

РЕГИСТРЫ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – НАСУЩНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ БЕЛОРУССКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

В.Е.Ягур¹, А.Л.Рекун³, Ю.М.Досин², Н.Ю.Достанко¹, Е.С.Бельская¹

¹Белорусский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный педагогический университет

³9-я городская клиническая больница

Рандомизированные клинические испытания (РКИ, randomized controlled trials, RCT) и долговременные наблюдательные исследования (ДНИ, longitudinal observational studies, LOS) являются важнейшими инструментами и источниками информации в современной доказательной медицине (evidence-based medicine).

РКИ служат главным образом научным целям и создают необходимые предпосылки для внедрения новых лекарств и технологий в медицину, однако они имеют существенные ограничения обусловленные особенностями их организации и проведения [1]. Основные «за» и «против» РКИ указаны в таблице 1.

Таблица 1 – «За» и «против» рандомизированных клинических испытаний

«За»	«Против»
Рандомизированный отбор пациентов в группы сравнения	Сложность (многофазность) и большие затраты на проведение испытаний
Строгие критерии включения в РКИ и исключения из испытаний, необходимые для создания однородных групп сравнения	Ограниченные возможности для клинических обобщений; протоколы испытаний фиксированы, варианты дозирования ограничены
Проспективный характер исследования, строгое динамическое наблюдение	Более приемлемы для изучения острой или подостро протекающей патологии
Экспериментальный дизайн позволяет наилучшим образом контролировать клиничко-лабораторные параметры между различными группами пациентов	Преимущественно анализируются групповые различия, а не индивидуальный характер реагирования на препарат; суррогатные конечные точки исследования
Первичный анализ данных является прямым и очевидным, исключаям различия рода ошибки и смещения	Непригодны для изучения относительно редких и отдаленных неблагоприятных побочных реакций и явлений

Рассмотрим на примере двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ATTRACT (Anti-Tumor necrosis factor Trial

in Rheuma-toid Arthritis with Concomitant Therapy) возможности и ограничения РКИ [2].

Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности и переносимости комбинированной терапии инфликсимабом (антагонист фактора некроза опухолей альфа, ФНО- α) и метотрексатом (МТ) у больных РА с отсутствием эффекта от базисной монотерапии МТ сравнительно с группой пациентов, получавших плацебо и МТ. В качестве конечной (суррогатной) точки исследования был использован критерий улучшения ACR20 при длительности наблюдения 30 недель. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия «НО- α +МТ» у больных РА клинически и статистически значимо эффективнее комбинации «плацебо+МТ», однако возникло много вопросов, на которые проведенный первичный анализ не мог дать ответа, что потребовало проведения *post hoc* анализа, являющегося вторичным, менее надежным и валидизированным. Наиболее важные из этих нерешенных вопросов были следующие: 1) в чем заключались особенности больных РА, имевших хороший эффект от монотерапии МТ; 2) какова польза от инфликсимаба как такового; 3) оказывает ли терапия инфликсимабом положительный долговременный эффект; 4) будет ли инфликсимаб эффективнее в случаях небольшой продолжительности РА; 5) имеют ли значение различные варианты дозирования и схем введения инфликсимаба; 6) можно комбинировать инфликсимаб только с МТ или допустимы комбинации с другими иммуносупрессорами. Но самой серьезной была проблема переноса результатов лечения в группах больных РА с весьма строгими критериями включения и исключения на общую популяцию больных РА, так как последующие исследования показали, что лишь 4-5% общей популяции больных РА соответствуют этим критериям [3]. Кроме того, в ATTRACT практически игнорировалась индивидуальная вариабельность проводимой терапии. Все эти проблемы позволяют сделать еще один очень важный вывод: РКИ могут рассматриваться в качестве «золотого стандарта» в исследованиях заболеваний с острым (несколько недель) и подострым (несколько месяцев) течением, но не могут считаться таковыми при хронических воспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) с циклическим течением.

Долговременные наблюдательные исследования, самым тесным образом сопряженные с медицинскими регистрами (МР), позволяют снять ряд ограничений РКИ и поэтому существенно их дополняют и корректируют (таблица 2).

Таким образом, ДНИ в виде МР позволяют оценить долгосрочную эффективность и безопасность препаратов, предлагаемых РКИ к внедрению в клиническую практику, качество специализированной медицинской помощи, качество жизни больных, течение и исходы заболеваний, стоимость лечения больного и болезни, значимость сопутствующей патологии для прогноза трудоспособности и жизни.

Современные цифровые технологии позволяют практически мгновенно передавать большие объемы информации в любую точку земного шара. Это

создает возможность как оперативного получения медицинской информации о пациенте, независимо от того, где он находится в данный момент и где лечился ранее, так и возможность привлечения необходимого специалиста для проведения удаленного консультирования (телемедицина).

Таблица 2 – «За» и «против» долговременных наблюдательных исследований

«За»	«Против»
Умеренные сравнительно с РКИ затраты на проведение исследования	Наблюдательный дизайн не обладает надежностью и валидностью РКИ
В исследование включают всех пациентов с данной патологией или получающих тот или иной препарат, поэтому выводы носят более общий характер	Не обладает возможностью ответить на вопросы типа «лечение А лучше лечения В», т.к. не проводится сравнение в однородных группах
Отражают особенности лечения в реальной клинической практике, качество жизни больных, затраты на лечение и др.	Обработка данных требует более сложных методов комплексного статистического анализа
Могут ответить на различные вопросы, связанные с течением болезни и исходами (инвалидность, смертность)	Быстрые изменения в лечебно-диагностическом процессе могут существенно снизить надежность результатов исследования
Позволяют оценить взаимодействие изучаемого препарата с другими лекарствами, пригодны для изучения относительно редких и отдаленных НПР	Необходимость серьезных организационных решений, требующих перестройки в работе всех органов здравоохранения
Позволяют исследовать влияние сопутствующей и интеркуррентной патологии на течение, исходы, эффективность, переносимость и безопасность лечения	Сложности переходного периода от рутинной клинической практики к полноценному использованию современных компьютерных и сетевых технологий реальной работе

Можно сказать, что речь идет о создании единого информационного пространства медицины (здравоохранения). Оно будет формироваться эволюционным путем, постепенно захватывая новые сферы деятельности в медицине и новые регионы.

Необходимым компонентом единого информационного пространства здравоохранения считаются МР, которые аккумулируют формализованную информацию о состоянии пациентов в динамике – от дебюта до исхода болезни. Регистры являются перспективным направлением для решения медико-организационных задач, в том числе управления качеством медицинской помощи. Концепция регистра предусматривает повышение эффективности мониторинга состояния здоровья путем унификации методов сбора, систематизации, хранения и анализа информации.

Слово «регистр» происходит от латинского глагола «regere» – вносить, записывать. Этот термин имеет много значений, но нас интересует его использование в медицине, где «регистр – это система сбора, учета, хранения и анализа унифицированной информации о пациентах». Причем в настоящее время речь идет об автоматизированных системах регистров, позволяющих проводить как эпидемиологические исследования, так и мониторинг

клинического состояния пациентов на всех этапах лечебно-диагностического процесса, анализировать накопленные данные и использовать их для совершенствования диагностики и лечения заболеваний, оценивать эффективность и безопасность различных методов и средств лечения, качество жизни пациентов и качество специализированной высокотехнологической медицинской помощи, прогнозировать объемы ее финансирования [4]. Таким образом, регистры пациентов являются *электронной доказательной базой данных для принятия врачебных решений*.

История создания медицинских регистров. Пальму первенства в этой области здравоохранения держат онкологи. Первая успешная попытка территориального учета злокачественных новообразований была предпринята в 1844 году, когда Д.Ригони-Штерн опубликовал сведения о частоте рака кожи, молочной железы и матки среди населения г. Верона. Первым же регистром, приближающимся по структуре к современным, можно считать регистр Гамбургского министерства общественного здоровья, образованный в 1929 году [5]. В 1935 году в США был организован региональный раковый регистр, в 1942 году в Дании – первый национальный раковый регистр, охватывавший все население страны. В 1950 году был создан комитет ВОЗ по учету онкологических заболеваний, который разработал рекомендации по созданию раковых регистров. Уже к 1954 году в мире насчитывалось 18 популяционных раковых регистров. В 1966 году была организована Международная ассоциация раковых регистров. На сегодняшний день в мире насчитывается более 250 региональных раковых регистров и почти 100 регистров, фиксирующих отдельные онкологические заболевания [5].

В 1953 году в Беларуси были организованы онкологические диспансеры и кабинеты. С 1990 года компьютеризированные онкологические диспансеры стали основой Белорусского канцер-регистра, который содержит информацию о полумиллионе онкологических больных по 60 параметрам (демографические и паспортные данные, диагноз, лечение, течение и исход заболевания).

Примеры и значение регистров ревматических заболеваний (РЗ). Эпидемиологические исследования распространенности РЗ проводятся с 20-х годов прошлого века, но история создания автоматизированных регистров РЗ не столь продолжительна. В США, в начале 60-х годов прошлого века, их предтечей явились «бумажные» картотеки (перфокарты) больных ревматоидным артритом (РА) у взрослых и детей [6]. В 1974 году F. Wolfe создал первую электронную базу данных больных РЗ, основанную на материалах общей клинической практики [7]. Однако, первым автоматизированным регистром РЗ в США по праву считается ARAMIS (первоначальная интерпретация аббревиатуры «the American Rheumatism Association Medical Information System»; в дальнейшем – «the Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System») – межнациональный банк данных хронических РЗ, аккумулирующий в себя информацию о параллельных проспективных клинических исследованиях в 17 регионах США и Канады [8]. Эта система

начала формироваться в 1974 году, а в 1976 году в проекте уже участвовали 7 университетов США и Канады. Станфордская группа была координатором этого проекта, а его спонсором – Национальный институт здоровья США (National Institutes of Health or NIH). У истоков ARAMIS стоял известный американский ревматолог Джеймс Фриз из Станфордского университета, благодаря идеям и энергии которого были разработаны стандартизированная бумажная история болезни (ИБ), а также, на ее основе, электронная ИБ, предназначенная для проспективных клинических исследований хронических заболеваний, анкета оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire or HAQ, Stanford University Center of Arthritis, 1980), медицинская информационная система изучения исходов болезни путем анкетирования пациентов (Patient Reported Outcomes Medical Information System or PROMIS) или Patient-reported outcomes (PROs), а также система регистрации побочного действия лекарств, благодаря которой была определена частота неблагоприятных побочных реакций на нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные гормоны, базисные препараты в клинической практике. В концентрированном виде все эти наработки были обозначены как решение проблем 5-D: Disability, Discomfort or pain, Drug side effects, Dollars, and Death. В процессе формирования базы данных возникла необходимость унификации терминологии и критериев диагностики РЗ, что и было осуществлено в 80-е годы – разработан «универсальный язык ревматологии» и опубликованы 3 тома терминов РЗ, разработаны стандартная пирамида их лечения. Кроме того, была начата компьютеризация ревматологических отделений.

ARAMIS состоит из собственно базы данных, протоколов, гарантирующих их качество, компьютерной системы архивации, поиска, сортировки и статистической обработки информации. Он позволяет анализировать отдаленные исходы болезней и факторы, ассоциированные с ними. Более 900 исследований было инициировано в рамках этого проекта с момента его организации. Система демонстрирует большую распространенность хронических РЗ, вариабельность, сложность и уникальность их течения, а также тот диапазон времени, который для этих целей необходим.

В начале 80-х годов прошлого века F. Wolfe организовал другой электронный банк данных, который получил название National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB) [9]. По результатам анализа данных этого мультицелевого банка РЗ разрабатываются и валидируются диагностические критерии, новые анкеты для пациентов и ревматологов, детализируется клиника, течение, исходы РЗ и коморбидных состояний, эффективность и безопасность терапевтических вмешательств, и их стоимость. F. Wolfe позиционирует NDB как «коллекцию регистров» или мульти-регистр. В его формировании принимают участие около 1200 ревматологов из разных регионов США. В 2009 году в NDB уже было зарегистрировано 33,6 тысячи больных РЗ, которые заполнили более 200 тысяч детальных анкет, отражающих динамику заболеваний под влиянием лечения. Основной целью ново-

го банка данных стало долговременное изучение эффективности и безопасности ингибиторов ЦОГ-2, лефлюномида и антагонистов ФНО- α в реальной клинической практике, факторов риска неблагоприятного течения РЗ, а также оценка стоимости их лечения. Первичные сведения о пациентах подают ревматологи, но существует возможность саморегистрации пациентов на сайтах www.arthritis-research.org или www.rheummd.org. Получив информированное согласие пациента на включение его данных в банк, сотрудник NDB, обычно по телефону, заполняет унифицированную и весьма подробную историю болезни. Затем регулярно – раз в полгода пациент заполняет полную (28 страниц) или сокращенную (16 страниц) «болезнь-независимую» или «болезнь-зависимую» анкету, которую отправляет по почте. Предусмотрена также возможность заполнения анкет on-line (<http://www.arthritis-research.org/Documents>). Все данные подвергаются серьезной внутренней и внешней проверке, а затем используются в различных исследовательских программах. Статистический анализ данных проводится с помощью программы Stata. С видео-примерами работы этой программы можно познакомиться на сайте <http://ndbresearch.blip.tv/>.

Европейские ревматологи также большое внимание уделяют организации разнообразных регистров РЗ. В 1988 году при университете Манчестера был создан Регистр Ревматоидного Артрита Британского Общества Ревматологов (British Society for Rheumatology Rheumatoid Arthritis Register, BSR-RAR) [16], а в 2001 году BSR инициировало создание регистра терапии биологическими агентами (БА), получившего название BSR Biologics Register (BSR-BR) [10]. Основной целью регистра является оценка эффективности и безопасности терапии БА в реальной клинической практике. В настоящее время в лечении РА в UK используются 4 ингибитора активности ФНО- α (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol), антагонист рецепторов ИЛ1 (anakinra), модулятор Т-клеток (abatacept), препарат инактивирующий CD20-антиген В-лимфоцитов (rituximab), ингибитор активности ИЛ-6 (tocilizumab).

Необходимо подчеркнуть, что BSRBR является самым большим регистром больных РА в мире (>20000), получивших лечение тремя основными антагонистами ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб). Когорты больных РА, которым были назначены другие БА, существенно меньше: 2000 – цертолизумаб пегол, 1640 – ритуксимаб, 500 – тоцилизумаб, 200 – анакинра, 150 – абатацепт.

Анализ данных регистра БА, основанный на наблюдении за 15200 больными РА, позволил определить: 1) риск развития инфекционных осложнений при лечении антагонистами ФНО- α – он максимален через месяц от начала терапии, а затем постепенно снижается в течение последующих двух лет и стабилизируется на популяционном уровне; 2) риск развития серьезных инфекций кожи и опоясывающего лишая выше у больных РА, получивших лечение инфликсимабом сравнительно с больными РА, лечившимися адалимумабом; 3) на фоне лечения антагонистами ФНО- α у больных РА

риск развития гастроинтестинальных перфораций в 1,6 раза выше сравнительно с больными, получавшими только БМАРП; 4) у больных РА, не лечившихся БА, повышен риск развития онкологической патологии сравнительно с популяционным контролем: в целом в 1,3 раза, в том числе рака легких в 2,4 раза, ходжскинской лимфомы в 12,8 раза, неходжскинской лимфомы в 3,1 раза, но понижен риск рака простаты и женских половых органов в 2,9 раза; 5) ритуксимаб эффективен у больных РА, в том числе в случаях первичной устойчивости к антагонистам ФНО- α .

В Германии, под эгидой Немецкого объединенного центра артритов (ОНЦА), с 1993 проводится долговременное изучение РЗ. В формировании регистра принимают участие ревматологи из 24 регионов Германии [11]. Состав региональных центров небольшой: опытный ревматолог-координатор и группа волонтеров-студентов, которые собирают информацию о больных в форме анкет. Эти данные вводят в компьютер специалисты отделов статистики органов здравоохранения. После проверки данных их направляют в объединенный центр, который находится в Берлине, где проводится окончательный анализ полученной информации и.

База данных регистра ОНЦА включает в себя информацию о больных с уточненными диагнозами РЗ. Динамическое наблюдение за ними проводится раз в году и состоит из анкет и истории болезни (ИБ), которая является унифицированной и формализованной. Она существует в бумажном и электронном варианте и содержит: демографические данные, историю заболевания и жизни, лечение за предыдущий год, данные лабораторно-инструментального обследования. Специализированный модуль включает оценку врачом ЧВС, ЧБС по 28 суставам, активности болезни по ВАШ, тяжести болезни по 5-балловой шкале Ликерта, четырех ФК болезни. Кроме того, исследуют РФ, АЦЦП, СОЭ, СРБ. Перечень стандартизированных диагнозов состоит из 190 болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Анкеты, заполняемые больным, включают в себя описание характера дебюта болезни, времени обращения к врачу общей практики и ревматологу, количество обращений, первичный и уточненный диагнозы основного заболевания, лечение в стационаре и амбулаторно, длительность временной нетрудоспособности.

База данных ОНЦА позволяет установить груз патологии при различных РЗ, качество и продолжительность жизни больных с РЗ, скорость прогрессирования патологии и факторы на этот процесс влияющие, прямые и непрямые затраты на лечение, вариабельность и качество лечения в различных учреждениях, исходы при длительном наблюдении, проблемы в организации специализированной медицинской помощи в регионе и в стране в целом

С 1997 по 2007 год в базу данных была внесена информация о 38723 больных РА. За эти 10 лет в три раза увеличилось количество больных получающих комбинированную терапию БМАРП – с 8 до 23%. В 2007 16% больных РА были назначены БА. Средняя активность болезни по DAS28

упала с 4,5 до 3,4. Количество пациентов с минимальной активностью болезни ($<3,2$) увеличилось более чем в 2 раза – с 23 до 49%. В 2007 года сравнительно с 1997 годом значительно уменьшилось количество больных с числом воспаленных суставов более 6 – с 43,1% до 8,1%. Более чем в 3 раза упала длительность временной нетрудоспособности – с 27,2 до 8,8 дня в расчета на одного трудоспособного больного. Также снизился выход на инвалидность среди наблюдаемых больных РА. Анализ стоимости лечения и материальных потерь, связанных с заболеванием (РА – 4351 пациентов, АС – 827, ПсА – 908, СКВ – 844) показал, что за период с 2002 по 2005 год включительно прямые затраты на лечение больных РА составили в среднем 4737€ в год, АС 3676€, ПсА 3156€, СКВ 3191€. Непрямые затраты, рассчитанные по методике «the human capital approach» (НСА), составили в среднем за год 15637€, 13513€, 11075€ и 14411€ соответственно [12].

Весьма интересен опыт создания медицинских регистров ревматологического профиля в небольших европейских странах. Рассмотрим как организованы и функционируют регистры РЗ в Швеции, в которой существует 50-летний опыт организации разнообразных популяционных и медицинских регистров, которые тесно между собой связаны и полноценно дополняют друг друга [13]. Шведский популяционный регистр содержит важные демографические данные обо всех без исключения лиц шведской национальности, начиная с 1961 года: место и дата рождения, состав семьи, образование, профессия, доход, вид страхования, дата и причина смерти (патологоанатомическое заключение). Все МР самого разного профиля беспрепятственно используют эту информацию в своих целях. С 1987 года функционирует Национальный регистр стационарных больных, основной и сопутствующий диагнозы которых кодируются в соответствии с МКБ-10, что позволяет объективно оценивать влияние сопутствующей патологии на течение и исходы РЗ. Например, в исследовании риска развития злокачественной лимфомы в когорте больных РА (4160 человек, 9715 человеко-лет наблюдения, 9 лимфом), получивших лечение антагонистами ФНО- α , сравнительно с когортой больных ранним артритом (3703, 13292, 11) и когортой стационарных больных РА (53067, 297102, 319), не были выявлены статистически значимые различия [14].

Шведский национальный регистр РА, собирает информацию о всех больных РА в Швеции, начиная с 1993 года. Регистр тесно ассоциирован с двумя регистрами, специализирующимися на сборе информации о лечении больных РА: BARFOT (Better Antirheumatic Therapy) и TIRA (Therapies in RA). Кроме того, организованы два региональных регистра больных РЗ, получивших лечение БА: STURE (Stockholm TNF-antagonist follow-up registry) и SSATG (Southern Swedish antirheumatic therapies group). Данные этих 5 регистров сливаются в национальном регистре ARTIS (AntiRheumatic Therapies In Sweden), в котором собрана информация о лечении БА, начиная с 1999 года, то есть с момента внедрения инфликсимаба и этанерцепта в клиническую практику в Швеции [15]. При выдаче лицензии на лечение

генно-инженерными препаратами Шведское агентство медицинской продукции выдвинуло лишь одно требование к их использованию – долговременный контроль качества всего лечебно-диагностического процесса как на региональном, так и на общенациональном уровне. С помощью указанных регистров эта проблема была решена. С тех пор лечение биоагентами РЗ административно не ограничено. Вторая функция регистров БА состоит в предупреждении «расширения» показаний («indication drift») для проведения этой дорогостоящей терапии при РЗ. Как показали 5-летние наблюдения расширения показаний для назначения БА при РА по активности болезни не произошло, однако БА стали назначать больным с более низким уровнем НАQ. Третья функция регистров БА заключается в определении риска развития любых НПР, но преимущественно отсроченных и потенциально опасных для жизни (опухоли, туберкулез, СПИД на почве ВИЧ и др.). Четвертая функция регистров БА состоит в богатых возможностях углубленных научных исследований.

Проведенный анализ по базе данных SSTAG показал, что лечение антагонистами ФНО- α клинически и статистически значимо эффективнее лечения лефлюномидом. Фармакоэкономический анализ лечения антагонистами ФНО- α показал, что значительные прямые расходы на лечение БА, компенсируются снижением не прямых расходов – в регистре SSTAG было отмечено статистически значимое уменьшение потребности в проведении хирургического лечения среди больных РА, получивших терапию БА, сравнительно с когортой больных РА, лечившихся БМАРП [16].

По данным регистра STURE было установлено следующее: 1) все больные РА, которым были назначены антагонисты ФНО- α , отчетливо распались на 2 достаточно однородные группы – «ответчики» и «неответчики»; 2) в группе «ответчиков» распределение таких параметров как ЧПС, ЧБС и СОЭ было близко к нормальному – без бимодального расщепления; 3) такой характер реагирования на БА позволяет предположить наличие генетических маркеров, ассоциированных со степенью ответа на терапию этими препаратами; 4) выявление подобных маркеров (критериев отбора на терапию БА) имеет большое практическое значение, так как позволит разграничивать «ответчиков» и «неответчиков» до начала лечения или для его продолжения; 5) при неэффективности этанерцепта в качестве первого препарата возможно применение инфликсимаба, а при прекращении лечения инфликсимабом из-за НПР возможно использование этанерцепта, хотя оба препарата относятся к одной подгруппе БА – антагонистам ФНО- α , и, на первый взгляд, может показаться, что такая смена препаратов является необоснованной тратой времени и средств [17].

В исследовании TEMPO (Trial of Etanercept and MTX with Radiographic Patient Outcomes), основанном на анализе базы данных ARTIS, было выявлено, что больные РА, получающие комбинированную терапию этанерцептом и метотрексатом, статистически значимо чаще выходят на ремиссию по

критериям EULAR, нежели пациенты, находившиеся на монотерапии этанерцептом [18].

В России первый регистр РЗ был организован в 2005 году под эгидой Института ревматологии Российской АМН [19]. Регистр включает в себя данные более чем 60 медицинских учреждений из различных климатогеографических регионов России. Программное обеспечение регистра позволяет быстро пополнять данные о количестве пациентов, динамике заболевания, эффективности лечения, а также о потребности больных в дорогостоящих лекарствах и высокотехнологичной медицинской помощи. В регистр также стекается информации из 80 центров терапии БА, которые в течение последних 5-6 лет были созданы в наиболее крупных городах России. Предварительные результаты анализа данных этого регистра за 2008-2010 годы позволяют сделать уже сейчас важные выводы о положении дел с РЗ в России: 1) официальная статистика распространенности РЗ в среднем в 3 раза ниже, чем в реальности; например, самое частое заболевание этой группы – остеоартроз, которым по официальным данным страдает около 2,5% населения, по данным регистра – 13%; 2) РА по официальным данным, страдает 0,25% населения, по данным регистра – 0,6%, а это означает, что в России примерно 800 больных РА; 3) правильный диагноз РА в первые 6 месяцев устанавливается лишь у 18% пациентов, а первые 3 месяца – только у 2-5% пациентов, что во многом связано с нехваткой ревматологов; 4) относительно неплохо финансируется только стационарное лечение больных РЗ, амбулаторное же лечение является недостаточным, льготизируется лечение только инвалидам; 5) лечение биоагентами получает в России всего лишь 5-6% нуждающихся (в Европе и США – 15-20%); 6) стоимость лечения больных ранним РА обходится в 50-70 тыс. рублей; при малой эффективности традиционной терапии РА (таких больных при раннем РА 15-20%), стоимость лечения возрастает в 8-10 раз, а через 2 года болезни уже 30-50% больных будет нуждаться в дорогостоящем лечении; 6) в этих условиях необходимо оптимизировать стоимость лечения, но для этого мало знать текущие расходы, гораздо важнее определить сколько теряет государство, если оно *не лечит* больного, т.е. необходимо оценивать ущерб от болезни, учитывать не только прямые затраты, но и непрямые потери при РЗ.

С 2009 года российские ревматологи принимают активное участие в международном сотрудничестве по изучению ритуксимаба (мабтера) при РА, который проходит по аббревиатурой «CERERRA» (Collaborative European REgistries for Rituximab in RA). Российский регистр «ARBITER» (All Russia BIologics ThErapy Register) в настоящее время по количеству включенных больных РА, получивших курсовое лечение ритуксимабом, занимает лидирующее место среди 12 стран-участников [19].

Установлено, что наиболее высокий результат лечения достигнут у серопозитивных больных РА. При сочетанной терапии с ритуксимабом лефлуномид оказался адекватной альтернативой МТ. Наблюдаемое в части случаев снижение иммуноглобулинов не сопровождалось нарастанием ча-

стоты инфекционных осложнений. При неэффективности или непереносимости ритуксимаба по данным Европейского регистра БА и российских ревматологов может быть эффективен ингибитор интерлейкина-6 – тоцилизумаб. Российские ревматологи активно участвуют в выполнении международной Программы «treat to target» (T2T) – «Лечение РА до достижения цели». В рекомендациях T2T основная цель в лечении больных РА определена как достижение ремиссии. Важную роль в выполнении этой программы в ближайшее десятилетие будут играть генно-инженерные биологические препараты. Такой подход требует обязательной организации регистра РЗ с целью контроля качества лечения и фармакоэкономического обоснования использования дорогостоящих препаратов из этой группы лекарств.

Организационные аспекты медицинских регистров [4]. Различают 3 вида и 3 типа медицинских регистров. Виды: национальный, региональный, госпитальный. Типы: по признаку заболевания (моно- и полинозологические), по признаку оказываемой медицинской помощи, по признаку используемого лекарственного средства. Теоретически возможны 9 вариантов МР (таблица 3).

Таблица 3 – варианты медицинских регистров

Виды регистров	Типы регистров		
	Заболевание (1)	Помощь (2)	Лекарство (3)
Национальный (1)	1-1	1-2	1-3
Региональный (2)	2-1	2-2	2-3
Госпитальный (3)	3-1	3-2	3-3

Региональные регистры (РР) аккумулируют эпидемиологические данные о первичной и общей заболеваемости на определенной территории (район, город). Например, полинозологический РР ревматических заболеваний (РЗ), или мононозологический РР пациентов с РА. Национальные регистры создаются, как правило, постепенно – за счет слияния РР на базе современных сетевых технологий. Понятно, что НР реально возможны в небольших по населению странах. Госпитальные регистры (ГР) собирают информацию обо всех пациентах с определенным заболеванием в данной клинике. ГР, как правило, служат для улучшения качества лечения больных в отдельно взятой клинике, а также для административных нужд, проведения и оценки эффективности внутрибольничных программ. Данные ГР чаще всего не коррелируют напрямую с данными РР, но могут стать ядром для создания РР в небольшом регионе. ГР регистрируют более подробную информацию (факторы риска возникновения, характера течения и исходов заболевания, виды лечения и т.д.), но у меньшего количества пациентов.

Общими целями любого нозологического регистра являются сбор и анализ данных о: первичной и общей заболеваемости, течении болезни, временной и стойкой нетрудоспособности, эффективности и безопасности лечения, качестве жизни, выживаемости, смертности и летальности.

Законодательная и юридическая база регистров. Формирование регистров возможно в виде обязательного или добровольного включения пациентов в базу данных. Законодательной основой для обязательной регистрации является решение министерства здравоохранения или регионального органа управления. В связи с необходимостью публикации данных о пациентах, включенных в регистр, должно быть получено разрешение на использование этих данных, что осуществляется с помощью информированного согласия пациента. Однако, необходимость в информированном согласии может значительно затруднить использование данных регистра, так как его оформление рекомендуется повторять многократно. Кроме того, есть пациенты, отказывающиеся дать информированное согласие, что может приводить к неполноте выборки и смещению данных. С учетом этих сложностей национальное законодательство может освободить регистры от необходимости получения информированного согласия в связи с их общественной значимостью.

Варианты сбора информации. Регистры должны собирать только наиболее значимую информацию и обеспечивать ее полноту и высокую достоверность. Регистрация данных может быть активной, когда их поставщик открывает доступ для сотрудников регистра, чтобы те могли самостоятельно находить и фиксировать требуемую информацию. При *пассивной* регистрации данных, их поставщик передает сотрудникам регистра копии определенных документов из историй болезни или специальные формы оповещения о заболевании. Большая часть современных регистров использует как активную, так и пассивную регистрацию. Данные могут пересылаться и электронным путем посредством электронных оповещений или заполнения электронных форм.

Регистрируемые данные. Регистры собирают унифицированные данные, которые являются точными и полными, но, в то же время, количество данных должно быть ограничено по двум причинам: качество (чем меньше данных, тем выше вероятность, что все они будут зафиксированы правильно) и конфиденциальность (чем больше данных, тем выше вероятность раскрытия этой информации при публикации).

Финансирование регистров и их поддержка на государственном и международном уровне. Регистры могут иметь *государственные* и *частные* источники финансирования. В международной практике нередки случаи, когда финансирование регистров зависит от местных органов здравоохранения, что делает их зависимыми от политических изменений. Некоторые регистры переставали получать финансирование через несколько лет после запуска из-за политических изменений в стране. Для нормального функционирования регистра крайне важно наличие сторонников, которые могли бы показать людям, принимающим решения, значимость накапливаемой информации и объяснить, как ее можно использовать для повышения эффективности оказания медицинской помощи. С этой целью в рамках саммита ООН по неинфекционным заболеваниям, который прошел в октябре 2011 году, были

разработаны Декларация и Глобальная инициатива по развитию регистров различных заболеваний, *подписанные главами государств всего мира*, что накладывает на них обязательства «поддержать разработку и внедрение к 2013 году необходимой мультидисциплинарной национальной программы и планов по профилактике и контролю над неинфекционными заболеваниями». Кроме того, в этой декларации подчеркнута важность разработки информационных систем планирования в системе здравоохранения и создания национальных моно- и полинозологических регистров.

Заключение. Данные о распространенности РЗ и качестве их лечения необходимы для оценки нынешнего состояния проблем ревматологии, их динамики, определения целей и расстановки приоритетов в дальнейшей работе. Значение регистров в этом плане трудно переоценить. В частности, высока роль регистров в распределении финансовых потоков в здравоохранении в целом, так и в ревматологической службе. На уровне отдельных областей и городов следует принимать экономически обоснованные решения, но, в отсутствие полноценной базы данных по хроническим РЗ, сделать это крайне сложно. Необходим систематический подход, в рамках которого можно сказать, например, что если в данном регионе отмечается повышенная заболеваемость РА, то можно перераспределить ресурсы в соответствии с научными знаниями и начать программу по раннему выявлению таких больных в группах риска развития РА по генетическим маркерам, в семьях пробандов с РА, внедрять лечение биоагентами, а затем, спустя 1-2 года, оценить эффективность такого подхода.

Значение регистров РЗ давно вышло за рамки нужд практического здравоохранения – все чаще регистры РЗ создают основу для научных исследований, направленных на наиболее актуальные для данной популяции варианты заболеваний и методов их лечения. Кроме того, они позволяют оценить эффективность внедряемых программ диагностики и лечения, программ скрининга, первичной и вторичной профилактики РЗ.

В настоящее время разнообразные регистры РЗ организованы во всех странах, входящих в ЕС, причем они имеют отчетливую тенденцию к слиянию, что видно по организации Европейского регистра лечения биологическими агентами [20]. В Республике Беларусь, по крайней мере, в ревматологии не уделяется должного внимания проведению полноценных долговременных наблюдательных исследований и организации с этой целью медицинских регистров, хотя технические условия для этого уже имеются во многих клинических и областных больницах, консультационнодиагностических центрах. Лишь в 2013 году сделана попытка сформировать реестр больных остеоартрозом, нуждающихся в хирургическом лечении – протезировании крупных суставов.

В ноябре 2013 года в Праге состоится первое рабочее совещание по проблемам организации регистров РЗ, унификации подходов в их формировании и наполнении, что особенно важно в условиях принятия новых классификационных критериев РА (EULAR/ACR 2010) и все более широкого ис-

пользования генно-инженерных биологических препаратов и успешного выполнения программы «Т2Т».

Литература

1. Pincus, T. Limitations of randomized clinical trials in chronic diseases: explanations and recommendations / T.Pincus // *Adv. Mind Body Med.* – 2002. – Vol. 18. – P. 14-21.
2. Maini, R. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group / Maini, R. [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 1932-1939.
3. St. Clair, E.W. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial / E.W.St. Clair [et al.] // *Arthritis & Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1451-1459.
4. Кобринский, Б.А. Автоматизированные регистры медицинского назначения: теория и практика применения / Б.А.Кобринский. – М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2011. – 148 с.
5. Поддубная, И.В. Раковые регистры: вчера, сегодня, завтра / И.В.Поддубная, Д.Н.Стефанов // *Современная онкология.* – 2012. – № 1. – С. 5-12.
6. Fries, J.F. Joint pain or arthritis / J.F.Fries, D.M. Mitchell // *JAMA.* – 1976. – Vol. 235. – P. 199-204.
7. Wolfe, F. A short history of data banking in the United States from 1974 to 2003 / F.Wolfe // *J. Rheumatology.* – 2004. – Suppl. 69. – S. 41-45.
8. Fries, J.F. A data bank for the clinician? / J.F.Fries // *N.Engl. J.Med.* – 1976. – Vol. – P. 1400-1402.
9. Wolfe, F. The National Data Bank for rheumatic diseases: a multi-registry rheumatic disease / F.Wolfe, K.Michaud // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50. – P. 16-24.
10. Luqmani, R. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (the first 2 years) / R.Luqmani [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – Vol. 45, № 9. – P. 1167-1169.
11. Furst, D.E. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis / D.E.Furst [et al.] // *Rheumatology.* – 2013. Vol. 52, № 10. – P. 1845-1855.
12. Huscher, D. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany / D.Huscher [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1175-1183.
13. Van Vollenhoven, R.F. Rheumatoid arthritis registries in Sweden / R.F. van Vollenhoven, J.Askling // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2005. –Vol. 23, Suppl 39. – S. 195-200.
14. Asklin, G.J. Risk for lymphomas following TNF-blockade. Comparison with a nationwide comorbidity database / G.J.Asklin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63, Suppl. 1. – S. 258.
15. Geborek, P. South Swedish Arthritis Treatment Group: etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden / P.Geborek [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 793-798.
16. Kobelt, G. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden / G.Kobelt, K.Eberhardt, P.Geborek. – *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 4-10.

17. Van Vollenhoven, R.F. Clinical responses to tumor necrosis factor- α antagonists do not show a bimodal distribution. Data from the STURE / R.F. van Vollenhoven, L.Klareskog // *Arthritis & Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 1500-1503.

18. Klareskog, L. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial /L.Klareskog, [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 675-681.

19. Насонов, Е.Л. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР) / Е.Л.Насонов, Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин // *Научно-практическая ревматология.* – 2011. – № 1. – С. 16-20.

20. Zink, A. European biologics register – methodology, selected results and perspectives / A.Zink [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1240-1246.