/kew344

68. Brief Report: Remission rates with tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: a comparison of various remission criteria / J. S. Smolen, D. Aletaha, D. Gruben [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 728–734.
69. Brown, G.E. Daily and monthly rhythm in blood pressure of a man with hypertension: a three-year study / G.E. Brown. – Text: visual // *Ann Intern Med.* – 1930. – Vol.3. – P. 1171–89.
70. Caporali, R. Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management / R. Caporali, J.S. Smolen. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77, №1. – P. 18-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211458.
71. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D.H. Solomon, E.W. Karlson, E.B. Rimm [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
72. Ceriello, A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management / A. Ceriello. – Text: visual // *Int J Clin Pract.* – 2010. – Vol. 64. – P. 1705-11.
73. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study / J. van Aken, H. van Dongen, S. le Cessie [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 20-5. doi: 10.1136/ard.2005.038471
74. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis / H.J. Williams R.F. Willkens, C.O. Samuelson Jr [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 1985. – Vol. 28. – P. 721-30.
75. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial / Y.P. Goekoop-Ruiterman, J.K. de Vries-Bouwstra, C.F. Allaart [et al.]. – Text: visual // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 406–15.

76. Costs in rheumatology: results and lessons learned from the 'Hannover Costing Study / J.L. Hulsemann, J. Ruof, H. Zeidler, [et al.]. – Text: visual // Rheumat. Int. – 2006. – Vol. 26. – P. 704-11. DOI: 10.1007/s00296-005-0070-7

77. Development and validation of a patient-based disease activity score in rheumatoid arthritis that can be used in clinical trials and routine practice / E.H. Choy, B. Khoshaba, D. Cooper [et al.]. – Text: visual // Arthritis and Rheumatism. – 2008. – Vol. 59, №2. – P. 192-9. doi: 10.1002/art.23342.

78. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis / A.M. van Gestel, M.L. Prevo, M.A. van 't Hof [et al.]. – Text: visual // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 39. – P. 34-40.

79. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists / D.M.F.M. van der Heijde, M. van 't Hof, P.L. van Riel [et al.]. – Text: visual // J Rheumatol. – 1993. – Vol. 20. – P. 579-81.

80. Differences and similarities in rheumatology specialty training programmes across European countries / F. Sivera, S. Ramiro, N. Cikes [et al.]. – Text: visual // Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74, №6. – P. 1183-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206791.

81. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity / P. Studenic, H. Radner, J.S. Smolen [et al.]. – Text: visual // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64, №9. – P. 2814-23. doi: 10.1002/art.3454

82. Dixon, W.G. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know / W.G. Dixon, N. Bansback. – Text: visual // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71, №11. – P. 1761–4. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202021

83. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? / N.G. Papadopoulos, Y. Alamanos, P.V. Voulgari [et al.]. – Text: visual // Clin Exp Rheumatol. – 2005. – Vol. 23. – P. 861-6.

84. Early clinical response to treatment predict 5-year outcome in RA patients: follow-up results from the CAMERA / M.F. Bakker, J.W.G. Jacobs, P.M.J. Welsing [et al.]. - Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1099–103.
85. Early occupational therapy programme increases hand grip strength at 3 months: results from a randomised, blind, controlled study in early rheumatoid arthritis / R. Mathieux, H. Marotte, L. Battistini [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 400-3. doi: 10.1136/ard.2008.094532
86. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial / V.L. Manning, M.V. Hurley, D.L. Scott [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol. 66. – P. 217-27. doi: 10.1002/acr.22102
87. Effect of patient education on medication adherence of patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial / N. Taibanguay, S. Chaiamnuay, P. Asavatanabodee [et al.]. – Text: visual // *Patient Prefer Adherence.* – 2019. – Vol. 13. – P. 119-129. doi:10.2147/PPA.S192008
88. Effect of rheumatoid arthritis on work status and leisure time activities in patients followed 8 years from onset / E. Fex, B.M. Larsson, K. Nived [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, №1. – P. 44–50.
89. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial / C. Grigor, H. Capell, A. Stirling [et al.]. – Text: visual // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 263–69.
90. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases / I. Hoes, J.W.G. Jacobs, M. Boers [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66, №12. – P. 1560–7.
91. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld [et al.]. – Text: visual // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 964–975.



92. Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care costs / K. Lorig, P.D. Mazonson, H.R. Holman [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36, №4. – P. 439-46. <https://doi.org/10.1002/art.1780360403>
93. Fransen, J. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria / J. Fransen, P.L. van Riel. – Text: visual // *Clin Exp Rheumatol.* – 2005. – Vol. 23, №5. – P. 93-9.
94. Gabriel, S.E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? / S.E. Gabriel. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 30-4. doi: 10.1136/ard.2008.098038.
95. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / I. Del Rincon, D.F. Battafarano, J.F. Restrepo [et al.]. - Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 66. – P. 264-72. doi: 10.1002/art.38210
96. Health-related quality of life among older adults with arthritis / K.L. Dominick, F.M. Ahern, C.H. Gold [et al.]. – Text: visual // *Health Quality Life Outcomes.* – 2004. – Vol. 2. – P. 5. doi.org/10.1186/1477-7525-2-5
97. Huscher, D. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade / D. Huscher. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74, №4. – P. 738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311.
98. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis / W.G. Dixon, M. Abrahamowicz, M.E. Beauchamp [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702
99. 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) / M. Dougados, M. Soubrier, E. Perrodeau [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74, №9. – P. 1725-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204733

100. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis / H. Radner, J.S. Smolen, D. Aletaha [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2010 – Vol. 69, №3. – P. 536-41. doi: 10.1136/ard.2009.118430.

101. Implementation of treat-to-target in rheumatoid arthritis through a Learning Collaborative: Rationale and design of the TRACTION trial Semin / D.H. Solomon, S.B. Lee, A. Zak [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 46, №1. – P. 81-7. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.02.009

102. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an openlabel strategy trial) / S.M.M. Verstappen, J.W.G. Jacobs, M.J. van der Veen [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 1443–49.

103. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score / D.M. van der Heijde, M.A. van 't Hof, P.L. van Riel [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 1990. – Vol. 49, №11. – P. 916-20. doi:10.1136/ard.49.11.916

104. Kahlenberg, J.M. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus / J.M. Kahlenberg, M.J. Kaplan. – Text: visual // *Annu Rev Med.* – 2013. – Vol. 64. – P. 249-63. doi:10.1146/annurev-med-060911-090007

105. Kraus, A. Fever in adult onset Still's disease. Response to methotrexate / A. Kraus, D. Alarcon-Segovia. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 1991. – Vol.18, № 6. – P. 918–20.

106. Leeb, B.F. RADAI-5 and electronic monitoring tools / B.F. Leeb H..P Brezinschek, B. Rintelen. – Text: visual // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, №5. – P. 5-10.

107. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome / M. Abu-Shacra D D Gladman, J C Thorne [et al.]. - Text: visual // J Rheumatol. – 1995. – Vol. 22, № 2. – P. 241–5.

108. Low-dose D-penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. . / H.J. Williams, J.R. Ward, J.C. Reading [et al.]. – Text: visual // Arthritis Rheum. – 1983. – Vol.26. – P. 581-92.

109. Low-dose methotrexate treatment in adult Still's disease / A.O. Aydintung, D.D. Cruz, R.Cervera [et al.]. – Text: visual // J Rheumatol. – 1992. – Vol. 19, № 3. – P. 431–5.

110. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial / S. Ajeganova B. Svensson, I. Hafström [et al.]. – Text: visual // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4. – P. 42-59. doi: 10.1136/bmjopen-2013004259

111. Ma, V.Y. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain / V.Y. Ma, L. Chan, K.J. Carruthers. – Text: visual // Arch Phys Med Rehabil. – 2014. – Vol. 95, №5. – P. 986-995. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.032

112. Mack, M.E. Comparative Assessment of the Different American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Remission Definitions for Rheumatoid Arthritis for Their Use as Clinical Trial End Points / M.E Mack. – Text: visual // Arthritis Rheumatol. – 2017. – Vol. 69, №3. – P. 518-528. doi: 10.1002/art.39945

113. McBain, H. Clinician and patient views about self-management support in arthritis: a cross-sectional UK survey / H. McBain, M. Shipley, S. Newman.- Text: visual //Arthritis Care Res (Hoboken). – 2018. – Vol. 70, №11. – P. 1607-1613. doi: 10.1002/acr.23540

114. Medication adherence has an impact on disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Li, Y. Cui, R. Yin [et al.]. –

Text: visual // Patient Prefer Adherence. – 2017. – Vol. 4, №11. – P. 1343-1356. doi: 10.2147/PPA.S140457.

115. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature / F. Salaffi, P. Manganelli, M. Carotti [et al.]. – Text: visual // Clin Rheumatol. – 1997. – Vol. 16, № 3. – P. 296–304.

116. Miedany, E Assessment of the utility of visual feedback in the treatment of early rheumatoid arthritis patients: a pilot study / E. Miedany, E. Gaafary, M. Palmer. – Text: visual // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32, №10. – P. 3061-8. DOI: 10.1007/s00296-011-2098-1

117. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M.L. Prevo, M.A. van 't Hof, H.H. Kuper [et al.]. – Text: visual // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38, №1. – P. 44-8. doi.org/10.1002/art.1780380107.

118. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab / J. Listing, J. Kekow, B. Manger [et al.]. – Text: visual // Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74. – P. 415-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021

119. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis / C.I. Daien, C. Hua, B. Combe [et al.]. – Text: visual // RMD Open. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 40-4. doi: 10.1136/rmdopen-2016000404

120. Occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: an appraisal of the evidence / B.A. Ekelman, L. Hooker, A. Davis [et al.]. - Text: visual // Occup Ther Health Care. – 2014. – Vol. 28. – P. 347-61. doi: 10.3109/07380577.2014.919687

121. Outcome of early monoarthritis: a followup study / A. Binard, S. Alassane, V. Devauchelle-Pensec [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 2351-7.

122. Patatanian, E. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis / E. Patatanian, D.F. Thompson. – Text: visual // *Pharmacotherapy.* – 2002. – Vol. 22, № 9. – P. 1157–62.

123. Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography / I. Janta, E. Naredo, L. Martínez-Estupiñán [et al.]. – Text: visual // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52, №12. – P. 2243-50. doi: 10.1093/rheumatology/ket297

124. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid-bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial / P. Verschueren, D. De Cock, L. Corluy [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 97. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8

125. Patients preferences for treatment: report from a randomized comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeST trial) / Y.P. Goekoop-Ruiterman, J.K de Vries-Bouwstra, C.F Allaart [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66, №9. – P. 1227–32. DOI: 10.1136/ard.2006.068296

126. Physical function continues to improve when clinical remission is sustained in rheumatoid arthritis patients / H. Radner, F. Alasti, J.S. Smolen [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol. 11, №17. – P. 203. doi: 10.1186/s13075-015-0719-x

127. Pincus, T. Electronic eRAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data): opportunities and complexities / T. Pincus. – Text: visual // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, №5. – P. 49-53.

128. Pincus, T. Electronic multidimensional health assessment questionnaire (eMDHAQ): past, present and future of a proposed single data management system

for clinical care, research, quality improvement, and monitoring of long-term outcomes / T. Pincus. – Text: visual // Clin Exp Rheumatol. – 2016. – Vol. 34, №5. – P. 17-33.

129. Pincus, T. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis / T. Pincus. – Text: visual // Bull Hosp Joint Dis. – 2013. – Vol. 71 (Suppl. 1). – P. 91-9.

130. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, K. Michaud, O. Gefeller [et al.]. – Text: visual // Arthritis & Rheumatology. – 2003. – Vol. 48. – P. 1530–42. DOI: 10.1002/art.11024

131. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures / T. Pincus, R.H. Brooks, L.F. Callahan [et al.]. – Text: visual // Ann Intern Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 26–34.

132. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis / K. Raza, M. Breese, P. Nightingale [et al.]. – Text: visual // J Rheumatol. – 2005.– Vol. 32.– P. 231-8.

133. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories / T. Pincus, C.J. Swearingen, M. Bergman [et al.]. – Text: visual // J Rheumatol. – 2008. – Vol. 35, №11.– P. 2136-47.

134. Reliability of patient self-evaluation of swollen and tender joints in rheumatoid arthritis: A comparison study with ultrasonography, physician, and nurse assessments / P.P. Cheung, A. Ruyssen-Witrand, L. Gossec [et al.]. – Text: visual // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2010. – Vol. 62, №8. – P. 1112-9. doi: 10.1002/acr.20178

135. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year

experience from FIN-RACo study / M. Korpela, L. Laasonen, P. Hannonen [et al.]. – Text: visual // *Arthr Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2072–81.

136. Role and modalities of information and education in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion / B. Fautrel, T. Pham, L. Gossec [et al.]. – Text: visual // *Joint Bone Spine.* – 2005. – Vol. 72, №2. – P. 163–70. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.09.010

137. Roodenrijs, N.M.T. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey / N.M.T. Roodenrijs. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77, №12. – P. 1705-1709. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213687.

138. Self-administered joint counts in rheumatoid arthritis: comparison with standard joint counts / F.A. Calvo, A. Calvo, A. Berrocal [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, №3. – P. 536-9.

139. Self-assessment of disease activity by patients with rheumatoid arthritis / J.G. Hanly, D. Mosher, E. Sutton [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23, №9. – P. 1531-8.

140. Self-assessment of Rheumatoid Arthritis Disease Activity Using a Smartphone Application. Development and 3-month Feasibility Study / S. Nishiguchi, H. Ito, M. Yamada [et al.]. – Text: visual // *Methods Inf Med.* – 2016. – Vol. 55, №1. – P. 65-9. DOI: doi: 10.3414/ME14-01-0106.

141. Slot, O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid / O. Slot. – Text: visual // *Scand J Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30, № 5. – P. 305–7.

142. Smoking Is Associated with Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study Controlling for Time-varying Covariates / M.A. Gianfrancesco, L. Trupin, S. Shiboski [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 2019. – Vol. 46, №4. – P. 370-375. doi: 10.3899/jrheum.180262

143. Smolen, J.S. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets / J.S. Smolen, D. Aletaha. – Text: visual // *Nat Rev Rheumatol.* – 2019. – Vol. 19. doi: 10.1038/s41584-019-0279-6.

144. Smolen, J.S. Rheumatoid arthritis / J.S. Smolen, D. Aletaha, I.B. McInnes. – Text: visual // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, № 10055. – P. 2023-38. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8

145. Sokka, T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent / T. Sokka, T. Pincus. – Text: visual // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 430-2. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X

146. Solomon, D.H. Challenges in Implementing Treat-to-Target Strategies in Rheumatology / D.H. Solomon. – Text: visual // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2019. – Vol. 45, №1. – P. 101-112. doi:10.1016/j.rdc.2018.09.007

147. Solomon, D.H. Implementation of Treat-to-Target in Rheumatoid Arthritis Through a Learning Collaborative: Results of a Randomized Controlled Trial / D.H. Solomon. – Text: visual // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69, №7. – P. 1374-1380. doi:10.1002/art.40111

148. Systematic review and metaanalysis of patient self-report versus trained assessor joint counts in rheumatoid arthritis / J.L. Barton, L.A. Criswell, R. Kaiser, [et al.]. – Text: visual // *J rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, №12. – P. 2635-41. doi:10.3899/jrheum.090569

149. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials / D.T. Felson, J J Anderson, M. Boers [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36, №6. – P. 729-40. doi:10.1002/art.1780360601

150. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review / S.L. Weslake A.N. Colebatch, J. Baird [et al.]. – Text: visual // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49, № 2. – P. 295–307. doi:10.1093/rheumatology/kep366



151. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal antiinflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis / C. Roubille, V. Richer, T. Starnino [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-20662

152. 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 / J.H. Mason, J.J. Anderson, R.F. Meenan [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 1992. – Vol. 35. – P. 156-162.

153. The role of perceived and actual disease status in adjustment to rheumatoid arthritis / A. Groarke, R. Curtis, R. Coughlan [et al.]. – Text: visual // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43, № 9. – P. 1142–9. doi: 10.1093/rheumatology/keh262

154. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis / K.P. Machold, R. Landewé, J.S Smolen [et al.]. – Text: visual // *Ann. Rheumatol. Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 495–502.

155. Toward Electronic Health Recording: Evaluation of Electronic Patient-reported Outcome Measures System for Remote Monitoring of Early Rheumatoid Arthritis / E. Miedany, M.E. Gaafary, S. Youssef [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43, №12. – P. 2106-2112. DOI: 10.3899/jrheum.151421

156. Translating what we have learned into practice: principles and hypotheses for interventions addressing multiple behaviors in primary care / R.E. Glasgow, M.G. Goldstein, J.K. Ockene [et al.]. – Text: visual // *Am J Prev Med.* – 2004. – Vol. 27, №2. – P. 88–101.

157. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a an international task force / J.S. Smolen, D. Aletaha, J.W.J. Bijlsma [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 631-637.

158. Use of self-administered joint counts in the evaluation of rheumatoid arthritis patients / N. Abraham, D Blackmon, J R Jackson [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Care Res.* – 1993. – Vol. 6, №2. – P. 78-81.

159. Validation of patient-reported joint counts in rheumatoid arthritis and the role of training / G. Levy, C. Cheetham, A. Cheatwood [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 2007. – Vol.34. – P. 1261–5.

160. Van Riel, P.L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis / P.L. Van Riel, L. Renskers. – Text: visual // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, №5. – P. 40-44.

161. Ward, M.M. Clinical measures in rheumatoid arthritis: which are most useful in assessing patients? / M.M. Ward. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21, №1. – P. 17-27.

162. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better / E.R. Volkman, S. Rezai , S. Tarp [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, №10. – P. 1646-9. doi: 10.3899/jrheum.130019

163. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review / J.A. Van Nies, A. Krabben, J.W. Schoones [et al.]. – Text: visual // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 3, №5. – P. 861-70. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203130

164. Whiting-O'Keefe, Q.E. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis / Q.E. Whiting-O'Keefe, K.H. Fye, K.D. Sack. – Text: visual // *Am J Med.* – 1991. – Vol. 90. – P. 711–6. doi:10.1016%2F0002-9343%2891%2990667-M

165. WHO and ILAR core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials / M. Boers, P. Tugwell, D.T. Felson [et al.]. – Text: visual // *J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 41. – P. 86-9.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность и признательность:

- своему научному руководителю, заведующему кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, профессору Якушину Сергею Степановичу за предоставленную помощь на всех этапах выполнения исследования и написания диссертационной работы.
- доценту кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, к.м.н. Лыгиной Елене Владимировне за неоценимую помощь и внимание, оказанное моей работе.