

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФЕТИСОВА АННА НИКОЛАЕВНА

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С РАННИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ
ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ:
ВЛИЯНИЕ БОЛЕЗНИ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.21. Педиатрия

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН**

МОСКВА – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Ювенильный идиопатический артрит: определение, этиология, патогенез, классификация	14
1.2. Терапия ювенильного идиопатического артрита.....	17
1.3. Качество жизни в педиатрической ревматологии и методы его оценки. 22	
1.4. Оценка качества жизни у детей с ювенильным идиопатическим артритом	25
1.5. Влияние иммунодепрессанта метотрексата и ингибитора ФНО- α этанерцепта на качество жизни пациентов с ювенильным идиопатическим артритом	33
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Критерии включения в исследование	41
2.2. Критерии не включения в исследование	41
2.3. Участники исследования	42
2.4. Анализируемые показатели.....	44
2.5. Препараты, использованные в исследовании.....	49
2.6. Критерии эффективности терапии	50
2.7. Методы статистической обработки данных	51
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ранним ЮИА, включенных в исследование	52
3.2. Влияние раннего ЮИА на различные составляющие качества жизни детей.....	56
3.3. Сравнительная оценка влияния генно-инженерного биологического препарата этанерцепта и классического иммунодепрессанта метотрексата на показатели активности раннего ЮИА	59
3.3.1. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на клинические показатели активности раннего ЮИА	59
3.3.2. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на лабораторные показатели активности у пациентов с ранним ЮИА	62
3.3.3. Эффективность терапии этанерцептом/метотрексатом по индексу JADAS71 у пациентов с ранним ЮИА.....	64
3.3.4. Эффективность терапии этанерцептом/метотрексатом по критериям C.Wallace у пациентов с ранним ЮИА	65
3.4. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на показатели качества жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику PedsQL Generic Core Scale 67	

3.4.1. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale.....	67
3.4.2. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale.....	70
3.4.3. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «социальное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale.....	74
3.4.4. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «ролевое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale	77
3.4.5. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на суммарный балл качества жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику PedsQL Generic Core Scale.....	80
3.5. Влияние монотерапии этанерцептом/метотрексатом на показатели качества жизни по опроснику PedsQL Rheumatology Module у пациентов с ранним ЮИА	83
3.5.1. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «боль/утренняя скованность» опросника PedsQL Rheumatology Module.....	83
3.5.2. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «ежедневные действия» опросника PedsQL Rheumatology Module.....	86
3.5.3. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «лечение» опросника PedsQL Rheumatology Module.....	88
3.5.4. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «беспокойство» опросника PedsQL Rheumatology Module.....	91
3.5.5. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module.....	93
3.6. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику Health Utilities Index Mark 3 (HUI3)	96
3.7. Корреляция между достижением стадии неактивной болезни/ремиссии и динамикой показателей качества жизни на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом у пациентов с ранним ЮИА	100
3.7.1. Частота и сроки достижения стадии неактивной болезни по критериям JADAS71 у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом	100
3.7.2. Частота и сроки достижения стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом	102
Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	106
4.1. Клинический пример 1	106
4.2. Клинический пример 2	114
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ	119

ВЫВОДЫ.....	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ювенильный идиопатический артрит (син.: ювенильный артрит; далее – ЮИА) – многофакторное полигенное заболевание со сложным иммуноагрессивным патогенезом, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов и развитием широкого спектра внесуставных проявлений [47, 48, 63, 87, 97].

ЮИА приводит к физической нетрудоспособности, проблемам самообслуживания, социальной дезадаптации детей, хроническому болевому синдрому, при неадекватном лечении – к деструктивному процессу в суставах, как к временной, так и постоянной инвалидности, а также к значительному снижению качества жизни детей и их семей [1, 9, 119, 123, 126, 127, 131, 146].

Учитывая иммуноагрессивный механизм развития ЮИА, контроль над его течением можно получить только при применении патогенетической терапии [7, 45, 92, 145, 146, 190].

Препаратом первого выбора для лечения ЮИА без системных проявлений (далее – ЮИА) является метотрексат (далее – МТ), который обеспечивает снижение активности заболевания и достижение ремиссии более чем у 50% пациентов [97, 146]. У 40% детей заболевание продолжает рецидивировать, у 50% развиваются различные нежелательные явления, и, хотя, они не являются тяжелыми, приводят к прерыванию терапии у 35% пациентов [44, 45, 61, 92, 98, 100, 152, 182].

В течение последних 15 лет в клиническую практику внедрены генно-инженерные биологические препараты (далее – ГИБП), которые значительно улучшили прогноз при ЮИА, резистентного к метотрексату [2, 3, 40, 93, 101, 108, 112, 189].

Внедрение ГИБП в клиническую практику изменило парадигму лечения ЮИА, заключающуюся в достижении стадии неактивной болезни в течение 6 мес., и, поскольку ювенильный артрит влияет практически на все аспекты жизни ребенка и его семьи, в достижении оптимального качества жизни, связанного со

здоровьем, а также в обеспечении надлежащего развития детей относительно здоровых сверстников, что делает весьма актуальным оценку динамики показателей качества жизни пациентов с этим тяжелым заболеванием [46, 48, 49, 59, 79, 90, 108, 157].

Степень разработанности темы

Оценке качества жизни детей с ЮИА посвящен целый ряд работ [46, 69, 72, 78, 91, 95, 119, 127, 161]. В нескольких исследованиях показано, что качество жизни пациентов с ЮИА ниже по сравнению со здоровыми детьми, а также с пациентами детского возраста, страдающими другими хроническими заболеваниями [70, 73, 102, 106, 122, 123, 132]. Однако в большинстве проведенных исследований качество жизни оценивалось с применением только одного из опросников через несколько лет после установления диагноза ЮИА, то есть на поздних стадиях заболевания [13, 42, 131].

В клинических и наблюдательных исследованиях эффективности и безопасности лекарственных препаратов, в частности иммунодепрессанта МТ и этанерцепта – комбинированного средства, состоящего из двух компонентов – Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантной димерной формы растворимого рецептора ФНО (p75), акцент ставился на динамике показателей активности ЮИА на фоне терапии этанерцептом, а исследования его влияния на различные составляющие качества жизни пациентов с ЮИА очень немногочисленны и проводились на небольших когортах детей [100, 152].

Комплексное исследование влияния болезни и терапии этанерцептом в сравнении с МТ на качество жизни детей с ранним ЮИА (длительностью ≤ 2 лет) без системных проявлений с применением опросников PedsQL Rheumatology Modul, PedsQL Generic Core Scale и Health Utilities Index Mark 3 в детской ревматологической практике не проводилось

Цель исследования:

Оценить влияние болезни на ранних стадиях и терапии растворимым рецептором ФНО- α (этанерцептом) в сравнении с иммунодепрессантом (метотрекса-

том) на качество жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Задачи исследования

1. Определить степень влияния болезни на качество жизни пациентов с ранним ювенильным идиопатическим артритом с применением опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3.

2. Сравнить динамику показателей активности ювенильного идиопатического артрита на фоне раннего назначения этанерцепта и метотрексата.

3. Провести сравнительный анализ влияния терапии этанерцептом и метотрексатом на показатели качества жизни пациентов с ранним ювенильным идиопатическим артритом с помощью опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale и Health Utilities Index Mark 3.

4. Выявить корреляции между достижением стадии неактивной болезни/ремиссии и динамикой качества жизни пациентов с ранним ювенильным идиопатическим артритом в условиях лечения этанерцептом/метотрексатом.

Научная новизна

Установлено, что ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений уже на ранней стадии негативно влияет на все составляющие качества жизни больных детей, а применение растворимого рецептора ФНО- α этанерцепта в сравнении с иммунодепрессантом метотрексатом быстрее и эффективнее обеспечивает повышение/восстановление физических, психологических и социальных функций пациентов с ЮИА до уровня здоровых сверстников.

Доказано, что качество жизни пациентов с ювенильным артритом достоверно ниже, чем здоровых сверстников по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3, в которых отражаются боль, скованность, значительное ограничение физической, социальной и ролевой активности, трудности в общении, эмоциональная нестабильность, беспокойство в отношении боли, возникающей при парентеральном введении лекарственных препаратов, развития возможных осложнений и эффективности терапии.

Выявлено, что этанерцепт в сравнении с метотрексатом обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом у пациентов с ранним ювенильным артритом: клинические и лабораторные показатели активности, активность болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) врача и индексу JADAS71 достоверно снижаются, функциональная способность по опроснику CHAQ повышается, а состояние здоровья пациентов по ВАШ пациента/родителя улучшается через 1 и 6 месяцев; стадия неактивной болезни/ремиссия через 6/12 месяцев развивается у 29%/76% и 15%/58% пациентов в условиях терапии этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Установлено, что назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ювенильного артрита, обеспечивает повышение качества жизни детей по шкалам «физическое» и «эмоциональное» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale, как, по мнению детей, так и, по мнению родителей; при этом терапия этанерцептом в сравнении с метотрексатом сопровождается достоверно более быстрым и значимым повышением физических функций и улучшением эмоционального состояния пациентов с ювенильным артритом в течение всего периода наблюдения и достижением через 12 месяцев уровня здоровых сверстников.

Выявлено, что социальное и ролевое функционирование – наиболее уязвимые составляющие качества жизни пациентов с ранним ювенильным артритом: несмотря на улучшение этих функций в условиях назначения терапии этанерцептом/метотрексатом на ранних стадиях заболевания и достоверно более выраженный эффект ингибитора ФНО- α в сравнении с метотрексатом качество жизни больных детей по шкалам «социальное» и «ролевое» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale не достигает уровня здоровых сверстников в течение 12 месяцев в обеих группах как, по мнению пациентов, так и их родителей.

Установлено, что терапия этанерцептом достоверно быстрее и эффективнее влияет на качество жизни детей с ранним ювенильным артритом по опросникам PedsQL Rheumatology Module и Health Utilities Index Mark 3: в условиях лечения этанерцептом качество жизни по шкалам «боль/утренняя скованность», «ежедневные действия», «беспокойство», «лечение» и «общение» опросника PedsQL

Rheumatology Module и атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности», «боль» и мультиатрибутная функция опросника Health Utilities Index Mark 3 значительно повышается и достигает уровня здоровых сверстников (за исключением атрибута «мелкая моторика») через 1 и 6 месяцев, на фоне терапии метотрексатом – через 6 и 12 месяцев, соответственно.

Доказано, что высокая активность ювенильного артрита на ранних стадиях негативно влияет на все составляющие качества жизни детей; о чем свидетельствуют сильные обратные корреляционные связи между значением индекса JADAS71, баллом качества жизни по шкалам «физическое», «эмоциональное», «социальное», «ролевое функционирование», суммарным баллом качества жизни опросника PedsQL Generic Core Scale, а также баллом качества жизни по шкалам «ежедневные действия», «лечение», «боль/утренняя скованность», «беспокойство», «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module и по мнению детей, и их родителей.

Установлено, что купирование активности болезни и достижение стадии неактивного заболевания/ремиссии в максимально короткие сроки обязательное условие восстановления качества жизни пациентов с ювенильным артритом до уровня здоровых детей. Об этом свидетельствует значимое повышение качества жизни пациентов с ранним ювенильным артритом по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module при достижении стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace на фоне лечения этанерцептом/метотрексатом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты комплексного анализа данных, полученных с применением опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3, позволяют достоверно оценить влияние болезни и противоревматической терапии на все составляющие качества жизни детей с ранним ЮИА; отношение детей различного возраста и их родителей к проблемам состояния здоровья и лечению; степень удовлетворенности лечением; открывают новые возможности оценки влияния заболевания и лекарственной терапии на физическое,

психологическое и социальное функционирование больных детей; расширяют возможности принятия решений о коррекции терапии с целью сокращения срока достижения ремиссии и восстановления физических, психологических и социальных функций пациентов с ЮИА до уровня здоровых сверстников.

Назначение этанерцепта на ранних стадиях ЮИА обеспечивает быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, индукцию ремиссии заболевания, повышение качества жизни пациентов с ЮИА до уровня здоровых детей; физическую, психическую, социальную адаптацию пациентов; позволяет изменить прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания, остановить его хроническое, неуклонно прогрессирующее течение и предотвратить инвалидизацию пациентов.

Методология и методы исследования

При планировании исследования было проведено изучение текущей и ретроспективной информации обзорно-аналитического характера по оценке качества жизни детей с ЮИА без системных проявлений. Опытная группа представлена 100 пациентами и 100 здоровыми детьми. Статистический анализ полученных данных проводился в соответствии с методами классической статистики. Для переменных с количественными данными в качестве описательной статистики использовались медиана (далее – Me) и 25; 75 процентиля. Для сравнения двух независимых выборок с распределением, отличным от нормального, применяли тест Манна–Уитни; для сравнения двух связанных выборок/парных наблюдений в случае распределения, отличного от нормального, использовали тест Уилкоксона. Для выявления корреляций между группами применялся критерий Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений уже на ранней стадии сопровождается значимым снижением качества жизни больных детей в сравнении со здоровыми сверстниками по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3, в которых отражаются боль и скованность, значительное

ограничение физической, социальной и ролевой активности, трудности в общении, эмоциональная нестабильность, беспокойство в отношении боли, возникающей при парентеральном введении лекарственных препаратов, развития возможных осложнений и эффективности терапии.

2. Назначение этанерцепта на ранних стадиях ЮИА без системных проявлений в сравнении с метотрексатом достоверно эффективнее и в более короткие сроки, обеспечивает достижение стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace, повышение функциональной способности, качества жизни пациентов и достижение уровня здоровых сверстников по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3, кроме «ролевого», «социального» функционирования, суммарного балла качества жизни опросника PedsQL Generic Core Scale и атрибута «мелкая моторика» опросника Health Utilities Index Mark 3 как, по мнению детей с ЮИА, так и, по мнению родителей.

3. Купирование активности болезни и достижение стадии неактивного заболевания/ремиссии в наиболее короткие сроки по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace в условиях противоревматической терапии – обязательное условие восстановления качества жизни и достижения уровня здоровых детей по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module для пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский универси-

тет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Результаты работы соотносятся с её целью и задачами и подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В работе используются материалы и методы, признанные международным сообществом ревматологов, в связи с чем результаты возможно сравнить с полученными данными в других работах, посвященных оценке качества жизни детей с ЮИА.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научных форумах:

- II Всероссийская мультимедийная конференции, посвященной диагностике и лечению орфанных заболеваний (2020 г.);
- II–IV Всероссийские Конгрессы детских ревматологов с международным участием (2020–2022 гг.);
- The European Alliance of Associations for Rheumatology (2020 г.);
- 26th, 27th European Paediatric Rheumatology Congress (постерные сессии 2020–2021 гг.).

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 10 печатных работ, из которых 7 статей – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук (из них – 4 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus); 3 тезиса – в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR).

Степень личного участия в работе

Личное участие автора основано на изучении литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении медицинских данных пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в

научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 164 страницах печатного текста, иллюстрирован 9 таблицами, 42 рисунками. Список литературы включает 192 источников, из них 35 – отечественных, 157 – иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ювенильный идиопатический артрит: определение, этиология, патогенез, классификация

Определение

Ювенильный идиопатический артрит (далее – ЮИА) – одно из наиболее распространенных детских ревматических заболеваний с частотой встречаемости 0,07–4,01 на 1000 детей [63, 101, 190]. Болезнь проявляется хроническим воспалением в суставах, приводящим к физической нетрудоспособности, проблемам самообслуживания, социальной дезадаптации детей, хроническому болевому синдрому, при неадекватном лечении – к деструктивному процессу в суставах, как ко временной, так и постоянной инвалидности, а также к значительному снижению качества жизни детей и их семей [7, 47, 48, 63, 87, 97, 101].

Этиология и патогенез

Ювенильный идиопатический артрит представляет собой гетерогенную группу заболеваний с многофакторным и сложным патогенезом. В основе его патогенеза лежат генетически детерминированные иммуноагрессивные процессы [63, 190].

Важную роль в патогенезе ЮИА без системных проявлений играет фактор некроза опухоли альфа (ФНО) [11]. ФНО – плейотропный, многофункциональный провоспалительный цитокин из семейства ФНО, секретируется активированными макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками и базофилами, фибробластами, клетками эндотелия сосудов [110, 112, 175], участвует в развитии инфекционных, острых и хронических воспалительных, в том числе и аутоиммунных заболеваний [31, 84, 85, 86, 104, 136].

ФНО- α экспрессируется в виде нерастворимого трансмембранного белка с молекулярной массой 26 кДа, который под действием металлопротеазы – ФНО-конвертирующего фермента – ADAM17/TACE конвертируется в растворимый ФНО- α с молекулярной массой 17 кДа, который взаимодействует с рецептором ФНО1 (55 кДа) и рецептором ФНО2 (75 кДа) и опосредует ключевые биологические свойства этого цитокина [64, 103, 143, 188].

Рецептор ФНО1 (TNFR1) экспрессируется на всех известных клетках организма, и обладает наиболее разнообразными функциями, рецептор ФНО2 (TNFR2) – исключительно на клетках иммунной системы, эндотелиальных и нервных клетках [31, 53], в связи с чем его функции ограничены.

Активация TNFR1 запускает образование сигнальных комплексов I, IIa, IIb и IIc [64, 186, 191].

Комплекс I собирается на плазматической мембране, а сборка комплексов IIa, IIb и IIc происходит в цитоплазме [74].

Взаимодействие ФНО- α с TNFR1 на поверхности клетки-мишени, приводит к мобилизации TNFR-ассоциированного белка домена смерти (TRADD). В дальнейшем происходит последовательная активация сигнальных путей: комплекс I активирует универсальный фактор транскрипции NF- κ B с участием митоген-активируемых протеинкиназ MAPKs и приводит к экспрессии генов иммунного ответа, апоптозу, пролиферации, регуляции клеточного цикла, ангиогенезу [74, 186, 191].

Комплексы IIa и IIb, – апоптосомы активируют каспазу-8 и каспазу-3 и вызывают апоптоз [191]. Комплекс IIc – некросома активирует псевдокиназу MLKL, которая играет важную роль в развитии некроптоза [74, 186, 191].

Активация TNFR2 приводит к мобилизации TNFR-ассоциированного фактора (TRAF), с образованием комплекса I и последующей активацией NF- κ B, MAPKs и семейство протеинкиназы B, выполняет гомеостатическую функцию, обеспечивает регенерацию тканей, пролиферацию и выживание клеток, противовоспалительную функцию [74, 186, 191].

В итоге, TNFR1 опосредует развитие цитотоксических и провоспалительных реакций ФНО- α за счет NF- κ B регулируемых белков – ИЛ-6, -8, -18, хемокинов, индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2 и 5 липоксигеназы, которые являются основными медиаторами воспаления [74, 101]. TNFR2 – активацию, миграцию или пролиферацию клеток [53], при этом ФНО- α может индуцировать экспрессию самого себя через активацию NF- κ B [174].

Уровень экспрессии ФНО- α во многом определяет баланс защитных и патологических механизмов в организме. В частности, гиперсекреция ФНО- α в очаге воспаления, а также его высокая концентрация в периферической крови могут привести к развитию аутоиммунного процесса [191]. ФНО- α играет одну из центральных ролей в патогенезе ревматоидного артрита, ювенильного артрита, септического шока, аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний и воспалительных заболеваний кишечника [56, 84, 85, 86, 136, 191]. Значимая роль ФНО в развитии иммунопатологических процессов явилась основанием для его выбора в качестве одной из фармакологических мишеней для таргетной генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита взрослых и ювенильного артрита [12, 19, 22, 53, 96, 103].

Классификация

Ювенильный идиопатический артрит — наиболее распространенное хроническое ревматическое заболевание неизвестной этиологии в детском возрасте и преимущественно проявляется периферическим артритом. Заболевание разделяют на несколько вариантов в зависимости от демографических характеристик, клинических особенностей, подходов к лечению и прогноза заболевания [47, 101, 190].

Международная лига ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) классифицирует варианты ЮИА по количеству пораженных суставов, наличием системных проявлений заболевания и обнаружением ревматоидного фактора (РФ). ЮИА подразделяется на варианты: олигоартикулярный (персистирующий или распространенный), полиартикулярный (РФ-отрицательный или РФ-положительный), системный (сЮИА), псориатический артрит и артрит, связанный с энтезитом, каждый из которых отличается генетической предрасположенностью и тяжестью артрита. Кроме того выделяют недифференцированный артрит [47, 63, 101, 115].

Оригинальная классификация ЮИА была пересмотрена несколько раз, последний раз в 2004 году, в результате чего были исправлены предшествующие несоответствия и улучшалась ее клиническая полезность для ревматологов [180].

1.2. Терапия ювенильного идиопатического артрита

Целью медикаментозной терапии ЮИА являются быстрое снижение активности заболевания до неактивного заболевания или клинической ремиссии, минимизация побочных эффектов лекарств и достижение качества жизни, сравнимого с качеством жизни здоровых сверстников. Поскольку ЮИА может влиять на все аспекты жизни ребенка и его семьи, исследователи все чаще признают улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, ключевой целью лечения [120, 170].

Существует четыре основных фармакологических класса, которые можно использовать при лечении ЮИА. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (далее - НПВП), глюкокортикоиды (далее – ГКС, внутрисуставные и системные), болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (далее - БМПП) и генно-инженерные биологические препараты (далее – ГИБП) [101].

Терапия начинается при постановке диагноза с применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Блокируя выработку простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, НПВП оказывают как обезболивающее, так и противовоспалительное действие. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов эффективны при синовите и могут быть терапией первой линии при олигоартрите как в сочетании так и без БМПП [190].

При лечении ЮИА наиболее широко используемым препаратом является метотрексат [30, 44, 45] (далее – МТ). В 1992 году в совместном исследовании, в котором участвовали центры США и СССР, была установлена эффективность и безопасность МТ у детей с резистентным ювенильным ревматоидным артритом [88]. МТ считается препаратом первого выбора для большинства вариантов ЮИА, когда НПВП и внутрисуставные ГКС недостаточно эффективны [101, 152, 173]. Исключение составляют системный ЮИА без активного суставного синдрома и энтезитный артрит [44, 48, 111, 124, 139].

Доступность эффективных болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов улучшила клинические исходы у детей с ЮИА, однако у 30–50% пациентов, у которых заболевание продолжает прогрессировать, следующим терапевтическим шагом является применение современных генно-инженерных биологических препаратов [45, 92, 113, 125, 128, 137, 147, 162, 179, 180].

Понимание иммунологических механизмов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита взрослых и ЮИА, позволило создать новые таргетные генно-инженерные биологические препараты, нацеленные на конкретные этапы иммунного ответа [59, 186, 189].

Внедрение ГИБП в клиническую практику в течение последних 15 лет стало новой терапевтической опцией для лечения тех пациентов, которые страдают тяжелым вариантом заболевания и не реагируют адекватно на начальную иммуносупрессивную терапию метотрексатом [45, 47, 87, 93, 96].

Ингибиторы ФНО – первые ГИБП, получившие широкое применение в клинической практике, к таким ГИБП относится этанерцепт [37, 40, 49, 83]. Он представляет собой генетически модифицированный синтезированный белок, состоящий из двух идентичных внеклеточных областей TNFR2, связанных с Fc-фрагментом человеческого IgG1 [47, 191], таким образом, являясь ловушкой для растворимого ФНО [53, 179].

Этанерцепт был первым биологическим препаратом, одобренным для лечения полиартикулярного ЮИА средней и тяжелой степени у детей в возрасте 2 лет и старше в 1999 году [40, 101]. В России для лечения у детей с ЮИА этанерцепт был зарегистрирован в 2009 году с возраста 4 лет, а в 2012г - с возраста 2 лет [1, 37, 55].

Эффективность и безопасность применения этанерцепта подтверждена по данным многочисленных исследований, том числе в Нидерландском регистре по артриту и биологическим препаратам у детей (ABC) и немецком регистре ВIKER, в регистре CARRA [32, 33, 34, 40, 49, 108, 122]

Немецкий регистр биологических препаратов в детской ревматологии (ViKeR) является одним из крупнейших национальных регистров по применению

ГИБП у пациентов с ЮИА, основными целями которого являются определение долгосрочной безопасности этанерцепта и оценка эффективности его непрерывного применения [40, 162].

Проанализированы исходные характеристики, параметры эффективности и безопасности лечения у пациентов с ЮИА, включенных в регистр ViKeR с января 2001 г. по март 2019 г., которым был назначен этанерцепт. Ответ на лечение оценивали в соответствии с индексом JADAS10, минимальной активностью заболевания, ремиссией, определенной по индексу JADAS71, и педиатрическим критериями улучшения АКР. Оценку безопасности терапии проводили на основании отчетов о нежелательных явлениях (далее – НЯ) [40].

Всего зарегистрировано 2725 пациентов с диагнозом ЮИА, из них этанерцепт в качестве препарата первой линии получали 95,8%, в качестве монотерапии без сопутствующего метотрексата – 31,5% пациентов. После девяти лет непрерывного лечения у 68,1% наблюдалась минимальная активность заболевания, у 43,1% – ремиссия по индексу JADAS10, у 36,6% – неактивное заболевание по критериям АКРпеди. Частота ответа АКР30/50/70/90 после девяти лет лечения составляла 82/79/71/54%. В целом, при применении этанерцепта наблюдалось 2053 НЯ (34,3/100 пациенто-лет, далее – ПЛ), в том числе 226 серьезных НЯ (далее, – СНЯ), – 3,8/100 ПЛ) по сравнению с 1345 НЯ (35,6/100 ПЛ; $p = 0,3$) и 52 СНЯ (1,4/100ПЛ; $p = 0,0001$) в когорте, не получавших ГИБП. Частота серьезных инфекций была значительно выше в группе этанерцепта (0,9 против 0,2/100 ПЛ; $p = 0,0001$), в то время как частота нейтропении была сопоставима в двух когортах (0,07 против 0,05/100 ПЛ; $p = 0,8$). Все зарегистрированные оппортунистические инфекции проявлялись реактивацией опоясывающего герпеса и чаще наблюдались при применении этанерцепта (0,4 против 0,1/100 ПЛ; $p = 0,01$).

Частота новых случаев воспалительных заболеваний кишечника (далее – ВЗК) в группе этанерцепта, была выше чем у пациентов, ранее не получавших ГИБП [114]. Этанерцепт неэффективен при болезни Крона, а желудочно-кишечные проявления у пациентов с ВЗК-ассоциированным артритом могут возникать с большей вероятностью при его применении [40]. Частота других ауто-

иммунных заболеваний, в основном псориаза и увеита, была сопоставима в двух группах. В регистре ViKeR зарегистрирован только один случай подозрения на демиелинизацию в связи с воздействием этанерцепта. По данным крупного мультинационального исследования фармакологического надзора Pharmachild/PRINTO, демиелинизация также была редким событием [40, 162].

Зарегистрировано три и два злокачественных новообразования в группах этанерцепта и не получавших ГИБП, а также три и один летальные исходы, соответственно [40].

Предыдущие исследования показали, что у пациентов с ЮИА отмечался повышенный риск развития злокачественных новообразований [40, 126]. В исследовании Скандинавского регистра [131], а также в регистре Pharmachild [162] лечение этанерцептом не ассоциировалось с более высокой частотой развития злокачественных новообразований.

В исследовании Giannini E. H. и соавт. проводилась долгосрочная оценка безопасности и эффективности применения этанерцепта в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом у детей в возрасте от 2 до 18 лет с РФ-позитивным или РФ-негативным полиартритом, системным ЮИА или распространившимся олигоартритом [89]. Пациенты в открытом нерандомизированном исследовании получали только метотрексат (≥ 10 мг/м²/поверхность тела в неделю, максимальная доза 1 мг/кг/нед), только этанерцепт (0,8 мг/кг/нед, максимальная доза 50 мг) или комбинацию этанерцепта и метотрексата в течение 3 лет. Безопасность оценивалась путем определения частоты нежелательных явлений, а эффективность – с использованием общей оценки активности заболевания врачом и оценки суставного синдрома. В общей сложности в группы, получавшие метотрексат, этанерцепт и этанерцепт в комбинации с метотрексатом, включены 197, 103 и 294 пациента, соответственно. Частота нежелательных явлений в 3 группах лечения достоверно не отличалась и составила – «18,3, 18,7 и 21,6 на 100 пациенто-лет, соответственно; серьезных нежелательных явлений – 4,6, 7,1 и 6,0 на 100 пациенто-лет» [89], а значимых с медицинской точки зрения инфекций – 1,3, 1,8 и 2,1 на 100 ПЛ. Показатели общей оценки активности болезни врачом и числа бо-

лезненных суставов с активным артритом улучшились по сравнению с исходным уровнем, а улучшение сохранялось на протяжении всего периода наблюдения во всех 3 группах [89].

В исследовании Kearsley-Fleet L. и соавт. (2016.) [109] анализировалось влияние лечения этанерцептом на активность болезни у детей с ЮИА в течение первого года наблюдения. Оценку эффективности проводили с использованием индекса JADAS71 и критерия АКРпеди 90. Достижение минимальной активности заболевания по обоим критериям отмечено уже через 1 год.

Всего в исследование включено 496 детей. За первый год 17 пациентов исключены по причине неэффективности препарата, 9 – нежелательных явлений и 7 – по другим причинам. Один ребенок выбыл в связи с развитием ремиссии. Через 1 год у 74%, 69% и 38% пациентов зарегистрировано 30%/ 50%/90% улучшение по педиатрическим критериям АКР, соответственно, а у 48% – минимальная активность болезни [109]. В результате исследования были выявлены независимые предикторы достижения 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 1 года терапии; (1) более короткая длительность заболевания, (2) одновременное наличие двух факторов – применения ГКС для перорального применения и увеит в анамнезе. Независимыми предикторами достижения минимальной активности заболевания через 1 год терапии – ранний возраст пациентов на момент дебюта ЮИА (младше 9 лет) и отсутствие применения пероральных ГКС [109].

Оценка безопасности, переносимости и эффективности этанерцепта в группе пациентов с ювенильным идиопатическим артритом младше 4 лет проводилась Brasaglia C. et al. [55]. Проанализированы данные 25 пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом в среднем 23 месяца. Все пациенты получали сопутствующие препараты: 24 – метотрексат, 3 – циклоспорин А, 10 – ГКС.

Через 6 месяцев 30%, 50%, 70% улучшение по критериям АКРпеди зарегистрировано у 71%, 62% и 43% пациентов, а при последнем визите – у 80%, 72% и 64% пациентов, соответственно.

У пяти пациентов (20%) применение этанерцепта прекращено по причине недостаточной эффективности. У 2 (8%) – развились нежелательные явления –

первичные инфекции вируса ветряной оспы (пациенты ранее не были не вакцинированы). Один пациент госпитализирован по причине некротического фасциита. Случаи туберкулеза, оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований не зарегистрированы [55].

1.3. Качество жизни в педиатрической ревматологии и методы его оценки

Любое хроническое заболевание оказывает негативное влияние на качество жизни (далее – КЖ), которое характеризует бремя болезни на физический, психологический и социальный компоненты здоровья [66, 70, 122, 132, 146]. На современном этапе развития медицинской науки, ЮИА по-прежнему является неизлечимым заболеванием, однако применение новых генно-инженерных препаратов способствует поддержанию высокого уровня качества жизни пациентов с подобным заболеванием [73, 87, 140].

В соответствие с определением термина здоровье, по данным ВОЗ, под концепцией качества жизни следует понимать – комплексную оценку физических симптомов, функционального статуса и влияния болезни на психологическое и социальное функционирование [75, 79, 107, 125, 166]. В свою очередь, социальное и культурное происхождение пациента, сформированность личной системы ценностей определяет особенности индивидуального восприятия собственного здоровья [69, 72, 183].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в педиатрической практике отсутствует единая точка зрения, относительно определения качества жизни. Например, исходя из точки зрения J. Bruil определение качества жизни звучит, как - совокупность оценки ребенком различных сфер собственной жизни, которые имеют для него наиболее важное значение, а также его ощущения, связанные для него с ограничениями функционирования [60]. В то же время, по данным Новика А. А. с соавт., качество жизни ребенка представляет собой совокупную характеристику физического, психологического и социального функциони-

рования здорового или больного ребенка, основанную на его субъективном восприятии родителей или других лиц из ближайшего окружения ребенка [24, 25].

Большинство научных исследований применяют понятие качества жизни ребенка в качестве инструмента объективизации оценки эффективности лечебных мероприятий наравне с клинико-функциональными критериями [4, 26, 35].

Таким образом, учитывая вышеизложенные факты, необходимо констатировать, что оценка качества жизни является примером прогрессивного методологического подхода, вобравшего в себя традиционные клинические критерии обследования пациента и новые взгляды на технологии здравоохранения, базирующиеся на принципах доказательной медицины [4, 18, 20, 25]. В качестве подтверждения вышеуказанных фактов, необходимо отметить, что во Франции в 1995 г. был создан организован MAPI Research Institute, в основном направлением деятельности которого, входит координация деятельности по исследованию различных сфер качества жизни, а также разработка и утверждение шкал и опросников [4, 17, 18].

Известно, что опросники, созданные на основе психометрических методов являются одними из наиболее эффективных инструментов анализа качества жизни пациентов [4, 16, 18]. Многие из них - составлены в виде тестовых вопросов, ответы на которые часто носят бинарный характер («да/нет»). Некоторые опросники используют принцип многопунктовой шкалы Ликерта, где варианты ответов варьируют от «всегда» до «никогда». Также, в последнее время набирают популярность разновидности визуальных аналоговых шкал с возможностью получения более варибельного ответа, например, в диапазоне от 0 до 100, на которых опрашиваемому предлагается оценить степень выраженности изучаемого признака [4, 16, 18].

Весь имеющийся арсенал шкал и опросников, разработанных для оценки качества жизни можно подразделить на общие (или неспецифические) и специализированные. В свою очередь, первые – оценивают качество жизни в целом, в независимости от наличия у пациента того или заболевания, либо состояния полного здоровья [4, 50, 161]. Вторые, специализированные шкалы-опросники разра-

ботаны для оценки качества жизни пациентов, страдающих болезнями из определенной группы заболеваний, или определенной нозологической формы. Такие опросники являются более чувствительными по отношению к проводимой терапии и применяются для оценки эффективности различных методов лечения и фармпрепаратов при их клинических испытаниях [5, 13, 106].

Современная методология исследования качества жизни требует от шкал опросников универсальности, т.е. они должны включать в себя все аспекты качества жизни; высокого уровня психометрических свойств (надежность, валидность, чувствительность); а также они должны отличаться краткостью и простотой, чтоб быть понятными вне зависимости от возраста и уровня образования.

Таким образом, наиболее достоверную и полную информацию о качестве жизни, связанном со здоровьем, можно получить, применяя методики с высокой валидностью, надежностью и чувствительностью.

Надежное использование зарубежных шкал-опросников для оценки качества жизни требует провести процедуру культурной адаптации и валидацию, с целью проверки психометрических свойств [4, 17, 27, 52, 70, 89, 123, 149]. Оценка качества жизни в педиатрической практике имеет целый ряд особенностей, которые нельзя не принимать во внимание [15, 16, 18, 20, 23, 25, 26, 151]. Во-первых, установлено, что ребенок младше 5-ти летнего возраста не способен оценить свое качество жизни (self-report). Во-вторых, качество жизни детей младше 5 лет оценивают родители, врачи, педагоги или другие доверенные лица (проху-report) [16, 67]. Однако, в последнее время в литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о необходимости анкетирования самого ребенка для получения адекватной картины состояния его качества жизни. Это связано с тем, что доверенные лица, даже родители не всегда в должной степени владеют информацией о ежедневной жизнедеятельности ребенка, а в особенности – о его психосоциальном функционировании, поэтому их мнение можно воспринимать, как – дополнительную информацию [67, 135].

В тех случаях, когда ребенок не достиг 5-ти летнего возраста, а также в случаях нарушения интеллектуального и психоречевого развития, а также - тяжелого

физического состояния, анкетированию необходимо подвергать родителей и иных доверенных лиц [4, 16, 67].

Накопление мирового опыта по созданию шкал-опросников продемонстрировало необходимость разработки опросников, специфичных по возрасту (age-specificity), это позволило разработать наиболее чувствительные к качеству жизни ребенка опросники. Например: основными критериями физической и социальной активности взрослого человека является его профессиональная деятельность и поведение в обществе. А у детей младшей возрастной группы, это – уровень игровой активности, общение со сверстниками. В свою очередь, у детей школьного возраста социальное функционирование, более всего, проявляется в адаптации ребенка в школе, его взаимоотношениях со сверстниками и школьной успеваемости [4, 23, 24].

1.4. Оценка качества жизни у детей с ювенильным идиопатическим артритом

ЮИА – это наиболее распространенное хроническое ревматическое заболевание у детей, являющееся самой частой причиной детской инвалидности. ЮИА развивается в возрасте до 16 лет, включает клинически гетерогенную группу расстройств, характеризуется постоянным воспалением суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, утренней скованностью, усталостью, приводит к инвалидности [13, 47, 101, 107, 146].

Внедрение в клиническую практику терапии ГИБП изменило парадигму лечения ЮИА [8, 7, 19, 59].

В настоящее время целями лечения ЮИА являются достижение стадии неактивной болезни в течение 6 мес., предотвращение развития инвалидности, а также обеспечение надлежащего развития детей относительно здоровых сверстников, что делает весьма актуальным оценку динамики показателей качества жизни детей с этим тяжелым заболеванием [109, 112, 157, 158, 164].

Оценка качества жизни детей с ЮИА проводится с помощью общих и специальных опросников, разработанных и используемых для измерения субъектив-

ной оценки болезни, а также улучшения, вызванного лечением. Анализ литературных данных показал, что общий и ревматологический модули опросника PedsQL наиболее часто применяются для анализа и мониторинга качества жизни у детей с ревматическими болезнями [4, 6, 13, 15, 24, 27, 29, 148, 159].

В детской ревматологии используются опросники CHQ (Childhood Health Questionnaire), CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) и Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4,0 Generic Core Scale, PedsQL 3,0 Rheumatology Module и Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) [4, 52, 71].

По данным Landgraf J. С соавт., опросник CHQ (Child Health Questionnaire) существует в трех вариантах: CHQ-PF 50 (родительская версия, состоящая из 50 вопросов), CHQ-PF 28 (короткая родительская версия, состоящая из 28 вопросов), CHQ-CF 87 (детская версия, состоящая из 87 вопросов). Оценку качества жизни детей в возрасте от 5 до 18 лет целесообразно выполнять с применением родительской версии опросника. Разрешающая способность детской версии этого опросника ограничена возрастом от 10 до 18 лет [4, 153]. Данный опросник позволяет оценивать качество жизни по следующим критериям: физическое функционирование, физическая боль или дискомфорт, социальные ограничения из-за физических, эмоциональных и поведенческих проблем, восприятие здоровья в целом, самооценка, психологическое здоровье, поведение, жизнь семьи, прочность семьи, зависимость личного времени родителей от состояния здоровья ребенка, зависимость эмоционального благополучия родителей от состояния здоровья ребенка, изменения состояния здоровья. Максимально возможная оценка качества жизни по данному опроснику составляет 100 баллов. Более высокая балльная оценка определяет более высокий уровень качества жизни [4, 57, 95, 153].

Согласно данным Singh G. с соавт., в 1994 г. на основе опросника HAQ был разработан и опубликован опросник CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) для оценки качества жизни взрослых пациентов с ревматоидным артритом [4, 153]. Данный опросник состоит из 30 вопросов и позволяет оценить функциональные возможности пациента по 8 критериям, касающимся, в основном сферы самообслуживания: одевание и уход за собой, подъем, еда, ходьба, гигиена,

возможность выполнения дополнительных функций. Оценку проводят по трем направлениям: трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений или помощи других лиц. При невозможности ответить на поставленный вопрос дается вариант ответа «нельзя оценить», т.к. дети по возрасту не могут выполнить определенные функции. В исследованиях было показано, что CHAQ обладает выраженными психометрическими свойствами и был подвергнут культурной адаптации и переведен на многие языки мира, включая русский [130].

По данным мировой литературы, наиболее широкое применение для оценки качества жизни у детей нашел опросник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4,0 Generic Core Scale. Разработка данного опросника продолжалась в течение 15 лет [71, 177]. Прототипами его создания послужили такие опросники, как - Pediatric Cancer Quality of Life Inventory (32 вопроса, разработан в 1998 г.); PedsQL 1,0, разработанный в 1999 г. и предназначенный для оценки качества жизни у детей с различными хроническими заболеваниями, содержал общие шкалы наряду со специальными; PedsQL 2,0 и PedsQL 3,0, которые содержат дополнительные шкалы такие, как «общее благополучие», «восприятие общего здоровья в целом», а также - имели отдельные формы для заполнения детьми и родителями. PedsQL 4,0 Generic Core Scale включает проху-версии для детей в возрасте 2-18 лет и “self-report”-версии для оценки качества жизни детей в возрасте 5–18 лет [71, 177, 185].

Анализ специфических составляющих качества жизни у пациентов с ревматическими заболеваниями целесообразно выполнять с применением ревматологического модуля опросника «PedsQL 3,0 Rheumatology [177]. Данный опросник обладает выраженными психометрическими свойствами для данной категории больных [176, 177].

Оценка психометрических свойств русскоязычных версий опросников PedsQL Rheumatology Module (PedsQL RM) и PedsQL Generic Core Scale (PedsQL GCS) для определения качества жизни детей в возрасте 5–18 лет с ЮИА выполнялась в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. С применением

опросников исследовано 138 детей, из них: в возрастной группе от 5 до 7 лет исследовано 57 детей, в возрастной группе от 8 до 12 лет - 43 ребенка, и 38 детей в возрасте от 13 до 18 лет. Надежность опросника исследована путем вычисления коэффициента Кронбаха; конструктивной валидности методом «известных групп», с помощью анализа зависимости показателей качества жизни от индекса функциональной недостаточности (оценивался по опроснику SНАQ); чувствительности – с помощью сравнения показателей качества жизни детей ($n = 24$, $n = 16$, $n = 14$) до и на 6-й неделе терапии инфликсимабом. Значение коэффициента Кронбаха составило от 0,70 до 0,91, что свидетельствует о высокой надежности русскоязычных версий опросников PedsQL RM и PedsQL GCS. Статистически достоверная обратная зависимость качества жизни и индекса функциональной недостаточности отражает валидность русских версий опросников PedsQL RM и PedsQL GCS. Проведенное исследование детей с ЮИА на фоне терапии инфликсимабом показало достоверное улучшение качества жизни пациентов, что подтвердило высокую чувствительность русских версий опросников PedsQL RM и PedsQL GCS [14].

Health Utilities Index Mark3 (HUI3, D. H. Feeny, W. J. Furlong, G. W. Torrance, O. N. Duntas, Canada) разработан в университете McMaster специальной группой по утилитным индексам здоровья и применен во многих исследованиях [80–82, 168].

Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) является адаптированным общим опросником. Валидация русской версии опросника проводилась в лаборатории социальной педиатрии «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей» [6, 10]. С целью оценки собственного состояния здоровья детьми в возрасте 12 лет и старше разработана и применяется форма “self-report” HUI3 (детская форма). Форма “proxy-report” HUI3 (родительская форма) разработана с целью анализа данных о состоянии здоровья пациентов детского возраста, при этом разрешающая способность этой версии опросника ограничена 5-12 летним возрастом. Вышеприведенные версии опросника оценивают качество жизни ребенка за последние 2 недели. Каждая из них включает вопросы, которые объеди-

нены в 8 групп и позволяют оценить зрение, слух, речь, способность к передвижению, мелкую моторику, эмоциональный статус, когнитивные способности и уровень болевого синдрома. Согласно авторской методике [4] балльной оценки определения качества жизни, конечная КЖ оценка находится в диапазоне от 0 до 1. С применением данного опросника по каждой группе можно также определить уровень функционального нарушения, который оценивается в диапазоне от 1 (нормальное функционирование) до 6 баллов (тяжелое нарушение функционирования). Подсчет числа баллов выполняется с использованием таблиц и формул [60].

В России проведено несколько исследований по оценке качества жизни у детей с использованием HUI [5, 21, 28]. У детей с ЮИА такие исследования не проводились.

В настоящее время в клиническую практику внедрена новая анкета, которая позволяет тщательно оценить состояние детей с ювенильным идиопатическим артритом – Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Анкета включает 15 разделов, которые оценивают благополучие, боль, функциональное состояние, качество жизни, утреннюю скованность, активность заболевания и его течение, число суставов с активным артритом, внесуставные симптомы, побочные эффекты лекарств, соблюдение правил лечения и удовлетворенность результатом лечения. JAMAR доступен в трех версиях: одна – для родительского отчета (возраст ребенка 2–18 лет), одна – для самостоятельного отчета ребенка, с рекомендуемым возрастным диапазоном 7–18 лет, и одна – для взрослых [54]. Данные литературы свидетельствуют о высокой степени выраженности психометрических свойств опросника JAMAR, который был подвергнут переводу на русский язык и культурной адаптации [54].

По данным Ravelli A. и соавт., которые провели анализ активности болезни путем анкетирования 537 детей и их родителей во время 1237 посещений совпали с мнением врача лишь в 40% случаев [68]. Также, исследование выявило, что в 2/3 случаев результаты анкетирования родителей и мнения врачей о влиянии ремиссии ЮИА на качество жизни ребенка показали их совпадение [163]. Родители

и врачи часто по-разному воспринимают состояние здоровья детей с ЮИА, причем родители чаще всего дают более низкую оценку качества жизни по результатам анкетирования [163].

Исследования по оценке качества жизни у шведских детей с ЮИА в сравнении с европейской группой выявили различия между родителями и детьми, которые зависят от используемого опросника, особенно среди девочек. По сравнению с европейскими детьми, у шведских детей с ЮИА было больше физических ограничений [131].

Поскольку ЮИА влияет практически на все аспекты жизни ребенка и его семьи, достижение оптимального качества жизни, связанного со здоровьем, является важной целью клинической помощи.

Оценке качества жизни детей с ЮИА посвящен целый ряд работ [46, 69, 72, 78, 91, 94, 95, 105, 114, 119, 127, 151, 161], большинство из которых свидетельствует о достоверно более низком качестве жизни пациентов с ЮИА по сравнению со здоровыми детьми [2, 40, 42, 46, 48, 65, 68, 119]. Оценка качества жизни часто проводилась через несколько лет после постановки диагноза [13, 42, 131, 132].

Исследования Selvaag A. M. с соавт. (2003) продемонстрировали достоверное снижение качества жизни у детей, больных ЮИА в сравнение со здоровыми детьми. Причем, авторы конкретизировали, что выраженность функциональных нарушений, в большей степени, оказывает влияние на физический компонент здоровья детей, а интенсивность болевого синдрома влияет, как правило, на психосоциальную составляющую здоровья. Также установлено, что параметры физического здоровья коррелируют с выраженностью болевого синдрома, а продолжительностью утренней скованности – с показателем СОЭ [156].

К. Оеп и соавт. (2018) исследовали изменения в качестве жизни пациентов с ЮИА в Канаде [133]. Оценка проводилась у 1249 пациентов, зарегистрированных в среднем через 0,5 месяца после постановки диагноза ЮИА, длительность наблюдения составила в среднем 34,2 месяца. Степень начального ухудшения качества жизни и вероятности достижения наилучших возможных показателей ка-

чества жизни варьировались в зависимости от варианта ЮИА (лучше всего – для олигоартрита, хуже всего – для положительного по ревматоидному фактору полиартрита).

Е. Nordal и соавт. (2011г) из Скандинавии показали, что оценка физического здоровья через 8 лет от начала заболевания снижалась у 20% пациентов с ЮИА [131]. Низкие показатели качества жизни ассоциировались с наличием у пациентов хронической боли, инвалидизации, сохранением высокого уровня активности заболевания, а также с низкими социальными и эмоциональными ресурсами детей [76, 119, 121, 131, 176].

В исследовании Ruperto N. и соавт. (2017г) проводилась сравнительная оценка демографических различий, активности заболевания, степени инвалидизации и качества жизни у детей с ЮИА и их здоровых сверстников, а также детей с ЮИА с клиническим поражением и без поражения височно-нижнечелюстного сустава (далее – ВНЧС) [77]. Поражение ВНЧС наблюдалось у 387/3343 (11,6%) детей с ЮИА. У пациентов с вовлечением в патологический процесс ВНЧС по сравнению с детьми без поражения ВНЧС чаще отмечались течение полиартикулярного варианта ЮИА (95% против 70%), более высокий показатель активности заболевания, выраженная инвалидизация и низкий уровень качества жизни. У детей с поражением ВНЧС наблюдалась более низкая функциональная активность по сравнению со здоровыми сверстниками [99].

В исследовании Seid M и соавт. (2014г) некоторые пациенты с клинически неактивным заболеванием также сообщали о снижении качества жизни [155].

В сравнительном исследовании качества жизни у детей с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, бронхиальная астма, ювенильный идиопатический артрит, задержка роста) по опроснику CHQ, проведенном в Швеции, было установлено, что самое высокое КЖ было у детей с задержкой роста, самое низкое – у детей с ЮИА. Половых различий выявлено не было, но психическое здоровье и самооценку лучше оценивали дети, не достигшие половой зрелости [133].

Боль все еще является частью повседневной жизни для детей с ЮИА, несмотря на внедрение новых терапевтических технологий [36, 38, 41, 43, 160, 167].

Поэтому несколько исследований освещает качество жизни детей с хронической болью [41, 42, 43, 57, 58]. Пациенты с хронической болью часто страдают от нарушений сна, которые влияют на его качество и могут усилить клинические жалобы.

Нарушения сна и дневная сонливость являются результатом физиологического дисбаланса, который может привести к проблемам со здоровьем, таким как снижение социальных, физических и когнитивных способностей [36, 38].

В связи с выраженным болевым синдромом, у детей с ЮИА могут быть плохое качество сна, дневная сонливость, беспокойство во время сна, ночные пробуждения, парасомнии и нарушение дыхания во сне [51, 181]. Кроме того, у пациентов с ЮИА наблюдается повышенный риск развития апноэ во сне из-за изменений лицевого скелета [51]. Несколько исследований посвящено оценке качества сна у детей и их родителей [36, 38, 51, 90].

Семенова О.В. и соавт. оценивали показатели качества жизни у детей и подростков, с различными формами ЮИА, через 10 лет и более от дебюта заболевания [29]. Оценка КЖ проводилась с помощью использования родительской версии опросника Child Health Questionnaire (CHQ-PF50) у 94 пациентов в возрасте 11-18 лет; группу контроля составили 60 условно здоровых детей. По результатам исследования показатели качества жизни у детей, длительно болеющих ЮИА, были достоверно ниже, чем у здоровых. Более низкие баллы оценки КЖ зарегистрированы по шкале оценки физического компонента здоровья, психосоциальные параметры страдали меньше [29]. Различий между вариантами ЮИА по основным показателям КЖ не выявлено.

В исследовании Lucia Maria Sur и соавт. проанализирована заболеваемость депрессией у детей с ЮИА [161]. Также оценивалась эволюция депрессии по мере улучшения состояния на фоне лечения. Под наблюдением находились 145 пациентов с ЮИА по классификации ILAR. Исследование проводилось в течение трех лет, с 2015 по 2017 г. Оценка депрессии проводилась по адаптированной для детей шкале Гамильтона путем подсчета баллов. Шкала состоит из 11 полей с несколькими вопросами, оценивает общую интенсивность депрессии, имеет макси-

мальную оценку 28 баллов. Депрессия документируется при наборе более восьми баллов. Результаты, полученные с помощью шкалы Гамильтона, показали, что из 145 пациентов с ЮИА у 35 (24%) выявлена легкая депрессия, у 10 (7%) – умеренная и у 26 (18%) – пограничная. У 74 (51%) детей депрессивный синдром не зарегистрирован. В контрольной группе из 20 детей депрессия была обнаружена только у 1 (5%) испытуемого. После назначения наиболее подходящего лечения симптомы депрессии уменьшились, а показатель депрессии снизился. Таким образом, депрессия присутствовала у одной трети пациентов с ЮИА, отобранных для этого исследования, а симптомы депрессии коррелировали с активностью заболевания. Был сделан вывод, о том, что депрессия не влияет на болезнь, но болезнь вызывает депрессию [78, 161].

В исследовании Daх G Rumsey и соавт., в котором проводилась оценка качества жизни у канадских детей с ЮИА, спользовались анкета качества жизни при ювенильном артрите (JAQQ), анкета качества моей жизни (QoML), анкета оценки здоровья в детстве (С-НAQ) и визуальная аналоговая шкала боли [151]. Оценка осуществлялась при поступлении в стационар, каждые 6 мес. в течение 2 лет, а затем ежегодно до 5 лет. Обследован 1371 пациент, за которым наблюдали в среднем 35,3 месяца, у 214 (16%) – отмечался энтезит, у 137 (64%) из них установлен артрит, связанный с энтезитом. У детей с энтезитом независимо от варианта ЮИА балл качества жизни был ниже, чем у детей без энтезита. Эти различия сохранялись до 5 лет, что свидетельствует о том, что наличие энтезита очень негативно влияет на КЖ пациентов с ЮИА [151].

1.5. Влияние иммунодепрессанта метотрексата и ингибитора ФНО- α этанерцепта на качество жизни пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Медицинские вмешательства, в том числе патогенетическая терапия, влияют не только на клинически измеряемые признаки или симптомы, оцениваемые врачом, такие как текущая активность заболевания и повреждение органов и систем, но также на восприятие заболевания пациентом, оцениваемое с помощью показателей качества жизни [150, 156].

Исследование влияния противоревматических препаратов, в частности «золотого» стандарта лечения ЮИА без системных проявлений метотрексата и ГИБП, на качество жизни пациентов с ЮИА неотъемлемая часть клинической практики [26].

В исследование Van der Meer A и соавт. (2007 г.) включено 29 пациентов с ЮИА, которые получали метотрексат [172]. Из них десять направлены к детскому психологу по причине побочных эффектов МТ, и им проведена поведенческая терапия, чтобы справиться с этими нежелательными явлениями с сильным поведенческим компонентом (тошнота, беспокойство). Поведенческая терапия адаптировалась к возрасту и использовала системную десенсибилизацию (отвлечение внимания в позитивной атмосфере) или когнитивно-поведенческую терапию (расслабление и подавление негативных мыслей позитивными). Родители 29 пациентов опрашивались о лечении МТ и о его побочных эффектах, которые развились у ребенка. Родителей детей, обращавшихся к психологу, также опрашивали на предмет их впечатления о результатах поведенческой терапии. До начала поведенческой терапии 9/10 детей сообщили о тошноте, связанной с введением МТ. У 6/9 пациентов тошнота возникала еще до введения МТ и носила постоянный характер. У 9/10 пациентов также отмечались некоторые признаки дистресса в ожидании инъекции/прима МТ. Поведенческая психологическая поддержка полностью устранила побочные эффекты у пяти детей и уменьшила выраженность тошноты и дистресса у двоих пациентов. Девятнадцать детей не посещали детского психолога, 11 из них сообщили о тошноте после приема/инъекции МТ, а у четырех – тошнота носила постоянный характер. Кроме того, у восьми пациентов развился поведенческий дистресс в ожидании приема/инъекции МТ. Это исследование показало, что у детей с ЮИА, получающих МТ, часто развиваются психологические побочные эффекты, такие как постоянная тошнота и поведенческие расстройства в ожидании приема/инъекции метотрексата [172].

Поскольку МТ по-прежнему является препаратом первого выбора терапии суставных вариантов ЮИА, следует уделять больше внимания лечению и предотвращению побочных эффектов препарата. Психологическая поддержка может

помочь, но необходимы дальнейшие исследования природы побочных эффектов, а также предпосылок и эффективности поведенческой терапии [172].

В исследование, проведенное в Испании Barral Mena и соавт. (2020 г.), включено в общей сложности 107 пациентов, из которых 71 (66,3%) – девочки; 48 пациентов (44,9%) – с олигоартритом и 26 (24,3%) – с РФ-негативным полиартритом [45]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 6,4 года, медиана наблюдения – 45,7 месяца. У 52/107 (48,6%) пациентов развились НЯ, наиболее частыми из которых были желудочно-кишечные симптомы (35,6%) и поведенческие проблемы (35,6%). Возраст детей старше 6 лет в начале терапии повышал риск развития нежелательных явлений, как в одномерном (OR = 3,5; 95% CI: 1,5–7,3), так и в многомерном (12% увеличение в год) анализах. Используемые дозы, способ введения или клиническая форма в соответствии с классификацией Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR) не ассоциировались с развитием нежелательных явлений. Двадцати детям потребовалась модификация дозы или способа введения, что позволило устранить нежелательные явления в 11 случаях (55%). По причине развития НЯ метотрексат отменен у 37/107 пациентов (34,6%), в большинстве случаев причиной отмены явилось повышение уровня трансаминаз ($n = 14$, 37,8%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта ($n = 6$, 16,3%) и изменения поведения ($n = 9$, 16,3%) [45].

В клинической практике бремя повторных инъекций у детей с ревматическим заболеванием, получающих противоревматические препараты, является значительным. В систематическом обзоре Jacobse J. и соавт. (2007г.), посвященном анализу влиянию повторных инъекций метотрексата на качество жизни пациентов с ЮИА, показано, что сочетание «иглы страха», влияния лечения метотрексатом и «процедурных последствий», например, забора проб крови, способствуют «бедствиям» и снижению качества жизни больных детей, а распространенными побочными эффектами метотрексата являются желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота и рвота, которые можно частично предотвратить путем введения фолиевой кислоты [61, 100, 129].

В исследовании, проведенном Mulligan К и его коллегами (2013 г.), анкета была заполнена доверенным лицом (родители) для 171 ребенка с ЮИА (средний возраст – 9,0 года, SD – 4,0 года, 72% – девочки), получавшего метотрексат в течение не менее 6 месяцев [129]. Вопросы о проблемах, связанных с иглами, ассоциировались с беспокойством по поводу инъекций и анализов крови, которое испытывали дети в течение предыдущего месяца, причем ответы были «никогда», «почти никогда», «иногда», «часто» или «почти всегда» [129]. Более трети детей часто или почти всегда боялись инъекций и/или анализов крови. Половина детей испытывали эти чувства хотя бы иногда. Беспокойство по поводу инъекций, но не анализов крови, у детей, которым проводились подкожные инъекции МТ, наблюдались чаще, чем у детей, получавших метотрексат перорально. Младший возраст и меньшая продолжительность лечения были связаны с беспокойством по поводу анализов крови – значимым, независимым предиктором худших оценок по психосоциальному анализу. Беспокойство по поводу инъекций коррелировало с более молодым возрастом, подкожным введением метотрексата и более высокой активностью заболевания. Тревога по поводу инъекций не влияла на приверженность лечению [129].

Van der Meer А. и соавт. (2007 г.), опросили родителей десяти детей с ЮИА, средний возраст которых на начальном этапе лечения метотрексатом составил 6,7 года (диапазон – 2,8–12,9 года); 90% девочек, получавших метотрексат, направлены к психологу [172]. Также опрошены родители еще 19 пациентов, лечившихся метотрексатом в течение 7,3 года (диапазон – 1,3–13,4 года). У девяти из десяти детей, которые направлены на поведенческую терапию, и у восьми детей, которые уже принимали МТ, на начальном этапе лечения, выявлена паника и дистресс в ожидании приема/инъекции метотрексата. Поведенческий дистресс наблюдался у детей, которым проводились инъекции, а также у детей, получавших пероральный метотрексат. Авторы описывают отказ от введения метотрексата детьми, но не приводят количественных данных [172].

Метотрексат по-прежнему является терапией выбора для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, но у 50% детей

развиваются различные нежелательные явления, и, хотя, они не являются тяжелыми, но приводят к прерыванию терапии у 35% пациентов [44, 45, 100, 129].

В течение последних 15 лет в клиническую практику внедрены генно-инженерные биологические препараты, которые значительно улучшили прогноз у пациентов с ЮИА без системных проявлений, рефрактерных к метотрексату [3, 7, 8, 19, 22, 40, 59, 108, 190].

Наиболее часто в клинической практике у детей с суставными вариантами ЮИА применяется растворимый рецептор к ФНО – этанерцепт.

Лечение этанерцептом – одна из эффективных опций противоревматической терапии для детей с ЮИА, которые не отвечают на метотрексат [37, 55].

Несмотря на длительное применение этанерцепта в клинической практике его влияние на все аспекты качества жизни детей с ЮИА изучено недостаточно.

В исследовании Jens Klotsche и соавт. (2014 г.), проводилось проспективное наблюдение за детьми с ЮИА в течение первого года лечения этанерцептом с помощью опросника PedsQL [114]. В исследование включен 61 ребенок, средний возраст составил 10,6 года, средняя продолжительность заболевания до начала лечения этанерцептом – 3,4 года; средний общий балл качества жизни по опроснику PedsQL до начала терапии этанерцептом – 75. Низкий показатель качества жизни в значительной степени коррелировал с числом суставов с активным артритом, функциональными ограничениями, болью, активностью заболевания и наличием сопутствующего коморбидного состояния в начале исследования. В течение 6 мес. лечения общий балл PedsQL увеличивался со скоростью 2,8 единиц в месяц ($p < 0,001$) и составил 89,7 через полгода наблюдения. Повышение качества жизни у наблюдаемых детей коррелировало с достижением стадии неактивной болезни и уменьшением болевого синдрома [114].

В исследовании Prince F. и соавт. (2009 г.) включены 53 пациента с ЮИА из семи голландских центров [141]. Качество жизни детей оценивали с помощью опросника SNAQ, CHQ и HUI3 в начале и через 3, 15 и 27 месяцев лечения. Анализ результатов исследования показал, что на фоне терапии этанерцептом значительно снизились показатели активности болезни и значительно улучшились по-

казатели качества жизни [141], как специфические для болезни, так и общие для жизни пациентов. Значительная положительная динамика отмечалась уже через 3 мес. терапии и сохранялась в течение 27 месяцев наблюдения. Выраженное улучшение было зарегистрировано по опроснику СНАQ, включая показатель боли и самочувствие по ВАШ. Общая характеристика профиля здоровья (СНQ) улучшилась для всех концепций здоровья, кроме «сплоченности семьи», этот показатель соответствовал референсным значениям до начала лечения. По опроснику НUIЗ значительное улучшение зарегистрировано в более специфических областях («боль», «амбулаторность», «ловкость») [141].

Результаты этого исследования показали, что лечение этанерцептом может значительно улучшить качество жизни пациентов с рефрактерным ЮИА, а информация о качестве жизни имеет очень большое значение для анализа успешности лечения ГИБП для пациента и его семьи [141].

Robinson R. и соавт. (2003 г.), обследовали 21 пациента с ЮИА, которые получали этанерцепт в течение 14 месяцев [149]. Качество жизни оценивалось с помощью опросников СНАQ, JAFAR и PedsQL. У пациентов с полиартикулярным и системным вариантом ЮИА на фоне лечения этанерцептом улучшилось функциональное состояние и повысилось качество жизни. Результаты оценки функционального статуса по опроснику JAFAR совпадали с результатами анализа по опроснику СНАQ и не различались у пациентов с полиартикулярным и системным вариантом ЮИА. В результате исследования установлено, что на фоне лечения этанерцептом у пациентов с ЮИА улучшались функциональное состояние, эмоциональное благополучие, качество жизни и уровень активности, при минимальной токсичности препарата [149].

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей ранее проведено открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование без группы сравнения по оценке качества жизни у 25 пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом [1]. Оценка качества жизни проводилась по опросникам СНАQ, PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale [1]. Через 1 мес. от начала лечения этанерцептом у 92% пациентов ка-

чество жизни улучшилось (суммарный балл качества жизни повысился с 53 до 59 по мнению детей и с 49 до 60 по мнению родителей; $p = 0,001$). Через 1 год наблюдения у 68% пациентов уровень качества жизни достиг показателя здоровых детей» [1], что свидетельствовало об эффективности этанерцепта при выраженной функциональной недостаточности и тяжелом течении заболевания.

Таким образом, анализ данных доступной нам литературы показал:

1. Оценка качества жизни – это объективный критерий эффективности проводимой терапии, особенно у пациентов с хроническими болезнями.

2. В педиатрической практике для изучения качества жизни необходимо использовать международные адаптированные и валидированные опросники, которые включают детские и родительские версии для детей разных возрастных групп.

3. Ювенильный артрит негативно влияет на качество жизни детей с ювенильным артритом.

4. У 30-50% пациентов с ювенильным идиопатическим артритом не удается добиться стойкой ремиссии болезни с помощью традиционных базисных препаратов. Применение этанерцепта для лечения ЮИА в течение многих лет продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость как в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях, так и в реальной клинической практике, однако исследования, посвященные его влиянию на различные аспекты качества жизни пациентов с ЮИА, очень немногочисленные и проводились на небольших когортах детей.

5. Оценка качества жизни детей с ЮИА проводилась с помощью одного из опросников (CHAQ, CHQ, HRQoL, HUI3, JAFAR и PedsQL) на поздних сроках болезни с длительностью от 3 до 10,8 лет.

6. Комплексное исследование влияния болезни и терапии этанерцептом в сравнении с метотрексатом на разносторонние составляющие качества жизни детей с ЮИА без системных проявлений с применением опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3 в детской ревматологической практике не проводилось.

Внедрение в детскую ревматологическую практику комплексного анализа качества жизни детей с ЮИА по опросникам Health Utilities Index Mark 3, PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale позволит уже на ранних стадиях получить информацию о влиянии заболевания и противоревматической терапии на различные составляющие качества жизни ребенка, а также даст представление об индивидуальной реакции детей и их родителей на болезнь и проводимое лекарственное лечение.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д. м. н., профессор А. П. Фисенко) в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д. м. н., профессор, член.-корр. РАН Е. И. Алексеева), при участии лаборатории социальной педиатрии и качества жизни (зав. лаб., д. м. н., профессор РАН И. В. Винярская).

Дизайн исследования – открытое проспективное моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование с группой сравнения и контрольной группой.

2.1. Критерии включения в исследование

Критерии включения в исследование [2]:

1. Пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз ювенильного идиопатического артрита по критериям ILAR: наличие > 2 активных суставов, > 2 суставов с ограничением подвижности и отсутствие системных проявлений заболевания.
3. Стабильные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов в течение, по крайней мере, в течение 1 месяца до начала лечения метотрексатом и этанерцептом.
4. Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).
5. Ранний ЮИА длительностью ≤ 2 лет в основной группе и группе сравнения [2].
6. Применение монотерапии этанерцептом – в основной группе; монотерапии метотрексатом – в группе сравнения.

2.2. Критерии не включения в исследование

Критерии не включения в исследование [2]:

1. Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя.

2. Текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной.

3. Неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие лабораторных признаков синдрома активации макрофагов.

4. Нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающим норму более чем в 2 раза.

5. Текущий увеит.

6. Признаки туберкулеза, латентный туберкулез по результатам реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки.

7. Социальные причины или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

7. Неспособность пациента или неспособность родителей вводить лекарство самостоятельно или отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата [2].

2.3. Участники исследования

Под нашим наблюдением находились 100 детей в возрасте от 2 до 17,5 лет (мальчиков 38, девочек 62); 50 – в основной группе (I – этанерцепт), 50 – группе сравнения (II – метотрексат); 100 пациентов были включены в контрольную группу (здоровые сверстники). В исследовании участвовали пациенты с ранним артритом, с длительностью болезни не более 2 лет.

Диагноз устанавливался на основании критериев ILAR:

По классификации ILAR 2001 определены шесть различных вариантов ЮИА на основе количества суставов, пораженных в начале заболевания, специфических

серологических маркеров и системных проявлений, присутствующих в течение первых 6 месяцев болезни [47, 53, 101].

Таким образом, ЮИА подразделяется на системный, олигоартикулярный, полиартикулярный, энтезит-ассоциированный, псориатический и недифференцированный варианты артрита.

– олигоартикулярный вариант ЮИА – артрит с поражением 4 или менее суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Далее классифицируется как персистирующий (при поражении 4 и менее суставов) или распространенный (поражающий более 4 суставов после первых 6 месяцев заболевания).

– полиартикулярный (РФ-негативный) – артрит, поражающий 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания, отрицательным результатом теста на ревматоидный фактор;

– полиартикулярный (РФ-позитивный) – артрит, поражающий 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания, при наличии двух положительных результатов теста на ревматоидный фактор с интервалом не менее 3 месяцев в течение первых 6 месяцев заболевания;

– артрит, ассоциированный с энтезитом (энтезитный артрит): сочетание артрита и энтезита (воспаление сухожилий и связок в местах их прикрепления к кости) или сочетание артрита или энтезита, по крайней мере, с двумя из следующих признаков:

а) наличие болезненности крестцово-подвздошного сустава в анамнезе и /или воспалительная боль в спине;

б) наличие антигена HLA-B27;

в) начало артрита у мальчика старше 6 лет;

г) острый (симптоматический) передний увеит;

д) родственник первой степени родства с анкилозирующим спондилитом в анамнезе, артритом, ассоциированным с энтезитом и сакроилеитом с воспалительным заболеванием кишечника, синдромом Рейтера или острым передним увеитом [101].

2.4. Анализируемые показатели

Клинико-лабораторное обследование в исследуемых группах детей проводилось согласно клиническим рекомендациям, принятым в детской ревматологической практике.

1. Оценку суставного синдрома у пациентов с ЮИА проводили по следующим критериям: длительность утренней скованности (в мин.); число болезненных суставов; число суставов с ограничением амплитуды движений; число суставов с признаками активного воспалительного процесса (с болью и/или скованностью, и/или экссудацией).

2. Функциональная активность.

С помощью проху-версии специализированного опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire) выполняли оценку индекса функциональной недостаточности (ФН). Анкета CHAQ, в которую включено 30 вопросов, состоит из 2 разделов: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта пациента. Функциональная активность детей проводилась по 8 шкалам: «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена», «достать что-либо», «сила сжатия», «активность». Основными 3-мя направлениями были трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц. Каждый вопрос содержит 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). При затруднении ответить на поставленный вопрос предусмотрен вариант ответа - «нельзя оценить». Значение индекса функциональной недостаточности варьирует от 0 до 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная активность пациента [130].

Индекс функциональной недостаточности (ФН) оценивался согласно балльной шкале: 0 баллов – нет затруднений; 1 балл – умеренные затруднения; 2 балла – серьезные затруднения; 3 балла – не может выполнить. Ответ «нельзя оценить» не учитывался при расчете данного индекса.

В каждой из 8 шкал выбирался тот вариант ответа, который соответствовал большему баллу. Если для выполнения перечисленных действий требовались

приспособления или помощь посторонних лиц, то к максимальному баллу по шкале добавлялся 1 балл, но сумма не должна была превышать 3 балла. Таким образом, по каждой шкале получалось значение от 0 до 3 баллов. Далее определяли среднее арифметическое значение по всем 8 шкалам. Индекс функциональной недостаточности мог составлять от 0 до 3 баллов. Чем меньше значение, тем лучше функциональная активность пациента.

Таким образом, результат определения индекса ФН выглядел следующим образом: 0 – нет функциональных нарушений; 0–0,13 – минимальные функциональные нарушения; 0,14–0,63 – минимальные и умеренные функциональные нарушения; 0,64–1,6 – умеренные функциональные нарушения; значение, превышающее, либо равное 1,6 соответствовало выраженной функциональной недостаточности.

4. Анализ качества жизни выполнялся с применением русскоязычных версий опросников Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale, специального опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology Module и Health Utilities Index (HUI), валидация и работа по оценке психометрических свойств в русских версиях опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale, HUI проводилась на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России [6, 10, 14].

PedsQL Generic Core Scale - валидированный общий опросник для оценки качества жизни состоящий из 23 вопросов. Он включает в себя 4 следующие шкалы. Из них: шкала физического функционирования (ФФ), состоящая из 8 вопросов, позволяющих оценить двигательную активность, ходьбу, бег, степень выраженности болевого синдрома; шкала эмоционального функционирования (ЭФ), включающая 5 вопросов для оценки качества сна, наличие тревожности, уровень настроения, наличие чувства страха и грусти; шкала социального функционирования (СФ), состоящая из 5 вопросов, позволяет выявить затруднения взаимодействия со сверстниками; шкала ролевого функционирования (РФ), включает 5 вопросов, позволяет анализировать жизнь в школе/детском саду, ролевое функцио-

нирование в детском коллективе, частота пропусков детского сада/яслей в связи с болезнью или необходимостью посетить врача [14].

Данный опросник включает 6 парных и одну непарную форму: 3 варианта – “self-report” для детей в соответствии с принадлежностью возрастной группе: первая - с 5 до 7 лет; вторая – с 8 до 12; и третья – с 13 до 18 лет; 3 варианта “проху”-версий (соответственно для представителей детей тех же возрастных групп; и 1 вариант – “проху”-версии для заполнения родителями детей в от 2 до 4 летнего возраста [71].

“Проху”-версии опросника, по своему смысловому значению, ничем не отличаются от соответствующих “self-report”- версий. Отличия заключаются лишь в форме задаваемых вопросов. Интерпретация полученных ответов осуществляется согласно 5-бальной шкале Ликерта. В ходе опроса выясняется, как много трудностей по данному вопросу испытывали дети в течение последнего месяца. Балльная оценка в диапазоне от 0 до 4 (0 - никогда, 1 - почти никогда, 2 - иногда, 3 - часто, 4 - почти всегда) производится на основе полученного ответа. Если опрашиваемый пропустил более 50% вопросов шкалы, то суммарный балл по данной шкале не рассчитывается [91]. Шкалирование данных наглядно отражает состояние различных компонентов качества жизни таких как: физический (включает шкалу физического функционирования) и психосоциальный (включает шкалы эмоционального, социального и ролевого функционирования) [102].

Процедура перекодирования представляет собой перевод ответов по шкале Ликерта в баллы, составляющие количественную оценку качества жизни по 100-бальной шкале. Чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка [177].

Специализированный опросник для оценки качества жизни ребенка с ревматическим заболеванием PedsQL Rheumatology Module состоит из 22 вопросов, которые объединены в следующие шкалы: шкала боли/утренней скованности, состоящая из 4 вопросов (оценивает интенсивность и частоту болевого синдрома, утренней скованности, нарушение сна, связанное с суставным или мышечным болевым синдромом); шкала оценки повседневных действий, включает 5 вопросов

(затруднения при приеме пищи с вилкой/ложкой, при открывании водопроводного крана, дверных ручек, при рисовании и т.д.); шкала переносимости лечения состоит из 7 вопросов (оценивается переносимость лекарственных препаратов, немедикаментозных методов лечения, ответственность за регулярный прием лекарственных средств, беспокойство, спровоцированное забором анализов крови, инъекциями и визитами к врачу); шкала беспокойства, состоящая из 3 вопросов, позволяет оценить уровень беспокойства, связанного с наличием заболевания, эффективность и возможным возникновением побочных действий лекарственных средств); шкала общения, состоящая из 3 вопросов, которая позволяет оценить затруднения, связанные с общением о своем заболевании с медицинским персоналом и другими людьми [14].

Данный опросник имеет 6 парных форм и одну непарную форму. “Proху”-версия опросника для оценки качества жизни пациентов в возрасте от 2 до 4 лет состоит из 3 шкал (боль, ежедневные действия, лечение) и содержит 14 вопросов. Формат, оценка ответов и интерпретация данных идентична с PedsQL Generic Core Scale [176, 177].

Опросник Health Utilities Index (HUI) опубликованный D.H. Feeny, с соавт., разработан в университете McMaster (Канада) с 1990 года использовался в сотнях клинических исследований, охватывающих широкий спектр проблем со здоровьем, а также в многочисленных крупных опросах населения, руссифицированные версии обозначаются: HUI23P2RU.15Q и HUI23S2RU.15Q.

Уровень оценки каждого компонента здоровья определяется по ответам пациента, обработанным с помощью стандартного алгоритма кодирования. Баллы определения HUI-статуса здоровья рассчитывается с использованием стандартизированных и опубликованных авторских методик с вычислением согласно прилагающихся формул и таблиц [60, 80-82].

Опросник HUI доступен в двух версиях: “Self-assessment”, предназначенная для сбора информации о качестве жизни детей в возрасте от 12 лет о собственном здоровье; и “Proху-assessment” - предназначена для опроса доверенных лиц (родители, врачи и т.д.) о состоянии здоровья детей в возрасте от 5 до 12 лет.

HUI3 состоит из 15 вопросов и восьми компонентов здоровья: «зрение», «слух», «речь», «эмоции», «способность передвигаться», «мелкая моторика», «когнитивные способности» и «боль» с 5 или 6 уровнями нарушения для каждого компонента, результат оценки которого варьирует от выраженного нарушения до нормального значения [60, 80-82].

Результатом обработки ответов данного опросника по авторской методике является:

– мультиатрибутный утилитарный индекс (индекс здоровья), который отражает общее состояние здоровья и КЖ, и измеряется от 0 (наихудшее значение) до 1 (наилучшее значение);

– одноатрибутные индексы (в диапазоне от 0 до 1), которые оценивают КЖ согласно отдельной шкале (атрибуту), составляющей опросник. С их помощью описывают особенности нарушения КЖ при различных заболеваниях, у отдельного отдельно взятого пациента для оценки динамики состояния на фоне проводимой терапии, включения дополнительных методов лечения;

– степень выраженности нарушения функционирования, которые применяют для конкретизации описания состояния здоровья. Уровень оценки каждого компонента может варьировать от 5-6 (тяжелое нарушение) до 1 (нормальное функционирование, отсутствие нарушений) и определять многоуровневое нарушение функционирования [80-82].

Оценка качества жизни проводилась регулярно на сроках: до лечения, через 1, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Оценка безопасности терапии проводилась методом регистрации числа нежелательных явлений всем пациентам, получившим, по крайней мере, 1 дозу исследуемого препарата.

Под нежелательным явлением (НЯ) принято подразумевать любое неблагоприятное изменение в состоянии пациента, получающего лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с проводимой терапией. Развитие серьезного НЯ являлось показанием для исключения из исследования.

2.5. Препараты, использованные в исследовании

Этанерцепт - генно-инженерный синтезированный белок, состоящий из двух идентичных цепей рекомбинантного мономера внеклеточного человеческого TNF-рецептора p75 и Fc-домена человеческого IgG1, эффективно связывает TNF и лимфотоксин- α и ингибирует их активность.

Метотрексат – болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, который является антагонистом фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, препятствуя синтезу пуринов и репликации ДНК, индуцирует апоптоз быстропролиферирующих клеток, в том числе активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов.

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Этанерцепт назначался в основной группе по стандартной схеме: 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) 1 раз в неделю в виде подкожных инъекций. В основной группе (этанерцепт) из исследования были исключены 4/50 (8%) пациента. У одного ребенка после первой инъекции была отмечена аллергическая реакция, в связи с чем препарат был отменен. У 1 ребенка на сроке 3 месяца отмечено повышение aminотрансфераз, еще у 1 развилась вторичная неэффективность, и препарат был отменен. У одного пациента на сроке 6 месяцев развился увеит *de novo*, что послужило поводом для отмены терапии.

Метотрексат назначался в дозе 15 (15; 20) мг/м² поверхности тела/нед в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3 месяцев. Из исследования были исключены 16/50 (32%) пациентов.

На сроке 6 месяцев наблюдения было исключено 3/50 (6%) детей в связи с повышением aminотрансфераз и 7/50 (14%) детей в связи с развитием вторичной неэффективности. На сроке 12 месяцев наблюдения выбыло 6 (12%) детей по причине развития вторичной неэффективности.

2.6. Критерии эффективности терапии

Критерии эффективности терапии [97, 101]:

1. Индекс активности заболевания ювенильным артритом в 71 суставе **Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71)** представляет собой составной показатель активности заболевания, специфичный для ЮИА, включающий сумму четырех клинически полученных переменных:

- число суставов с активным артритом;
- оценка активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (далее – ВАШ); 0 – минимальная активность, 100 мм – максимальная активность, мм приравнивали баллам;
- оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; 0 – очень хорошее состояние, 100 мм – очень плохое состояние, мм приравнивали баллам;
- скорость оседания эритроцитов (далее – СОЭ). Для формирования шкалы от 0 до 10 использовали формулу: $(\text{СОЭ} - 20)/10$. Значение менее 20 мм/ч оценивали как 0, а более 120 мм/ч – 10.

Диапазон совокупной оценки активности заболевания составляет 0–101 для JADAS-71.

Стадии неактивной болезни соответствует индекс JADAS71 < 1 балла [101].

Для выявления корреляций между активностью болезни и качеством жизни применялся критерий Спирмена.

2. **Критерии ремиссии/неактивной болезни С. Wallace [97, 101].** Стадию неактивной болезни устанавливали при:

- отсутствии активного увеита;
- отсутствии суставов с активным артритом;
- отсутствии системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия);
- нормальные значения СОЭ (< 20 мм/ч) и СРБ (< 5 мг/л)/или если повышение не связано с ЮИА;

– отсутствию активности болезни по оценке активности болезни врачом по ВАШ (≤ 10 мм по 100 мм шкале);

– длительность утренней скованности менее 15 минут.

Медикаментозная ремиссия устанавливалась при сохранении стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии [101].

2.7. Методы статистической обработки данных

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS v. 14.0 (IBM, США) и Statistica 6.0. Описание количественных показателей выполнено с указанием медиан (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах до и на фоне терапии (через 1; 6 и 12 мес) проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. После получения статистически значимого различия (при $p < 0,05$) для попарного сравнения групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

- Проанализировать демографическую и клиническую характеристику пациентов с ранним ЮИА;
- Оценить влияние раннего ЮИА на различные составляющие качества жизни детей;
- Провести сравнительную оценку влияния генно-инженерного биологического препарата этанерцепта и классического иммунодепрессанта метотрексата на показатели активности раннего ЮИА;
- Сравнить влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на показатели качества жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику PedsQL Generic Core Scal;
- Сравнить влияние этанерцептом/метотрексатом на показатели качества жизни по опроснику PedsQL Rheumatology Module у пациентов с ранним ЮИА;
- Сравнить влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику Health Utilities Index;
- Выявить корреляцию между достижением стадии неактивной болезни/ремиссии и динамикой показателей качества жизни на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом у пациентов с ранним ЮИА.

3.1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ранним ЮИА, включенных в исследование

Демографическая характеристика пациентов с ранним ЮИА (длительность болезни < 2 лет) представлена в Таблице 1.

В исследование включено 100 детей (38 % мальчиков; 62 % девочек) с ранним ЮИА. Пациенты были разделены на 2 группы: в основную (I группа, n = 50) вошли пациенты, получавшие этанерцепт, в группу сравнения (II группа, n = 50) – метотрексат. В контрольную группу (n = 100) – здоровые дети.

Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов с ранним ЮИА

<i>Показатель Median (25%;75%) (min – max)</i>	<i>Основная группа (I). Этанерцепт n = 50</i>	<i>Группа сравнения (II). Метотрексат n = 50</i>	<i>Контрольная группа (здоровые дети), n = 100</i>	<i>p</i>
Девочки (абс.)	36 (72%)	26 (52%)	58 (58%)	
Мальчики (абс.)	14 (28%)	24 (48%)	42 (42%)	
Возраст, годы	3,95 (2,3; 11,4) (2,0; 17,7)	5,0 (3,2; 9,0) (2,0; 17,0)	6,78 (4,1; 12,3) (2,0; 17,2)	0,2940
Возраст дебюта болезни, годы	2,5 (1,7; 10,0) (0,5;16,0)	3,5 (2,0; 9,0) (1,0; 14)	–	0,4687
Длительность заболевания, годы	0,9 (0,4; 1,2) (0,3; 1,9)	0,9 (0,5; 1,9) (0,25; 1,9)	–	0,3885

Возраст детей на момент включения в исследование составил от 2,0 до 17,5 г.; медиана возраста пациентов в основной группе и группе сравнения – 3.95 (2.0; 17.7) г. и 5.0 (2.0; 17.0) г, соответственно; в группе контроля – 6,78 (2.0; 17.2) г. По возрасту дети всех групп были сопоставимы и достоверно не отличались. Во всех группах преобладали девочки (Таблица 1).

Медиана возраста дебюта заболевания составила 2.5 (0.5; 16.0) и 3.5 (1.0; 14) г. у пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно, и значимо не отличалась ($p = 0,4687$).

У всех детей, включенных в исследование, был ранний ЮИА, длительность болезни составила 0.9 (0.3; 1.9) и 0.9 (0.25; 1.9) г. у пациентов I и II группы, соответственно, и достоверно не отличалась ($p = 0,3885$) (Таблица 1).

Клиническая характеристика пациентов с ранним ЮИА представлена в Таблица 2.

На момент включения в исследование более чем у половины пациентов обеих групп диагностирован олигоартикулярный вариант ЮИА, у одной трети – полиартикулярный, у 14% и 12% I и II группы – энтезитный артрит. У всех пациентов отмечался активный суставной синдром с нарушением функции в суставах, о чем свидетельствуют число болезненных, припухших суставов, суставов с активным артритом и нарушением функции.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов с ранним ЮИА

<i>Показатель Median (25%; 75%) (min–max)</i>	<i>Основная группа (I). Этанерцепт, n = 50</i>	<i>Группа сравнения (II). Метотрексат, n = 50</i>	<i>p</i>
Олигоартикулярный ЮИА	29 (58%)	16 (56%)	
Полиартикулярный ЮИА	14 (28%)	28 (32%)	
Энтезитный ЮИА	7 (14%)	6 (12%)	
Число болезненных суставов	3,5 (2,0; 6,0) (0; 40)	4,0 (2,0; 5,0) (1; 18)	0,0188
Число припухших суставов	4,0 (2,0; 6,0) (1,0; 38)	4,0 (2,0; 4,0) (1,0; 18)	0,5119
Число суставов с активным артритом	4,0 (2,0; 7,0) (1,0; 40)	4,0 (2,0; 4,0) (1,0; 18)	0,7652
Число суставов с нарушением функции	4,0 (2,0; 7,0) (0,0; 40)	4,0 (2,0; 7,0) (1,0; 18)	0,0591
Длительность утренней скованности (мин.)	30,0 (0,0; 60,0) (0; 360)	45,0 (25; 60,0) (0; 180)	0,2840
Оценка пациентом или его родителями состояния здоровья по ВАШ (баллы)	69,0 (50,0; 87,0) (20; 100)	63,0 (52,0; 80,0) (30; 100)	0,9084
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ (баллы)	58,0 (45,0; 79,0) (25; 100)	60,0 (46,0; 80,0) (23; 100)	0,6678
Функциональная способность по СНАQ (баллы)	1,0 (0,5; 1,75) (0,1; 3,0)	1,0 (0,3; 1,5) (0,0; 3,0)	0,9084
СОЭ (мм/ч, норма до 20 мм/ч)	20,5 (10,0; 33,0) (2,0; 90,0)	15,0 (8,0; 26,0) (2,0; 70,0)	0,8772
СРБ (мг/л, норма до 5 мг/л)	4,8 (1,0; 19,77) (0; 162,4)	6,4 (1,3; 11,0) (0; 56,0)	0,6678

У всех наблюдаемых детей отмечалась утренняя скованность в суставах разной длительности. По всем клиническим показателям активности болезни пациенты обеих групп достоверно не отличались (Таблица 2).

Клиническая активность болезни в обеих группах пациентов сопровождалась повышением лабораторных показателей активности (СОЭ и сывороточной концентрации СРБ), которые были сопоставимы в обеих группах и достоверно не отличались (Таблица 2).

По данным специального опросника СНАQ выраженная функциональная недостаточность (индекс СНАQ > 1,6) наблюдалась у 16/50 (32%) и 6/50 (12%), умеренная (индекс СНАQ 0,64–1,6) – у 34/50 (68%) и 44/50 (88%) пациентов I и II группы, соответственно (Таблица 2).

У всех пациентов перед началом терапии отмечались плохое самочувствие и высокая активность заболевания, о чем свидетельствуют показатели субъективной оценки состояния здоровья пациентом или его родителем и активности болезни, по оценке врача по ВАШ (Таблица 2.) Достоверной разницы между обеими группами пациентов не выявлено (Таблица 2)

Таким образом, у всех пациентов с ЮИА без системных проявлений до начала лечения этанерцептом и метотрексатом отмечались активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая активность болезни по мнению пациентов или их родителей и врачей, соответственно.

Характеристика противоревматической терапии, проводившейся пациентам с ранним ЮИА, до начала исследования

До начала настоящего исследования всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (Таблица 3).

Таблица 3 – Противоревматическая терапия, проводившаяся пациентам с ранним ЮИА до начала исследования

<i>Препарат. Доза препарата Median (25%; 75%)</i>	<i>Основная группа (I). Этанерцепт, n = 50</i>	<i>Группа сравнения (II). Метотрексат, n = 50</i>
Внутрисуставные инъекции ГКС*	18 (36%)	21 (42%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	50 (100%)	50 (100%)
Метотрексат (мг/м ² /нед)	13 (26%) 12,5 (7,5; 10)	0
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	9 (18%) 35 (33; 37)	7 (14%) 35 (32; 38)
<i>Примечание: * – ГКС – глюкокортикостероиды</i>		

Внутрисуставные инъекции ГКС с частотой от 1 до 5 инъекций в год проводились 18/50 (36%) и 21/50 (42%) больному I и II групп, соответственно; все дети получали НПВП; 13/50 (26%) пациентов основной группы – метотрексат, 9/50 (18%) – сульфасалазин; 7/50 (14%) детей группы сравнения – сульфасалазин (Таблица 3).

Метотрексат и сульфасалазин были отменены за 2 недели до включения в исследование в связи с недостаточной эффективностью.

Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 1,0 (0; 1.16) и 0,98 (0; 1.25) г. в I и II группах, соответственно.

3.2. Влияние раннего ЮИА на различные составляющие качества жизни детей

На этом этапе исследования была поставлена задача оценить влияние раннего ЮИА на различные составляющие качества жизни детей.

Проведённый анализ показал, что качество жизни пациентов с ранним ЮИА до назначения этанерцепта/метотрексата по всем опросникам было достоверно ниже, чем у здоровых сверстников.

До начала лечения у пациентов с ранним ЮИА отмечалось нарушение функции суставов, что сопровождалось достоверным снижением показателя качества жизни по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale в сравнении со здоровыми сверстниками, который составил в I, II и контрольной группах, соответственно, 56 (43; 71), 40 (30; 60), 87 (78; 96) баллов ($p = 0,001$) – по мнению детей, 46 (34; 68), 45 (35; 60), 84 (68; 93) балла ($p = 0,001$) – по мнению родителей.

Дети испытывали такие чувства, как страх, грусть, злость, многие отметили нарушение сна. Все это отразилось на результатах анализа по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale. Показатель качества жизни в основной группе и группе сравнения был достоверно ниже показателя детей контрольной группы как по детской форме: 60 (33; 80), 45 (40; 70), 85 (80; 90) баллов, соответственно, $p = 0,001$; так и по родительской форме опросника: 46 (34; 68), 45 (35; 60), 93 (87; 96) баллов, соответственно, $p = 0,001$.

По шкале «социальное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale качество жизни пациентов основной группы, по мнению детей практически не страдало, но было достоверно ниже здоровых сверстников и составило 80 (60; 90) и 90 (80; 95) баллов, соответственно, $p = 0,02$) (Рисунок 6). По мнению родите-

лей, социальная адаптация детей страдала больше, балл КЖ также был значительно ниже показателя контрольной группы и составил, соответственно, 67 (60; 80) и 85 (75; 95), $p = 0,02$ (Рисунок 6).

В группе сравнения качество жизни по шкале «социальное функционирование» было ниже, чем в основной и контрольной группе - как по мнению детей, так и их родителей ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$) (Рисунок 6).

Учитывая, что дети часто пропускали детские сады/школы в связи с болезнью или необходимостью посещения врача, баллы КЖ по шкале «ролевое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale у пациентов основной группы и группы сравнения также были достоверно ниже, чем в контрольной группе как по детской (45 (40; 60), 55 (40; 60), 75 (60; 85), соответственно, $p = 0,001$), так и по родительской версии опросника (55 (40; 66), 50 (40; 55), 70 (55; 80), соответственно, $p = 0,001$) (Рисунок 7).

Суммарный балл качества жизни по опроснику PedsQL Generic Core Scale до включения исследование у пациентов с ЮИА в обеих анализируемых группах был достоверно ниже здоровых сверстников и составил 56 (44; 70); 50 (41; 60), 82 (72; 88) – по мнению детей ($p = 0,001$); 55 (40; 63); 42 (39; 54), 76 (68; 84) по мнению родителей ($p = 0,001$) в I, II и контрольной группах, соответственно (Рисунок 8).

До назначения противоревматической терапии у всех пациентов с ЮИА отмечался болевой синдром и выраженная утренняя скованность, о чем свидетельствует низкий балл качества жизни по шкале «боль / утренняя скованность» опросника PedsQL Rheumatology Module в основной группе и группе сравнения, соответственно, по мнению детей – 62 (56; 81) и 45 (40; 56), $p = 0,0002$, по мнению родителей – 60 (37; 75) и 50 (43; 62), $p = 0,089$ (Рисунок 9).

У детей отмечалось значительное ограничение повседневной активности и действий, таких как открывание водопроводных кранов, дверей, использование столовых приборов, ручки и карандаша.

У пациентов основной группы показатель качества жизни по шкале «ежедневные действия» опросника PedsQL Rheumatology Module был достоверно вы-

ше показателя группы сравнения и составил 80 (70; 90) и 45 (40; 60) баллов, ($p = 0,001$) – по мнению детей, 50 (40; 60) и 75 (55; 95) баллов, ($p = 0,001$) – по мнению родителей.

В обеих анализируемых группах препараты для лечения ЮИА применялись парентерально: метотрексат – внутримышечно/подкожно 1 раз в неделю, этанерцепт – подкожно 1-2 раза в неделю. До включения в исследование дети испытывали страх перед обследованием, визитом к врачу, беспокойство, связанное с взятием анализов и проведением инъекций, что негативно повлияло на показатель качества жизни по шкале «лечение» по опроснику PedsQL Rheumatology Module, который составил в I и II группах, соответственно, 65 (50; 78) и 50 (42; 67) баллов ($p = 0,150$) – по мнению детей, 57 (40; 65) и 50 (40; 60) баллов ($p = 0,153$) – по мнению родителей.

Перед включением в исследование дети и их родители беспокоились о том, будет ли препарат, который им назначается, эффективным, а также о возможных побочных явлениях терапии, что сопровождалось низкими баллами качества жизни по шкале «беспокойство» опросника PedsQL Rheumatology Module.

В основной группе балл по анализируемой шкале составил 60 (33; 91) и 58 (41; 75), $p = 0,278$, в группе сравнения – 50 (40; 63) и 50 (35; 60), $p = 0,314$ по мнению детей и родителей, соответственно.

До начала терапии в обеих группах детей с ЮИА отмечались трудности в общении, балл качества жизни по соответствующей шкале опросника PedsQL Rheumatology Module в основной группе составил 55 (33; 70) и 66 (50; 83), $p = 0,207$, в группе сравнения – 45 (41; 50) и 58 (40; 70), $p = 0,129$, по мнению детей и родителей, соответственно.

Анализ качества жизни пациентов с ЮИА по опроснику HUI3 показал его снижение по всем атрибутам – «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности», «боль» кроме атрибутов «зрение», «слух» и «речь». Это связано с тем, что ЮИА не влияет на параметры «слух» и «речь», но при этом некоторые варианты болезни ассоциируются с поражением глаз –

увеитом, который может приводить к снижению остроты зрения и слепоте. В наше исследование таких больных не включали.

Резюме

Результаты этого этапа исследования позволили сделать следующее заключение:

– качество жизни детей, больных ювенильным идиопатическим артритом, достоверно ниже, чем здоровых сверстников по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3, в которых отражены боль, скованность, значительное ограничение физической, социальной и ролевой активности, трудности в общении, эмоциональная нестабильность, беспокойство в отношении боли, возникающей при парентеральном введении лекарственных препаратов, развития возможных осложнений, эффективности терапии.

3.3. Сравнительная оценка влияния генно-инженерного биологического препарата этанерцепта и классического иммунодепрессанта метотрексата на показатели активности раннего ЮИА

3.3.1. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на клинические показатели активности раннего ЮИА

Динамика активности болезни, по мнению врача, и состояния здоровья ребенка, по мнению пациента/родителя по визуальной аналоговой шкале и функциональной недостаточности по опроснику CHAQ у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом представлена в Таблице 4.

До начала лечения показатель активности болезни у пациентов с ЮИА по мнению врача по ВАШ был значительно повышен и составил 58 (45; 79) и 60 (46; 80) баллов в основной и группе сравнения, соответственно (Таблица 4).

Через 1 мес. состояние пациентов обеих групп значительно улучшилось, о чем свидетельствует достоверное снижение активности болезни по ВАШ, по мнению врача (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика активности болезни, по мнению врача, состояния здоровья ребенка, по мнению родителя/пациента, по ВАШ и функциональной недостаточности по опроснику СНАQ у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом

Показатель Me (25; 75) (min– max)	До терапии	Через 1 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Основная группа (I) Этанерцепт (n = 50)				
Активность болезни по ВАШ (оценка врача), баллы	58 (45; 79) (25;100) #p = 0,9084	25 (10; 35) (0; 76) *p = 0,001 #p = 0,001	4 (0; 8) (0; 39) *p = 0,001 #p = 0,002	0 (0; 5) (0; 28) *p = 0,001 #p = 0,002
Состояние здоровья по ВАШ (оценка родителя/пациента), баллы	69 (50; 87) (20;100) #p = 0,667	25 (10; 41) (0; 95) *p = 0,001 #p = 0,001	3 (0; 10) (3; 50) *p = 0,001 #p = 0,001	3.5 (0; 7) (0; 35) *p = 0,001 #p = 0,001
СНАQ, баллы	1 (0,5; 1,75) (0; 3) #p = 0,908	0,19 (0; 0,5) (0; 2.75) *p = 0,001 #p = 0,001	0 (0; 0) (0; 1) *p = 0,001 #p = 0,001	0 (0; 0) (0; 0.25) *p = 0,0001 #p = 0,001
Группа сравнения (II) Метотрексат (n = 50)				
Активность болезни по ВАШ (оценка врача), баллы	60 (46; 80) (23; 100)	43 (12; 65) (45; 100) *p = 0,01	23 (12; 35) (0; 67) *p = 0,001	10 (2; 12) (0; 56) *p = 0,001
Состояние здоровья по ВАШ (оценка родителя/пациента), баллы	63 (52; 80) (30; 100)	54 (23; 68) (30; 100) *p = 0,01	32 (14; 50) (0; 78) *p = 0,001	18 (7; 23) (0; 67) *p = 0,001
СНАQ, баллы	1 (0,3; 1,5) (0; 3)	0,72 (0,13; 1,3) (0.3) *p = 0,088	0.3 (0; 1) (0; 3) *p = 0,001	0 (0; 25) (0; 1.7) *p = 0,0001
<i>Примечание:</i> ВАШ – визуальная аналоговая шкала (минимальное возможное значение – 0, максимальное – 100 баллов); *– статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением внутри групп; # – статистически значимые различия значений показателей между I группой и II группой				

У пациентов, получавших этанерцепт, положительная динамика была более выражена, активность болезни по ВАШ достоверно ниже, чем у детей, лечившихся метотрексатом, и составила 25 (10; 35) и 43 (12; 65) балла, соответственно ($p = 0,001$). Через 6 и 12 мес. положительная динамика сохранялась, активность заболевания по ВАШ врача продолжала снижаться в обеих группах, однако весь период наблюдения у пациентов основной группы балл ВАШ врача был достоверно ниже, чем в группе сравнения и составил, соответственно, 4 (0; 8) и 23 (12; 35) ($p = 0,001$) – через 6 мес.; 0 (0; 5) и 10 (2; 12) ($p = 0,002$) – через 12 мес. (Таблица 4).

Анализ состояния здоровья детей по ВАШ по мнению родителя/пациента до начала лечения показал, что в обеих группах родители его оценивали, как плохое, балл ВАШ родителя/пациента составил 69 (50; 87) и 63 (52; 80) в I, II группах, соответственно ($p = 0,919$). Достоверной разницы между двумя группами не выявлено.

Через 1 мес. состояние здоровья детей по мнению родителей пациентов обеих групп значительно улучшилось, о чем свидетельствует достоверное снижение балла ВАШ родителя/пациента с 69 (50; 87) до 25 (10; 41), ($p = 0,001$) и с 63 (52; 80) до 54 (23; 68), ($p = 0,01$) в основной и группе сравнения, соответственно. Несмотря на положительную динамику в обеих группах, показатель состояния здоровья детей, лечившихся этанерцептом, по ВАШ родителя/пациента, был достоверно лучше, чем пациентов, получавших метотрексат, и составил 25 (10; 41) и 54 (23; 68) балла, соответственно, $p = 0,001$.

По данным специального опросника СНАQ выраженная функциональная недостаточность до начала лечения (индекс СНАQ > 1,6 баллов) наблюдалась у 16/50 (32%) и 6/50 (12%), умеренная (индекс СНАQ 0,64–1,6 баллов) – у 34/50 (68%) и 44/50 (88%) пациентов; индекс функциональной недостаточности составил 1,0 (0,5; 1,75) и 1,0 (0,3; 1,5) балл, ($p = 0,908$) в основной и группе сравнения, соответственно. Достоверной разницы между группами не выявлено (Таблица 2).

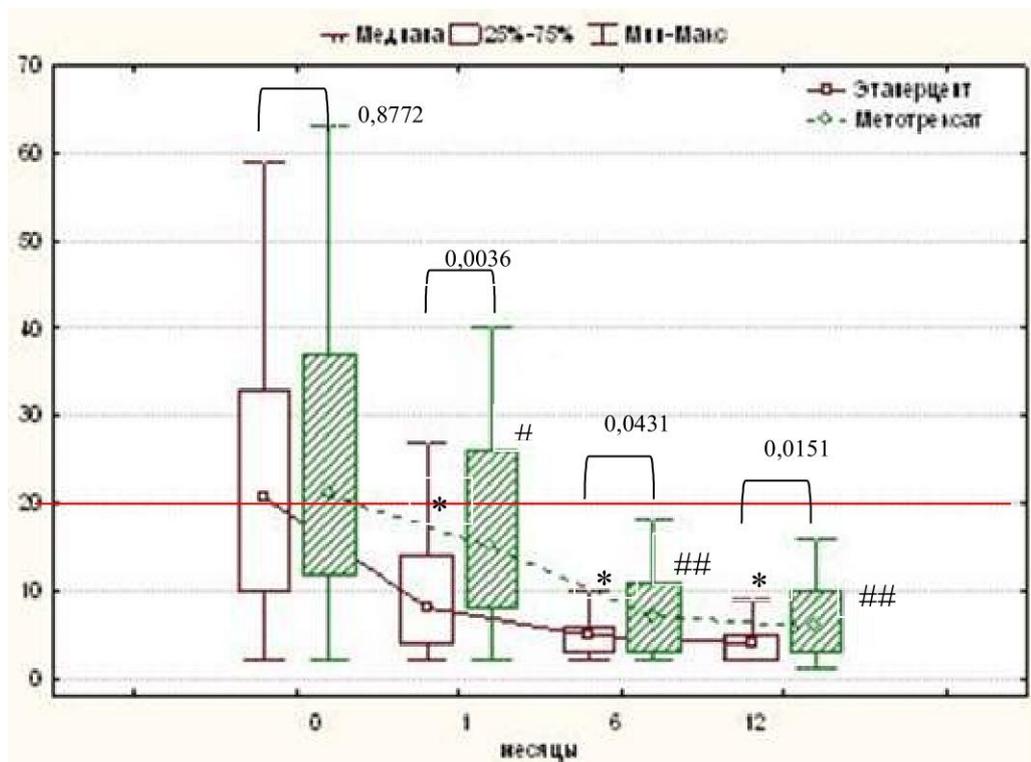
Через 1 мес. у пациентов, получавших этанерцепт, функциональная активность повысилась, показатель индекса СНАQ достоверно снизился с 1 (0,5; 1,75) до 0,19 (0; 0,5) баллов, $p = 0,001$.

Во группе метотрексата наблюдалась лишь тенденция к снижению индекса СНАQ с 1,0 (0,3; 1,5) до 0,72 (0,13; 1,3) баллов, $p = 0,088$; и он был достоверно выше, чем в основной группе ($p = 0,001$).

Через 6 и 12 мес. функциональная активность полностью восстановилась, соответственно, у 87% и 93% пациентов основной группы и у 57,5% и 73,5% группы сравнения. Индекс СНАQ составил 0 (0; 0); 0 (0; 0) баллов, $p = 0,0001$ в группе этанерцепта; 0,3 (0; 1); 0 (0; 25), баллов, $p = 0,0001$ – в группе метотрексата через 6 и 12 мес., соответственно (Таблица 4).

3.3.2. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на лабораторные показатели активности у пациентов с ранним ЮИА

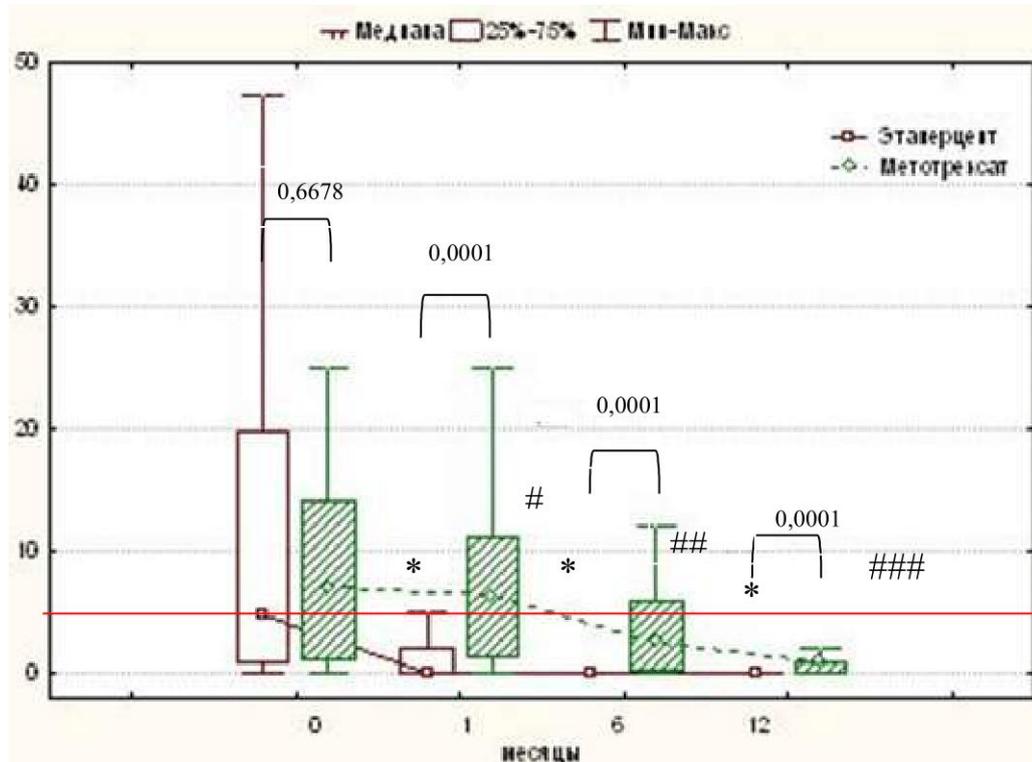
Динамика лабораторных показателей активности у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом представлена на Рисунках 1, 2. До начала лечения клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 31/50 (62%) и 28/50 (56%), сывороточной концентрации СРБ – у 26/50 (52%) и 31/50 (62%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Показатели СОЭ и концентрации СРБ в сыворотке крови были сопоставимы у пациентов обеих групп ($p = 0,8772$ и $p = 0,6678$) (Таблица 2). Динамика лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ) у пациентов, получавших этанерцепт и метотрексат, была не равнозначна.



Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа (I) различие показателей по сравнению с исходным значением внутри группы		0,0001 *	0,0001 *	0,0001 *
Группа сравнения (II) различие показателей по сравнению с исходным значением внутри группы		0,1599 #	0,001 ###	0,0001 ###
Основная группа с группой сравнения	0,8772	0,0036	0,0431	0,0151

Рисунок 1 – Динамика показателя СОЭ у пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Через 1 мес. в группе этанерцепта медиана показателя СОЭ статистически достоверно снизилась по сравнению с фоновым значением с 20 (10; 33) до 7 (4; 14) мм/час, $p = 0,0001$; в группе метотрексата наблюдалась лишь положительная тенденция: медиана показателя СОЭ снизилась с 21 (12; 37) до 15 (8,26) мм/час, $p = 0,1599$ и была достоверно выше, чем в основной группе ($p = 0,0015$) (Рисунок 1).



Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа (I) различие показателей по сравнению с исходным значением внутри группы		0,0001 *	0,0001 *	0,0001 *
Группа сравнения (II) различие показателей по сравнению с исходным значением внутри группы		0,1633#	0,0061 ##	0,0001 ###
Основная группа с группой сравнения	0,6678	0,0001	0,0001	0,0001

Рисунок 2 – Динамика показателя сывороточной концентрации СРБ у пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Медиана показателя сывороточной концентрации СРБ также статистически значимо снизилась по сравнению с исходным значением в основной группе с 4,8 (1; 19) до 0,5 (0; 5) мг/л, $p = 0,0001$, была достоверно ниже, чем в группе сравнения и составила, соответственно, 0,5 (0; 5) и 6,4 (1,3; 11) мг/л, $p = 0,0001$ (Рисунок 2).

Через 1 мес. уровень СРБ сыворотки крови соответствовал референсным значениям у 37/49 (75%) и 19/50 (38%) пациентов, получавших этанерцепт и метотрексат, соответственно (Рисунок 2).

Через 6 мес. медианы показателей СОЭ (5 (3; 6) и 7 (3; 11) мм/час, $p = 0,0001$) и концентрации СРБ в сыворотке крови (0 (0; 0) и 2,6 (0,4; 6) мг/л $p = 0,0001$) соответствовали нормальным значениям в обеих группах, соответственно (Рисунки 1, 2).

Через 12 мес. умеренное повышение СОЭ сохранялось у 1/46 (2,1%) и 1/34 (2,9%) больного, лечившегося этанерцептом и метотрексатом, соответственно; сывороточная концентрация СРБ была повышена у 2/34 (5,8%) пациентов группы сравнения (Рисунки 1, 2) [30, 32, 33].

3.3.3. Эффективность терапии этанерцептом/метотрексатом по индексу JADAS71 у пациентов с ранним ЮИА

Эффективность терапии этанерцептом/метотрексатом по индексу JADAS71 у пациентов с ранним ЮИА представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Эффективность этанерцепта/метотрексата по индексу JADAS71 у пациентов с ранним ЮИА

Показатель/группы Ме (25; 75) (min–max)	Фон	Через 1 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Основная группа (I) Этанерцепт, n = 50				
JADAS71	18 (13; 23) (8,5; 59)	7,3 (5,7; 13,7) (0; 51)	0,5 (0; 1,7) (0; 32)	0 (0; 0,8) (0; 17)
*		0,0001	0,0001	0,0001
Группа сравнения (II) Метотрексат, n = 50				
JADAS71	18 (25; 21) (8,8; 26)	17 (14; 20) (7; 36)	3,5 (1,1; 10) (0; 22)	1,2 (0; 3,5) (0; 18)
*		0,0041	0,0001	0,0001
#	0,8718	0,0001	0,0001	0,0184
Примечание: * – статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением внутри групп; # – статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением между основной группой и группой сравнения				

До начала лечения активность болезни по индексу JADAS71 в сравниваемых группах достоверно не отличалась и составила 18 (13; 23) и 18 (25; 21) баллов, соответственно; $p = 0,8718$ (Таблица 5).

Через 1 мес. в основной группе индекс JADAS71 значительно снизился в 2 раза с 18 (13; 23) до 7,3 (5,7; 13,7) баллов, $p = 0,0001$. В группе сравнения динамика была незначительной, индекс JADAS71 снизился с 18 (25; 21) до 17 (14; 20) баллов, $p = 0,0041$, и был достоверно выше, чем в основной группе ($p = 0,0001$) (Таблица 5).

Значимое снижение индекса JADAS71 у пациентов, получавших метотрексат, с 18 (25; 21) до 3,5 (1,1; 10) баллов ($p = 0,0001$) зарегистрировано лишь через 6 мес. наблюдения.

Через 6 и 12 мес. активность ЮИА по индексу JADAS71 у пациентов, получавших этанерцепт, была по-прежнему достоверно ниже, чем у пациентов, лечившихся метотрексатом, и составила, соответственно, 0,5 (0; 1,7) и 3,5 (1,1; 10) балла – через 6 мес.; 0 (0; 0,8) и 1,2 (0; 3,5) балла – через 12 мес. ($p = 0,0001$; $p = 0,0001$) (Таблица 5).

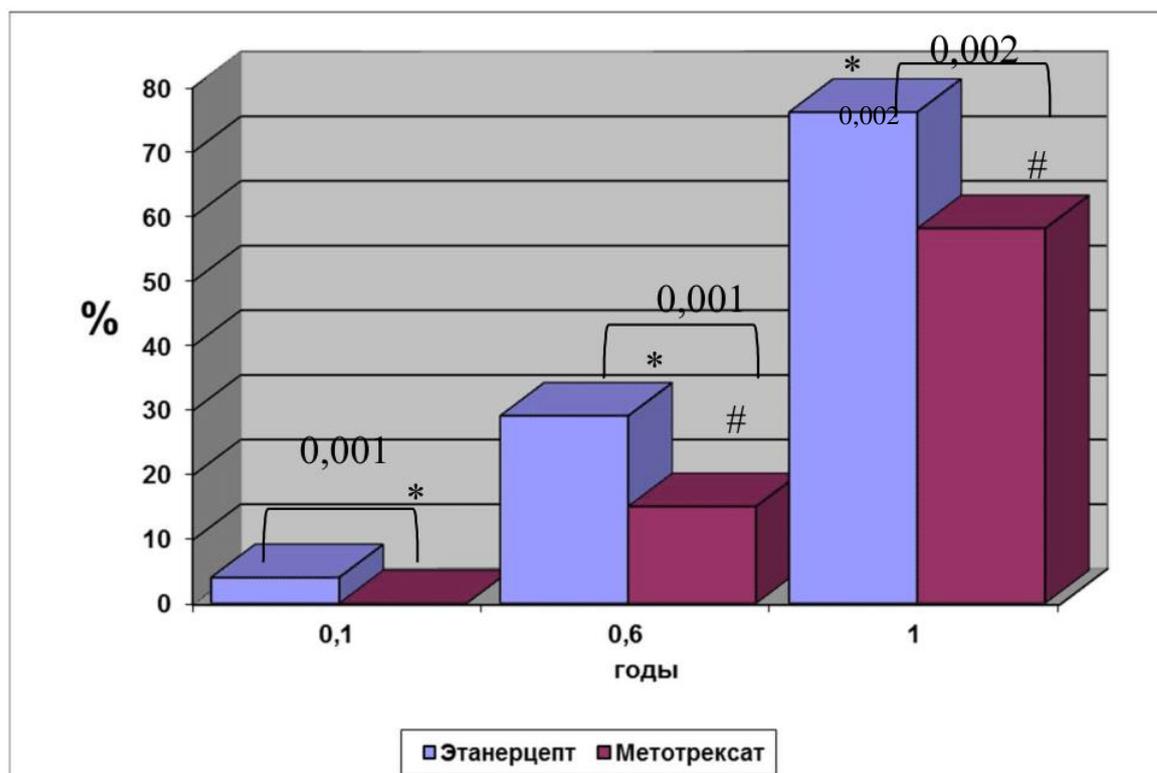
3.3.4. Эффективность терапии этанерцептом/метотрексатом по критериям С.Wallace у пациентов с ранним ЮИА

Эффективность терапии этанерцептом/метотрексатом по критериям С.Wallace у пациентов с ранним ЮИА представлена на Рисунке 3.

Сроки и частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значительно отличались в течение первых 6 мес. наблюдения.

Этанерцепт в сравнении с метотрексатом индуцировал развитие ремиссии ЮИА в достоверно более короткие сроки.

Через 1 мес. после начала лечения стадия неактивной болезни зарегистрирована у 4% и 0 % пациентов, через 6 мес. – у 29% и 15%, ремиссия – через 12 мес. – у 76 % и 58% пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (Рисунок 3).



Примечание: * – статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением внутри групп, $p = 0,0001$; # – статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением между основной группой и группой сравнения $p = 0,0001$

Рисунок 3 – Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Резюме

Результаты этого этапа исследования позволили сделать следующий вывод: этанерцепт в сравнении с метотрексатом обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом у пациентов с ранним ЮИА: клинические и лабораторные показатели активности, активность болезни по ВАШ врача и индексу JADAS71 достоверно снизились, функциональная способность по опроснику CHAQ повысилась, а состояние здоровья пациентов по ВАШ пациента/родителя улучшилось через 1 и 6 месяцев; стадия неактивной болезни/ремиссия через 6/12 месяцев зарегистрирована у 29%/76% и 15%/58% пациентов в условиях терапии этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

3.4. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на показатели качества жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику PedsQL Generic Core Scale

3.4.1. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale

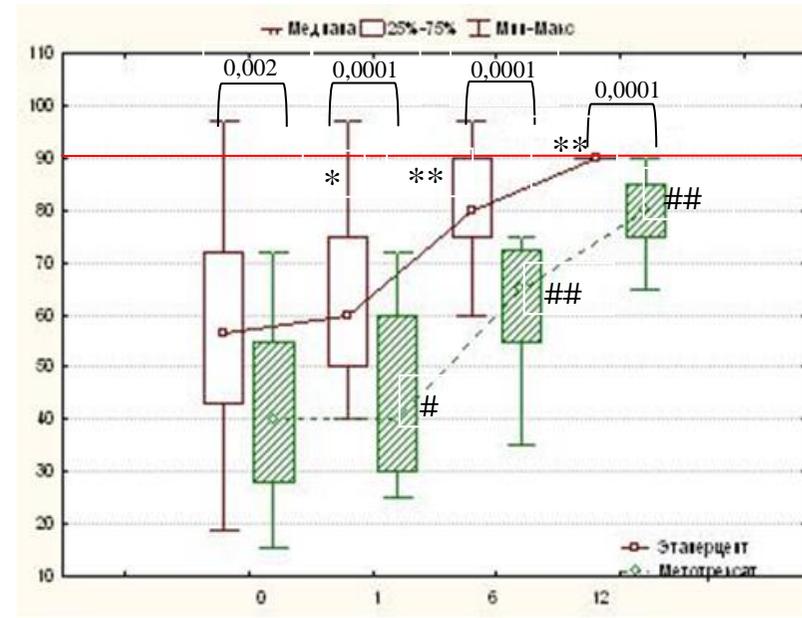
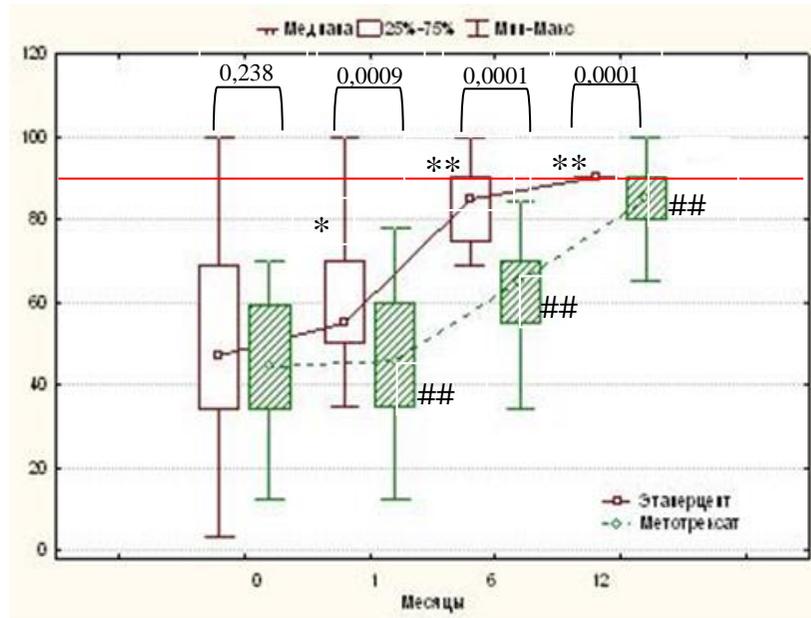
Динамика КЖ по шкале «физическое функционирование» представлена на Рисунке 4.

Шкала состоит из 8 вопросов, которые оценивают подвижность, ходьбу, бег, болевой синдром.

Через 1 мес. в основной группе показатель физического функционирования пациентов по детской форме опросника достоверно повысился с 56 (43; 71) до 60 (50; 75) баллов, $p = 0,001$, по родительской форме – с 46 (34; 68) до 55 (50; 70) баллов, $p = 0,001$; через 6 и 12 мес. – до 82 (80; 90), $p = 0,0001$ и 90 (85; 90) баллов, $p = 0,0001$ – по детской версии, до 85 (75; 90), $p = 0,0001$ и 90 (85; 90) баллов, $p = 0,0001$ – по родительской, соответственно (Рисунок 4).

В группе сравнения через 1 мес. показатель качества жизни по шкале «физическое функционирование» также достоверно повысился с 40 (30; 60) до 55 (35; 71) баллов – по детской версии ($p = 0,0022$); с 45 (35; 60) до 59 (43; 70) баллов – по родительской ($p = 0,0001$), но балл был достоверно ниже показателя основной группы, как по мнению детей ($p = 0,001$), так и их родителей ($p = 0,0001$) (Рисунок 4).

Через 6 мес. показатель КЖ по шкале «физическое функционирование» у пациентов, лечившихся метотрексатом, продолжил нарастать и по детской версии (с 40 (30; 60) до 65 (55; 72) баллов, $p = 0,001$), и по взрослой (с 45 (35; 60) до 65 (55; 70) баллов, $p = 0,001$). Однако по-прежнему был достоверно ниже показателя основной группы и по мнению детей (82 (80; 90) и 65 (55; 72) баллов в I, II группах, соответственно, $p = 0,001$), и по мнению родителей (85 (75; 90) и 65 (55; 70) баллов в I, II группах, соответственно, $p = 0,001$) (Рисунок 4).



—□— Физическое функционирование – родители основная группа	—□— Физическое функционирование – дети основная группа
—▨— Физическое функционирование – родители группа сравнения	—▨— Физическое функционирование – дети группа сравнения
— Медиана контрольной группы	

Сравнение	Фон	1 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная группа родители/дети		0,0001*/0,001*	0,0001**/0,0001**	0,001**/0,0001**
Группа сравнения родители/дети		0,0001#/0,0022##	0,001##/0,001#	0,021##/0,001##
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,238/0,002	0,0009/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001
Основная группа с контрольной группой родители/дети	0,001/0,001	0,001/0,001	0,001/0,001	0,1166/0,9438
Группа сравнения с контрольной группой родители/дети	0,001/0,001	0,001/0,001	0,001/0,001	0,001/0,001

Рисунок 4 – Динамика качества жизни по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Через 12 мес. в группе метотрексата показатель качества жизни по шкале «физическое функционирование» по детским формам опросника повысился с 40 (30; 60) до 80 (75; 90) баллов ($p = 0,001$), по родительским – с 45 (35; 60) до 85 (80; 90) баллов, $p = 0,001$, но по-прежнему был значимо ниже показателя основной группы (90 (85; 90) баллов, $p = 0,0001$) и по мнению детей; и по мнению родителей (90 (85; 90) баллов, $p = 0,0001$) (Рисунок 4).

До начала лечения у пациентов основной группы и группы сравнения балл КЖ по шкале «физическое функционирование» был достоверно ниже аналогичного показателя детей контрольной группы (здоровых сверстников), как по детской форме опросника (56 (43; 71), 40 (30; 60), 87 (78; 96), соответственно, $p = 0,001$), так и по родительской (46 (34; 68), 45 (35; 60) и 84 (68; 93), соответственно, $p = 0,001$) (Рисунок 4).

Через 1 мес. терапии этанерцептом и метотрексатом балл КЖ повысился, но еще значимо отличался от показателя контрольной группы и составил, соответственно, 60 (50; 75), 55 (35; 71), 93 (87; 96), $p = 0,001$ – по детской, 55 (50; 70), 59 (43; 70), 93 (87; 96), $p = 0,001$ – по родительской форме опросника, соответственно (Рисунок 4).

Через 6 мес. в основной группе и группе сравнения балл КЖ повысился, но был статистически достоверно ниже в сравнении с контрольной группой и составил, соответственно, 82 (80; 90), 65 (55; 72), 93 (87; 96) ($p = 0,001$) – по мнению детей; 85 (75; 90), 65 (55; 70), 93 (87; 96) ($p = 0,001$) – по мнению родителей (Рисунок 4).

Через 12 мес. балл КЖ по шкале «физическое функционирование» в основной группе уже достоверно не отличался от показателя здоровых сверстников и составил, соответственно, 90 (85; 90) и 93 (87; 96), $p = 0,1166$ – по детской; 90 (85; 90) и 93 (87; 96), $p = 0,9438$ – по взрослой версии опросника (Рисунок 4).

В группе сравнения через 12 мес. показатель КЖ по шкале «физическое функционирование» не достиг уровня детей контрольной группы и составил, соответственно, 80 (75; 90) и 93 (87; 96) балла – по мнению детей ($p = 0,001$); 85 (80; 90) и 93 (87; 96) балла – по мнению родителей ($p = 0,001$) (Рисунок 4).

Таким образом, назначение этанерцепта и метотрексата на ранних стадиях заболевания обеспечило достоверное повышение качества жизни пациентов с ЮИА по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale уже через месяц терапии, однако в условиях лечения ингибитором ФНО в сравнении с метотрексатом показатель качества жизни был достоверно выше в течение всего периода наблюдения достиг уровня здоровых сверстников через 12 мес. лечения и по мнению детей, и их родителей.

3.4.2. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale

Динамика КЖ по шкале «эмоциональное функционирование» представлена на Рисунке 5.

Шкала состоит из 5 вопросов, с помощью которых оценивается сон, беспокойство, настроение, чувство страха, грусти.

Через 1 мес. в основной группе показатель КЖ по шкале «эмоциональное функционирование» по детской форме опросника достоверно повысился с 60 (35; 80) до 60 (45; 80) баллов, $p = 0,002$; по родительской форме – с 52 (40; 60) до 55 (50; 60) баллов, $p = 0,001$; через 6 и 12 мес. по детской версии – до 80 (75; 85), $p = 0,001$ и 85 (80; 90) баллов, соответственно ($p = 0,001$); по родительской – до 77 (75; 80) и 85 (85; 90) баллов, соответственно ($p = 0,001$) (Рисунок 5).

В группе сравнения через 1 мес. показатель качества жизни по шкале «эмоциональное функционирование» по детской версии статистически значимо повысился с 45 (40; 70) до 65 (45; 75) баллов, $p = 0,001$, по родительской – с 50 (45; 60) до 55 (50; 70) баллов, $p = 0,001$, однако был достоверно ниже показателя основной группы и по детской форме опросника (60 (45; 80) и 65 (45; 75) баллов в I и II группах, соответственно, $p = 0,0195$), и по родительской (55 (50; 70) и 55 (50; 60), соответственно, $p = 0,0122$) (Рисунок 5).

Через 6 мес. балл КЖ по шкале «эмоциональное функционирование» у пациентов, лечившихся метотрексатом, повысился до 67 (50; 72), $p = 0,001$ по детской версии опросника и до 55 (55; 70), $p = 0,001$ по взрослой, но был по-

прежнему достоверно ниже в сравнении с основной группой и по мнению детей (80 (70; 85) и 67 (50; 72) в I и II группах, соответственно, $p = 0,001$) и по мнению родителей (77 (75; 80) и 55 (55; 70) в I и II группах, соответственно, $p = 0,001$) (Рисунок 5).

Через 12 мес. в группе метотрексата показатель качества жизни по шкале «эмоциональное функционирование» по детским формам опросника повысился с 45 (40; 70) до 75 (75; 90) баллов ($p = 0,002$); по родительским – с 50 (45; 60) до 75 (75; 85) баллов ($p = 0,001$), но не достиг уровня основной группы и по мнению детей (85 (80; 90), $p = 0,029$); и по мнению родителей (85 (80; 90), $p = 0,0001$) (Рисунок 5).

До начала лечения у пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, показатель КЖ по шкале «эмоциональное функционирование» был достоверно ниже детей контрольной группы (здоровых сверстников) и составил, соответственно, 60 (35; 80), 45 (40; 70), 85 (80; 90) баллов – по детской форме опросника ($p = 0,001$); 52 (40; 60), 50 (45; 60), 85 (80; 90) баллов – по родительской ($p = 0,001$) (Рисунок 5).

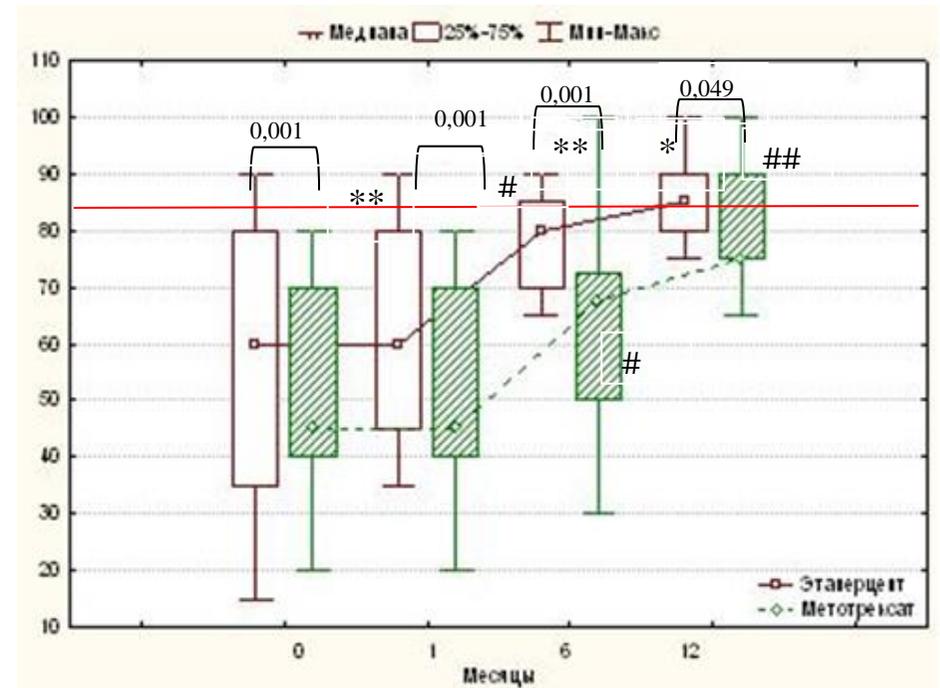
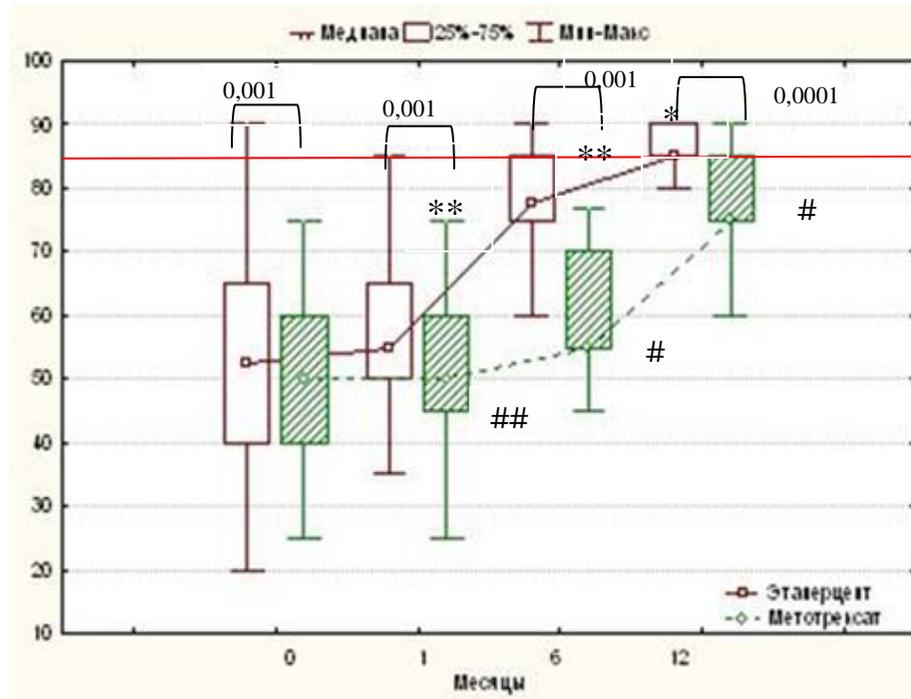
Через 1 мес. терапии этанерцептом и метотрексатом балл КЖ повысился, но еще значимо отличался от контрольной группы и составил, соответственно, 60 (45; 80), 65 (45; 75), 85 (80; 90) – по мнению детей ($p = 0,001$); 55 (50; 60), 55 (50; 70), 85 (80; 90) – по мнению родителей ($p = 0,001$) (Рисунок 5).

Через 6 мес. и в основной группе, и в группе сравнения балл КЖ продолжал повышаться, но не достиг уровня здоровых сверстников и составил, соответственно, 80 (75; 85), 67 (50; 72), 85 (80; 90) – по детской форме опросника ($p = 0,001$); 77 (75; 80), 55 (55; 70), 85 (80; 90) – по родительской ($p = 0,001$) (Рисунок 5).

Через 12 мес. в основной группе балл КЖ по шкале «эмоциональное функционирование» уже не отличался от показателя здоровых сверстников как по детской, так и по родительской версиям и составил 85 (80; 90); 85 (80; 90), $p = 0,8896$ и 85 (85; 90); 85 (80; 90), соответственно, $p = 0,7841$ (Рисунок 5).

В группе сравнения через 12 мес. показатель КЖ был по-прежнему статистически достоверно ниже в сравнении с контрольной группой как по мнению детей (75 (75; 90) и 85 (80; 90) баллов, соответственно, $p = 0,05$) так и их родителей (75 (75; 85) и 85 (80; 90) баллов, соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунок 5).

Таким образом, назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях заболевания обеспечило достоверное повышение качества жизни пациентов с ЮИА по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale уже через месяц терапии, однако в условиях лечения ингибитором ФНО в сравнении с метотрексатом показатель качества жизни был достоверно выше в течение всего периода наблюдения и достиг уровня здоровых сверстников через 12 мес. лечения и по мнению детей, и их родителей.



— Эмоциональное функционирование – родители основная группа — Эмоциональное функционирование – дети группа основная
 — Эмоциональное функционирование – родители группа сравнения — Эмоциональное функционирование – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,0001**/0,0022**	0,0001**/0,0006**	0,001*/0,001*
Группа сравнения родители/дети		0,0277##/0,001#	0,001#/0,001#	0,001#/0,002##
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,589/0,499	0,012/0,019	0,0001/0,0006	0,0001/0,029
Основная группа с контрольной группой родители/дети	0,001/0,001	0,001/0,001	0,001/0,001	0,7841/0,8896
Группа сравнения с контрольной группой родители/дети	0,001/0,001	0,001/0,001	0,001/0,001	0,0001/0,05

— Медиана контрольной группы

Рисунок 5 – Динамика качества жизни по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedQL Generic Core Scale пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

3.4.3. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «социальное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale

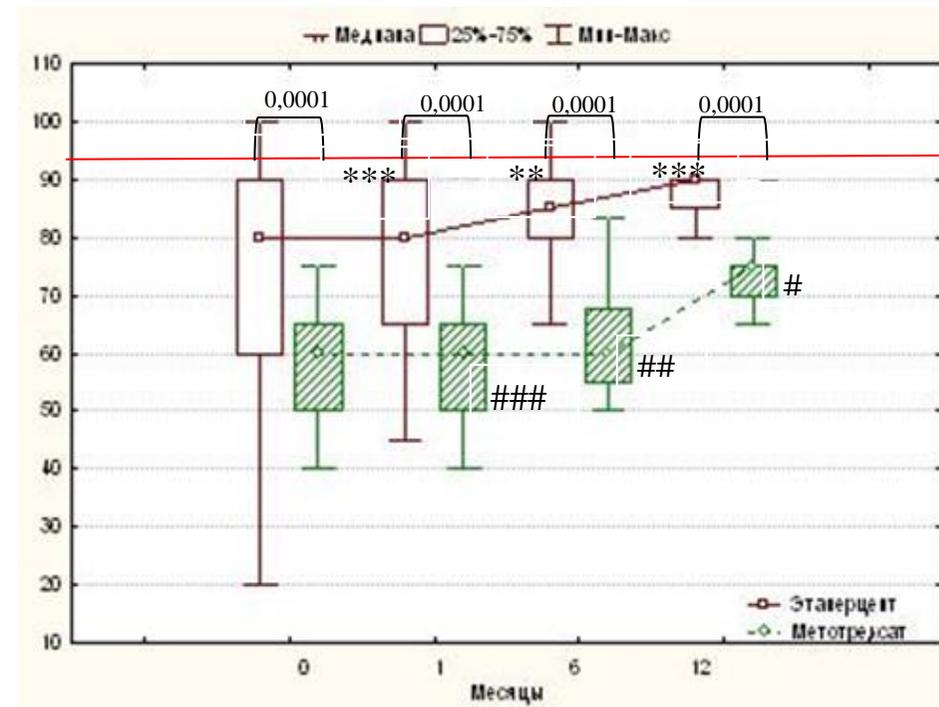
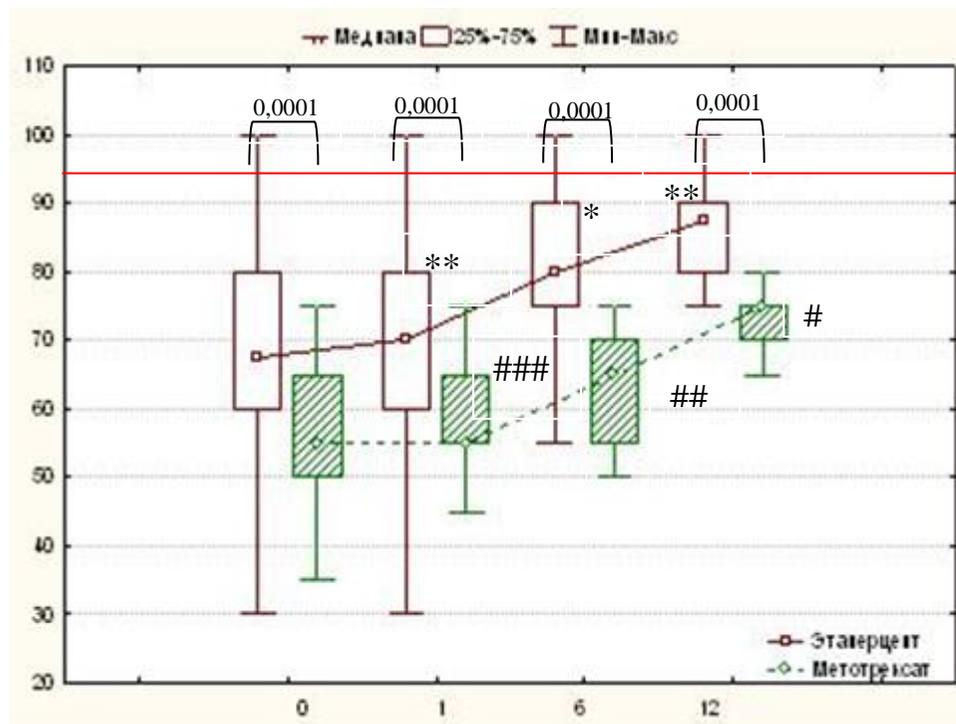
Динамика КЖ по шкале «социальное функционирование» представлена на Рисунке 6. Шкала состоит из 5 вопросов, которые оценивают взаимодействие с другими детьми.

До начала терапии дети и родители по-разному оценивали влияние болезни на социальное функционирование. По мнению родителей, оно было значимо ниже, чем по мнению детей (Рисунок 6).

Через 1 мес. в группе этанерцепта показатель КЖ по шкале «социальное функционирование» по мнению детей практически не изменился и составил, соответственно, 80 (60; 90) и 80 (65; 90) баллов, $p = 0,0678$. По мнению родителей назначение этанерцепта значимо улучшило социальную адаптацию их детей, о чем свидетельствует достоверное повышение балла КЖ с 67 (60; 80) до 70 (60; 80), $p = 0,0004$ (Рисунок 6).

Через 6 и 12 мес. положительная тенденция сохранялась, социальная адаптация на фоне лечения этанерцептом по детской версии несколько улучшилась, и балл КЖ повысился с 80 (60; 90) до 82 (80; 85) – через 6 мес. ($p = 0,2432$) и до 83 (80; 90) – через 12 мес. ($p = 0,1475$). По мнению родителей социальная адаптация детей продолжала значимо улучшаться, показатель КЖ составил 80 (75; 90) и 80 (75; 90) баллов – через 6 и 12 мес., соответственно ($p = 0,001$; $p = 0,0001$) и достоверно не отличался от показателя детей (Рисунок 6).

В группе сравнения через 1 мес. терапии метотрексатом социальная адаптация по мнению детей незначительно улучшилась, и балл КЖ по повысился с 60 (50; 65) до 60 (55; 70), $p = 0,149$; по мнению родителей положительная динамика была достоверной, и показатель КЖ, соответственно, составил 55 (55; 60) и 65 (55; 70) баллов, $p = 0,043$.



▬▬ Социальное функционирование – родители основная группа
 ▬▬ Социальное функционирование – дети основная группа
▬▬ Социальное функционирование – родители группа сравнения
 ▬▬ Социальное функционирование – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,0004**/0,0678***	0,001*/0,2432**	0,0001**/0,1475***
Группа сравнения родители/дети		0,043###/0,149###	0,002##/0,002##	0,001#/0,001#
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,001/0,0002	0,0001/0,001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001
Основная группа с контрольной группой родители/дети	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001
Группа сравнения с контрольной группой родители/дети	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001

— Медиана контрольной группы

Рисунок 6 – Динамика качества жизни по шкале «социальное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом.

При этом балл КЖ, пациентов, получавших метотрексат, был достоверно ниже детей, лечившихся этанерцептом, и составил, соответственно, 60 (55; 70) и 80 (65; 90) – по мнению детей ($p = 0,001$); 65 (55; 70) и 70 (60; 80) – по мнению родителей ($p = 0,0001$) (Рисунок 6).

Через 6 мес. в группе сравнения балл КЖ по шкале «социальное функционирование» достоверно повысился до 60 (55; 67), $p = 0,002$ – по детской версии опросника и до 65 (55; 70), $p = 0,002$ – по взрослой, но был значимо ниже показателя основной группы и по мнению детей (60 (55; 67), 82 (80; 85) баллов, соответственно, $p = 0,0001$), и по мнению родителей (65 (55; 70), 80 (75; 90) баллов, соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунок 6).

Через 12 мес. в группе метотрексата показатель качества жизни по шкале «социальное функционирование» по детским формам опросника повысился с 60 (50; 65) до 75 (70; 75) баллов, $p = 0,001$, по родительским – с 55 (55; 65) до 75 (70; 75) баллов, $p = 0,001$, но не достиг уровня основной группы и по мнению детей (83 (80; 90) балла, $p = 0,0001$), и по мнению родителей 80 (75; 90) баллов, $p = 0,0001$ (Рисунок 6).

До начала лечения у пациентов с ЮИА обеих групп показатель КЖ по шкале «социальное функционирование» был достоверно ниже показателя детей контрольной группы (здоровых сверстников), как по детской форме опросника (80 (60; 90), 60 (50; 65), 95 (90; 95) баллов, соответственно, $p = 0,0001$), так и по родительской (67 (60; 80), 55 (55; 65), 95 (90; 100) баллов, соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунок 6).

Через 1 мес. терапии этанерцептом/метотрексатом балл КЖ повысился, но значимо отличался от контрольной группы и составил 80 (65; 90), 60 (55; 70), 95 (90; 95), соответственно, ($p = 0,0001$) – по мнению детей; 70 (60; 80), 65 (55; 70), 95 (90; 100), соответственно, ($p = 0,0001$) – по мнению родителей (Рисунок 6).

Через 6 и 12 мес. несмотря на положительную динамику показатель КЖ по шкале «социальное функционирование» не достиг уровня здоровых сверстников ни в основной группе, ни в группе сравнения и по мнению детей, больных ЮИА, и их родителей, и составил через 6 мес. 82 (80; 85), 60 (55; 67), 95 (90; 95) баллов

($p = 0,0001$) – по детской форме опросника; 80 (75; 90), 65 (55; 70), 95 (90; 100) баллов ($p = 0,0001$) – по родительской в I, II и контрольной группах, соответственно; через 12 мес., соответственно, 83 (80; 90), 75 (70; 75), 95 (90; 95) баллов – по мнению детей ($p = 0,0001$); 80 (75; 90), 75 (70; 75), 95 (90; 100) баллов – по мнению родителей ($p = 0,0001$) (Рисунок 6).

Таким образом, назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ЮИА обеспечило повышение социального функционирования больных детей; в условиях терапии этанерцептом в сравнении с метотрексатом показатель качества жизни по шкале «социальное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale в течение всего периода наблюдения был достоверно выше, но не достиг уровня здоровых сверстников через 12 мес. в обеих исследуемых группах как, по мнению детей, так и их родителей.

3.4.4. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «ролевое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale

Динамика КЖ по шкале «ролевое функционирование» представлена на Рисунке 7.

С помощью данной шкалы мы оценивали жизнь в школе/детском саду. Шкала состоит из 5 вопросов (оценивается ролевое функционирование в детском коллективе, частота пропусков детского сада/яслей в связи с болезнью или необходимостью посетить врача).

Через 1 мес. в основной группе балл КЖ по шкале «ролевое функционирование» достоверно повысился с 45 (40; 60) до 55 (50; 60), ($p = 0,0002$) – по детской форме опросника; с 55 (40; 66) до 60 (50; 70), ($p = 0,0001$) – по родительской (Рисунок 7). Через 6 и 12 мес. по детской версии, соответственно, с 45 (40; 60) до 75 (65; 80), $p = 0,0001$ и 75 (70; 80), ($p = 0,0001$), по родительской – с 55 (40; 66) до 75 (70; 80), ($p = 0,001$) и 75 (75; 80), ($p = 0,0001$) (Рисунок 7).

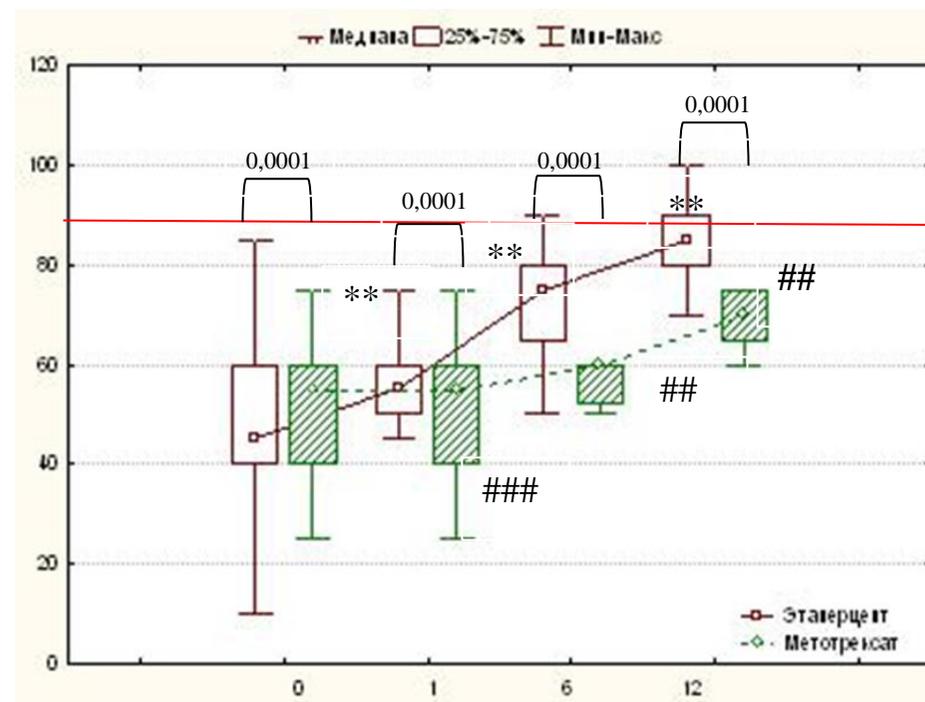
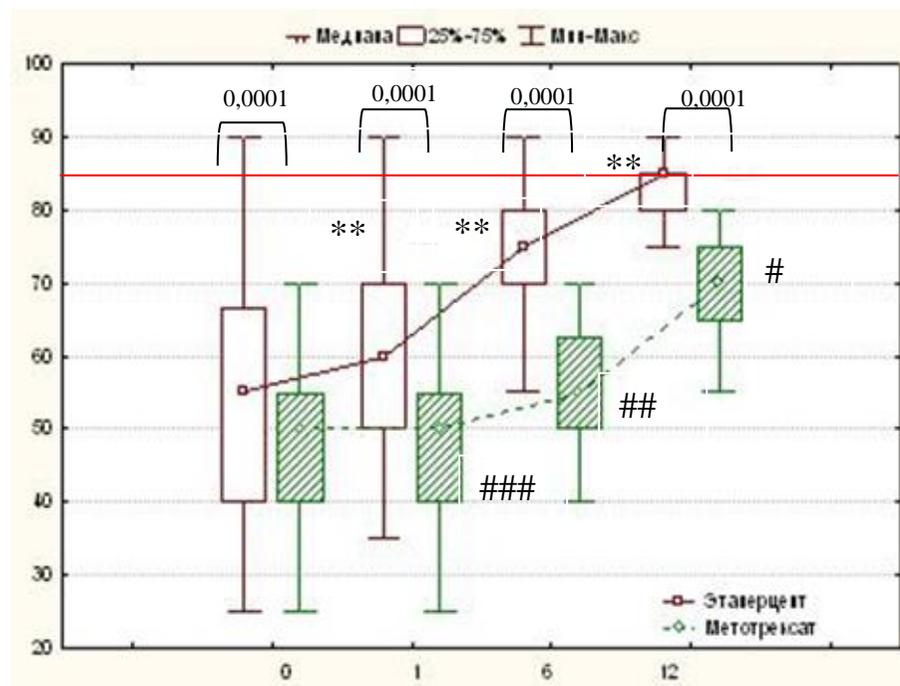
В группе сравнения через 1 мес. балл КЖ по шкале «ролевое функционирование» незначительно повысился с 55 (40; 60) до 54 (40; 65), ($p = 0,068$) по детской версии опросника; с 55 (40; 55) до 55 (45; 65), ($p = 0,108$) – по родительской и

был достоверно ниже показателя основной группы по мнению родителей (55 (45; 65); 60 (50; 70), $p = 0,01$), но не отличался по мнению детей (54 (40; 65); 55 (50; 60), $p = 0,187$) (Рисунок 7).

Через 6 мес. у пациентов, лечившихся метотрексатом, была зарегистрирована достоверная положительная динамика, и показатель КЖ по шкале «ролевое функционирование» повысился до 60 (52; 60) баллов ($p = 0,027$) – по детской версии опросника и до 55 (50; 62) баллов ($p = 0,002$) – по взрослой, однако был значительно ниже показателя основной группы и по мнению детей (60 (52; 60); 75 (65; 80), $p = 0,0001$), и по мнению родителей (55 (50; 62); 75 (70; 80), $p = 0,0001$) (Рисунок 7).

Через 12 мес. в группе метотрексата балл качества жизни по шкале «ролевое функционирование» по детским формам опросника повысился с 55 (40; 60) до 70 (65; 75), $p = 0,002$, по родительским – с 50 (40; 55) до 70 (65; 75), $p = 0,001$, но по-прежнему был значительно ниже показателя основной группы (75 (70; 80), $p = 0,016$) и по мнению детей; (75 (75; 80), $p = 0,001$), и по мнению родителей (Рисунок 7).

До начала лечения у пациентов с ЮИА обеих групп показатель КЖ по шкале «ролевое функционирование» был достоверно ниже здоровых сверстников, как по детской форме опросника (45 (40; 60), 55 (40; 60) 85 (75; 90) баллов, соответственно, $p = 0,0001$), так и по родительской (55 (40; 66), 50 (40; 55), 83 (75; 90) балла, соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунок 7).



▬▬ Ролевое функционирование – родители основная группа
 ▬▬ Ролевое функционирование – дети основная группа
▬▬ Ролевое функционирование – родители группа сравнения
 ▬▬ Ролевое функционирование – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,0001**/0,0002**	0,0001**/0,0001**	0,0001**/0,0001*
Группа сравнения родители/дети		0,108###/0,068###	0,002##/0,027##	0,001#/0,002##
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,256/0,772	0,01/0,187	0,0001/0,0001	0,001/0,016
Основная группа с контрольной группой родители/дети	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,008/0,001
Группа сравнения с контрольной группой родители/дети	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001

— Медиана контрольной группы

Рисунок 7 – Динамика качества жизни по шкале «ролевое функционирование» опросника PedSQL Generic Core Scale пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Через 1 мес. в I, II группах балл КЖ повысился, но был значимо ниже контрольной группы и составил, соответственно, 55 (55; 60), 54 (40; 65), 85 (75; 90) – по детской форме опросника ($p = 0,0001$); 60 (50; 70), 55 (45; 65), 83 (75; 90) – по родительской ($p = 0,0001$) (Рисунок 7).

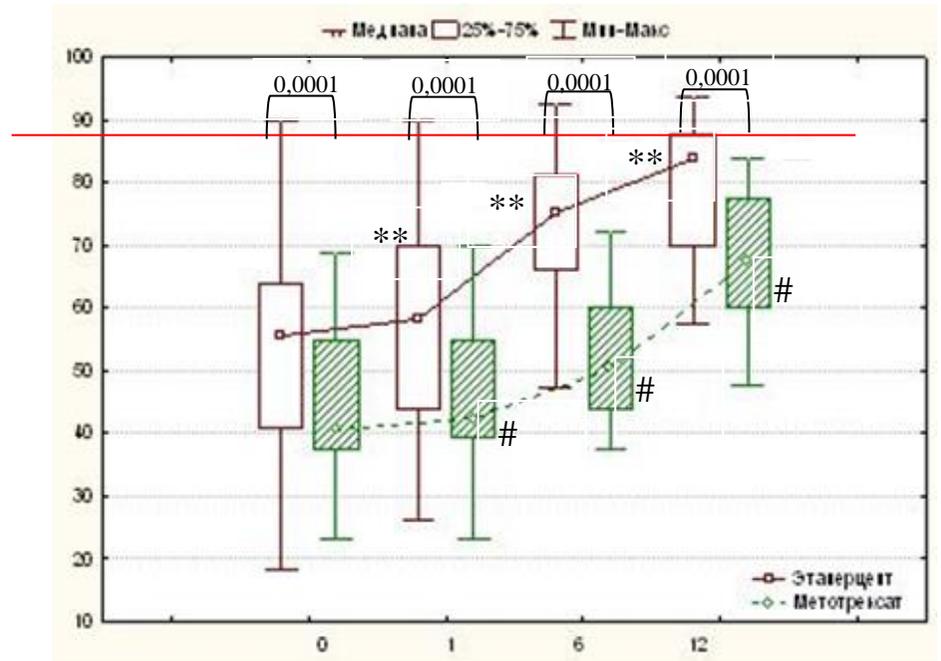
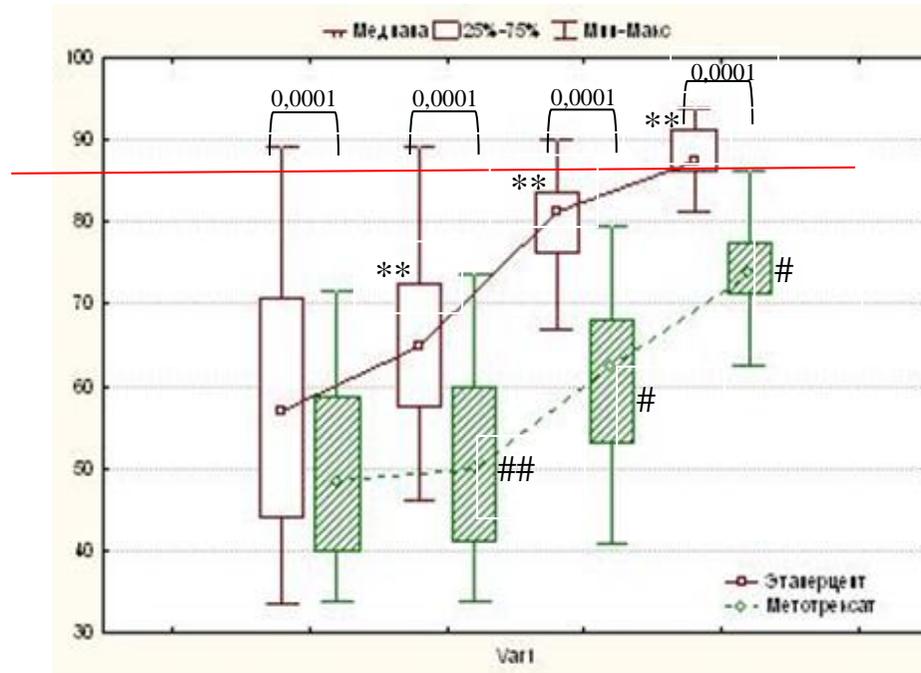
Через 6 мес. в основной группе и группе сравнения балл КЖ по-прежнему достоверно отличался от показателя контрольной группы и составил, соответственно, 75 (65; 80), 60 (52; 60), 85 (75; 90), $p = 0,0001$ – по мнению детей, 75 (70; 80), 55 (50; 62), 83 (75; 90), $p = 0,0001$ – по мнению родителей (Рисунок 7).

Через 12 мес., несмотря на достоверную положительную динамику, балл КЖ по шкале «ролевое функционирование» у пациентов с ЮИА, лечившихся и этанерцептом, и метотрексатом не достиг уровня здоровых сверстников и составил, соответственно, 75 (70; 80), 70 (65; 75), 85 (75; 90), $p = 0,001$, $p = 0,0001$ – по детской форме опросника; 75 (75; 80), 70 (65; 75) и 83 (75; 90), $p = 0,008$, $p = 0,0001$ – по родительской (Рисунок 7).

Таким образом, назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ЮИА обеспечило повышение ролевого функционирования больных детей; у пациентов, получавших этанерцепт, показатель качества жизни по шкале «ролевое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale был достоверно выше, чем у детей, лечившихся метотрексатом, в течение всего периода наблюдения, но не достиг уровня здоровых сверстников через 12 мес. в обеих исследуемых группах как, по мнению детей, так и их родителей.

3.4.5. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на суммарный балл качества жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику PedsQL Generic Core Scale

Динамика суммарного балла КЖ по всем шкалам опросника (включая шкалы физического, эмоционального, социального и ролевого функционирования) представлена на Рисунке 8.



▮▮ Суммарный балл качества жизни – родители основная группа
▮▮ Суммарный балл качества жизни – дети основная группа
▮▮ Суммарный балл качества жизни – родители группа сравнения
▮▮ Суммарный балл качества жизни – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,0001**/0,0001**	0,0001**/0,0001**	0,0001**/0,0001**
Группа сравнения родители/дети		0,0001##/0,001#	0,001#/0,001#	0,001#/0,001#
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,001/0,103	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001
Основная группа с контрольной группой родители/дети	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001
Группа сравнения с контрольной группой родители/дети	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001

— Медиана контрольной группы

Рисунок 8 – Динамика суммарного балла качества жизни по опроснику PedsQL Generic Core Scale пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Через 1 мес. в основной группе (этанерцепт) суммарный балл КЖ достоверно повысился с 56 (44; 70) до 65 (57; 72) ($p = 0,0001$) – по детской форме опросника, с 55 (40; 63) до 58 (43; 70) ($p = 0,0001$) – по родительской. Через 6 и 12 мес. – с 56 (44; 70) до 80 (73; 82) ($p = 0,0001$) и 83 (81; 86) ($p = 0,0001$), соответственно, – по мнению детей; с 55 (40; 63) до 75 (66; 81), $p = 0,0001$ и 80 (67; 83) ($p = 0,0001$) – по мнению родителей (Рисунок 8).

В группе сравнения (метотрексат) через 1 мес. суммарный балл КЖ по детской версии достоверно повысился с 50 (41; 60) до 58 (43; 70), $p = 0,001$, по родительской – с 42 (39; 54) до 48 (40; 62), $p = 0,0001$, но статистически значимо был ниже показателя основной группы, как по мнению детей (58 (43;70); 65 (57; 72), $p = 0,0001$), так и по мнению родителей (48 (40; 62); 58 (43;70), $p = 0,0001$) (Рисунок 8).

Через 6 мес. и 12 мес. суммарный балл КЖ у пациентов, лечившихся метотрексатом, значимо повысился, соответственно, до 62 (53; 68) и 73 (71; 77), $p = 0,001$ – по детской версии и до 50 (43; 60) и 67 (60; 77), $p = 0,001$ – по взрослой версии опросника, однако был достоверно ниже показателя основной группы и по детской форме (62 (53; 68); 80 (73; 82), 83 (81; 86), $p = 0,0001$) и по родительской (50 (43; 60); 75 (66; 81), 80 (67; 83), $p = 0,0001$) (Рисунок 8).

До начала лечения у пациентов с ЮИА обеих групп суммарный балл КЖ был достоверно ниже показателя детей контрольной группы (здоровых сверстников), как по детской форме (56 (44; 70), 50 (41; 60), 86 (83; 90), $p = 0,0001$), так и по родительской форме опросника (55 (40; 63), 42 (39; 54) и 88 (83; 91), $p = 0,0001$) (Рисунок 8).

Через 1 мес. терапии этанерцептом/метотрексатом суммарный балл КЖ повысился, но был достоверно ниже показателя контрольной группы и составил, соответственно, 65 (57; 72), 58 (43; 70), 86 (83; 90) ($p = 0,0001$) – по детской форме; 58 (43; 70), 48 (40; 62), 88 (83; 91) ($p = 0,0001$) – по родительской форме опросника (Рисунок 8).

Через 6 мес. и 12 мес. суммарный балл у пациентов с ЮИА не достиг уровня здоровых сверстников и составил через 6 мес., в I, II и контрольной группе, со-

ответственно, 80 (73; 82), 62 (53; 68), 86 (83; 90) ($p = 0,0001$) – по мнению детей; 75 (66; 81), 50 (43; 60), 88 (83; 91), ($p = 0,0001$) – по мнению родителей (Рисунок 8) [2].

Резюме

Результаты этого этапа исследования позволили сделать следующее заключение:

– назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ЮИА обеспечивает повышение качества жизни детей по шкалам «физическое» и «эмоциональное» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale, как, по мнению детей, так и, по мнению родителей; при этом терапия этанерцептом в сравнении с метотрексатом в течение всего периода наблюдения сопровождались достоверно более быстрым и значимым повышением «физического» и «эмоционального функционирования» и достижением через 12 месяцев уровня здоровых сверстников;

– социальное и ролевое функционирование – наиболее уязвимые составляющие качества жизни пациентов с ранним ЮИА: несмотря на улучшение этих функций у больных детей в условиях назначения терапии этанерцептом/метотрексатом на ранних стадиях заболевания и достоверно более выраженный эффект ингибитора ФНО- α в сравнении с метотрексатом качество жизни по шкалам «социальное» и «ролевое» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale не достигло уровня здоровых сверстников в течение 12 мес. в обеих группах как, по мнению детей, так и их родителей.

3.5. Влияние монотерапии этанерцептом/метотрексатом на показатели качества жизни по опроснику PedsQL Rheumatology Module у пациентов с ранним ЮИА

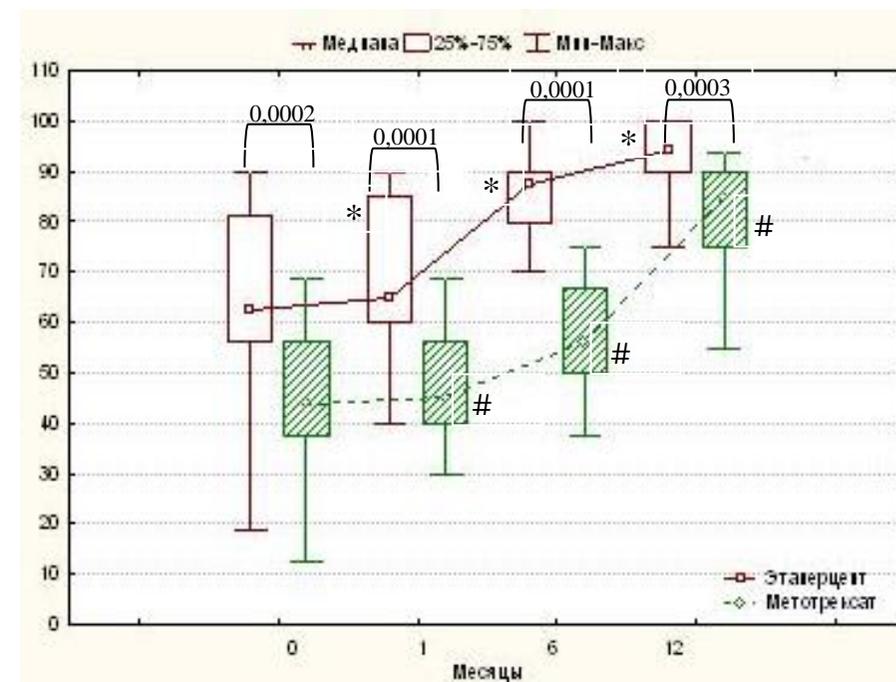
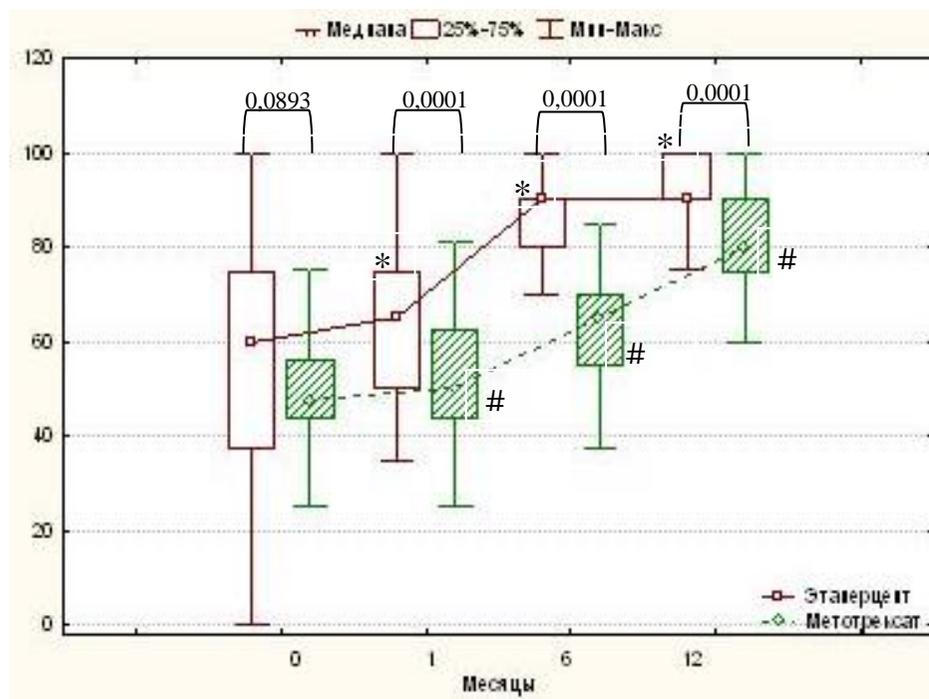
3.5.1. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «боль/утренняя скованность» опросника PedsQL Rheumatology Module

Динамика КЖ по шкале «боль/утренняя скованность» представлена на Рисунке 9.

Через 1 мес. у пациентов основной группы на фоне лечения этанерцептом наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома и длительности утренней скованности, что сопровождалось достоверным повышением балла качества жизни с 62 (56; 81) до 65 (60; 85) – по мнению детей ($p = 0,001$); с 60 (37; 75) до 65 (50; 75) – по мнению родителей ($p = 0,001$) (Рисунок 9).

Через 6 и 12 мес. динамика этого показателя стала более значимой. Показатель качества жизни по шкале «боль/утренняя скованность» повысился, соответственно, до 87 (80; 90) и 94 (90; 100) баллов – по детской версии опросника ($p = 0,001$); до 90 (80; 90) и 90 (90; 100) баллов – по взрослой ($p = 0,001$) (Рисунок 9).

В группе сравнения (метотрексат) через 1 мес. также зарегистрировано достоверное повышение показателя КЖ по шкале «боль/утренняя скованность» с 45 (40; 56) до 50 (40; 65) баллов – по мнению детей ($p = 0,001$); с 50 (43; 62) до 60 (53; 75) баллов – по мнению родителей ($p = 0,001$). Однако, балл КЖ был достоверно ниже показателя основной группы и составил, соответственно, 65 (60; 85) и 50 (40; 65) в I, II группах – по детской форме опросника ($p = 0,0001$), 65 (50; 75) и 60 (53; 75) – по родительской ($p = 0,0001$) (Рисунок 9).



— «боль/скованность» – родители основная группа — «боль/скованность» – дети основная группа

— «боль/скованность» – родители группа сравнения — «боль/скованность» – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,001*/0,001*	0,001*/0,001*	0,001*/0,001*
Группа сравнения родители/дети		0,001#/0,001#	0,001#/0,001#	0,001#/0,001#
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,0893/0,0002	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001

Рисунок 9 – Динамика качества жизни по шкале «боль/утренняя скованность» опросника PedsQL Rheumatology Module пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Несмотря на положительную динамику, балл КЖ по шкале «боль/утренняя скованность» был достоверно ниже показателя детей, получавших этанерцепт, как по детской версии опросника (56 (50; 66) и 87 (80; 90), $p = 0,0001$), так и по взрослой (65 (55; 70) и 90 (80; 90), $p = 0,0001$) (Рисунок 9).

Через 12 мес. показатель качества жизни по шкале «боль/утренняя скованность» на фоне лечения метотрексатом существенно вырос и составил 85 (75; 90) баллов – по мнению детей ($p = 0,001$) и 80 (75; 90) баллов – по мнению родителей ($p = 0,001$), но не достиг уровня у пациентов, получавших этанерцепт, по обеим версиям (94 (90; 100) и 90 (90; 100) баллов, соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунок 9).

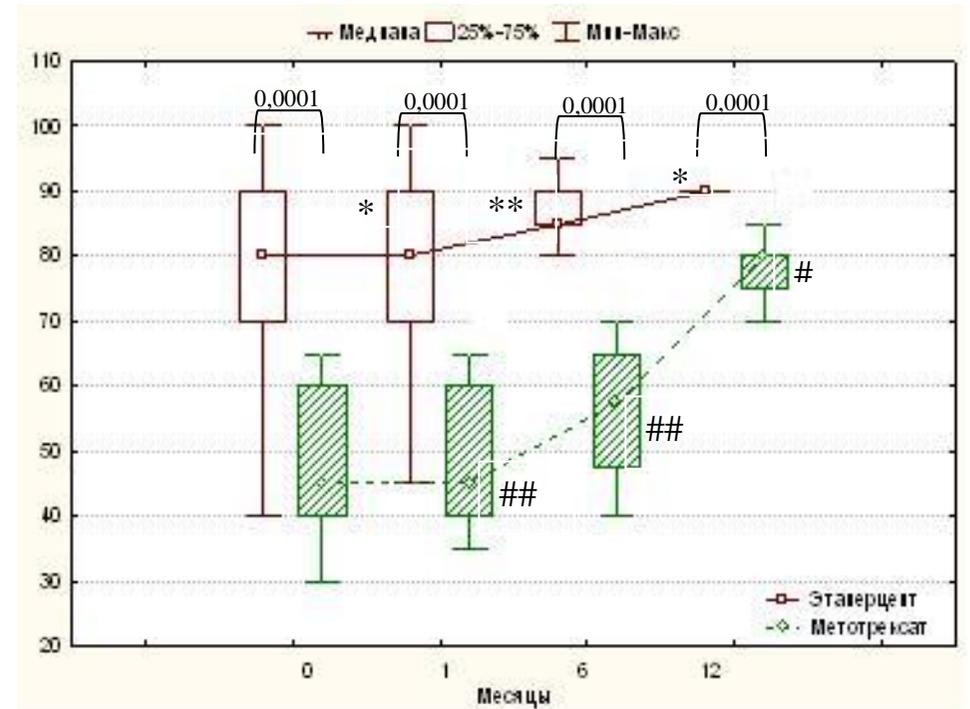
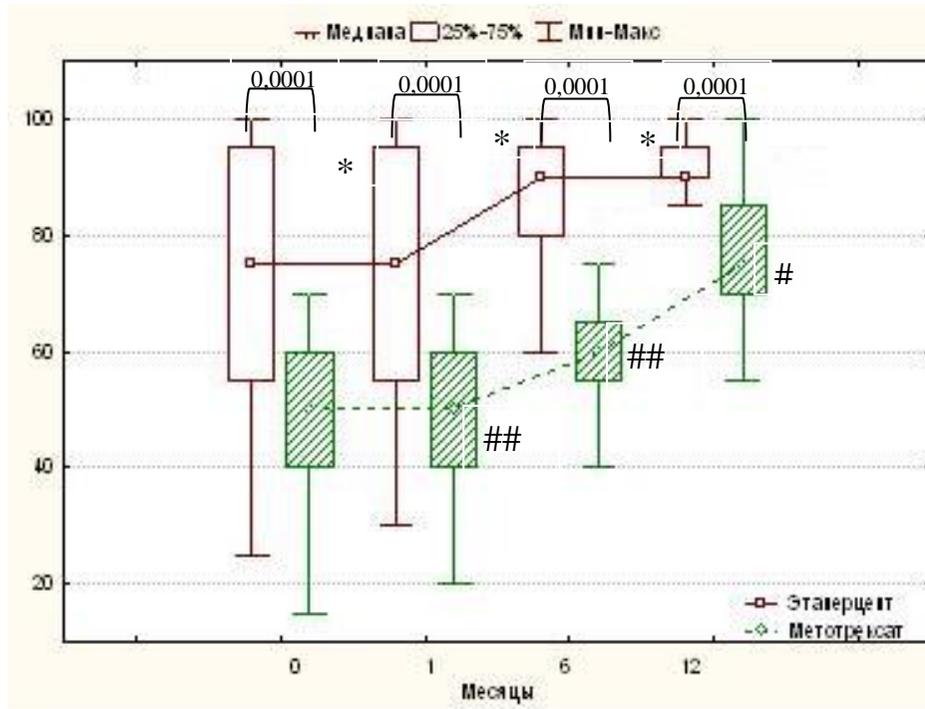
3.5.2. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «ежедневные действия» опросника PedsQL Rheumatology Module

Динамика КЖ по шкале «ежедневные действия» представлена на Рисунке 10.

Шкала «ежедневные действия» дает возможность оценить повседневную деятельность: затруднения при еде вилкой/ложкой, при открывании водопроводного крана, дверных ручек, при рисовании.

Через 1 мес. у пациентов основной группы (этанерцепт), динамики КЖ по шкале «ежедневные действия» не наблюдалось, показатель КЖ составил 80 (70; 90) и 80 (70; 90) баллов – по мнению детей ($p = 0,27$); 75 (55; 95) и 75 (55; 95) баллов – по мнению родителей ($p = 0,3$) (Рисунок 10).

Через 6 мес. зарегистрировано достоверное повышение КЖ по шкале «ежедневные действия» с 80 (70; 90) до 85 (85; 90) баллов – по детским формам опросника ($p = 0,001$), с 75 (55; 95) до 90 (80; 95) баллов – по родительским ($p = 0,001$); а через 12 мес. – до 90 (90; 90) баллов – по мнению детей ($p = 0,001$) и до 90 (90; 95) баллов – по мнению родителей ($p = 0,001$) (Рисунок 10).



—■— «ежедневные действия» – родители основная группа —■— «ежедневные действия» – дети основная группа
—◇— «ежедневные действия» – родители группа сравнения —◇— «ежедневные действия» – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,3*/0,27**	0,001*/0,001*	0,001*/0,001*
Группа сравнения родители/дети		0,5##/0,5##	0,004##/0,004##	0,001#/0,001#
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001

Рисунок 10 – Динамика качества жизни по шкале «ежедневные действия» опросника PedSQL Rheumatology Module пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

В группе сравнения через 1 мес. положительной динамики по анализируемой шкале также не наблюдалось, показатель КЖ составил 45 (40; 60) и 45 (40; 60) баллов – по мнению детей ($p = 0,5$); 50 (40; 60) и 50 (40; 60) баллов – по мнению родителей ($p = 0,5$) и был достоверно ниже показателя основной группы, как по детской версии опросника (80 (70; 90) и 45 (40; 60) баллов, соответственно, $p = 0,0001$), так и по родительской (75 (55; 95) и 50 (40; 60) баллов, соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунок 10).

Через 6 мес. терапии метотрексатом балл КЖ достоверно повысился с 45 (40;60) до 57 (47;65) – по мнению детей ($p = 0,004$) и с 50 (40; 60) до 60 (55; 65) – по мнению родителей ($p = 0,001$), но по-прежнему не достиг уровня основной группы, как по детской версии опросника (57 (47; 65) и 85 (85; 90) баллов, $p = 0,0001$), так и по взрослой (60 (55; 65) и 90 (80; 95) баллов, $p = 0,0001$) (Рисунок 10).

Через 12 мес. качество жизни по шкале «ежедневные действия» на фоне лечения метотрексатом существенно повысилось, балл КЖ составил 80 (75; 80) баллов – по мнению детей ($p = 0,001$) и 75 (70; 85) баллов – по мнению родителей ($p = 0,001$), но был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших этанерцепт, по обеим версиям (90 (90; 90) и 90 (90; 95) баллов, соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунок 10).

3.5.3. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «лечение» опросника PedsQL Rheumatology Module

Динамика КЖ по шкале «лечение» представлена на Рисунке 11.

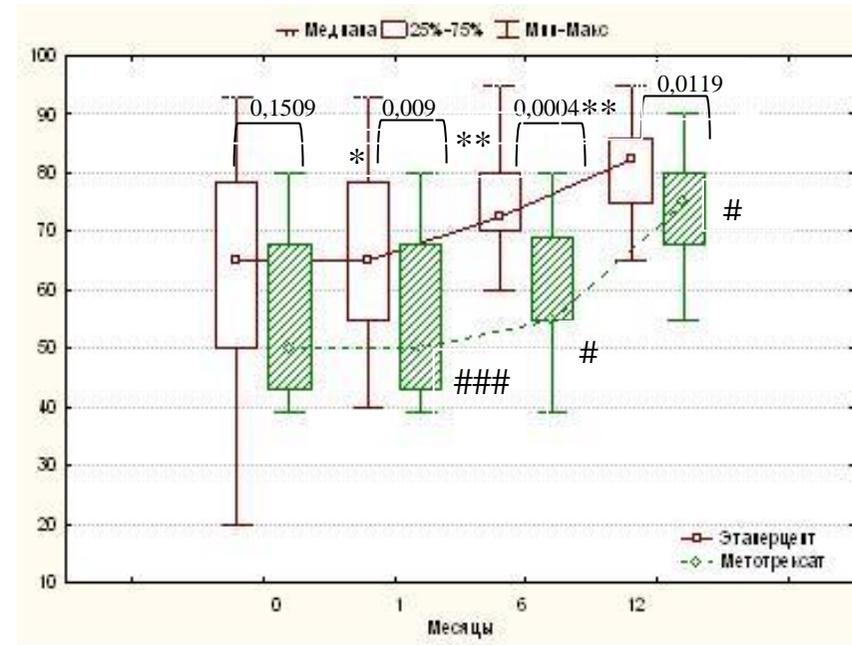
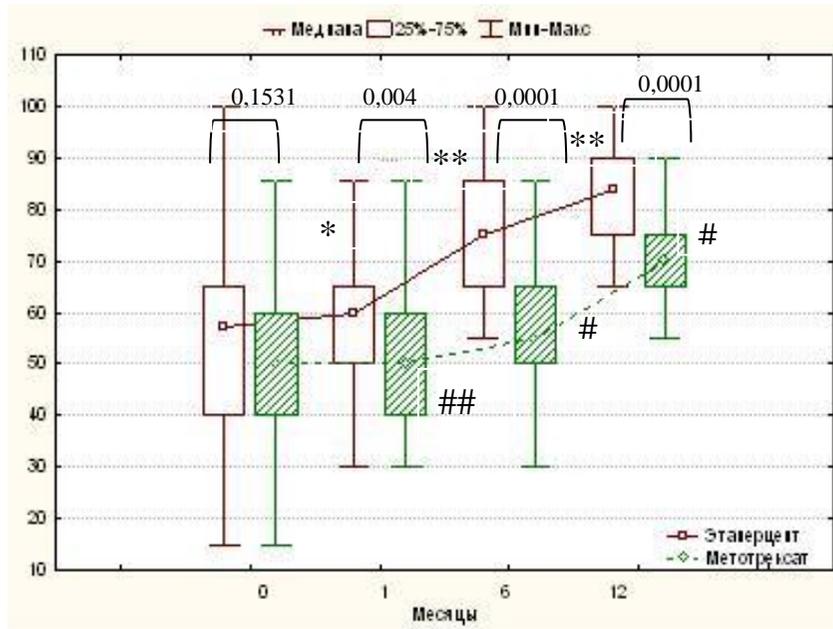
Шкала «лечение» дает возможность оценить, как ребенок переносит лечебно-диагностический процесс, и как он влияет на его качество жизни; как дети относятся к медицинским манипуляциям (лекарственные инъекции, взятие анализов крови), есть ли у ребенка страх и беспокойство перед визитом к врачу, реакция на проводимое лечение (ответственность за обязательным приемом лекарств и сеансов физиотерапии).

Через 1 мес. после начала терапии этанерцептом у детей основной группы, несмотря на подкожный путь введения препарата, отрицательной динамики показателя качества жизни по шкале «лечение» не зарегистрировано. Напротив, балл КЖ достоверно повысился с 65 (50; 78) до 65 (55; 78) – по мнению детей ($p = 0,01$), с 57 (40; 65) до 60 (50; 65) – по мнению родителей ($p = 0,01$) (Рисунок 11).

Через 6 и 12 мес. положительная динамика нарастала. Балл КЖ по шкале «лечение» повысился до 72 (70; 80) – по мнению детей ($p = 0,001$), до 75 (65; 85) – по мнению родителей ($p = 0,001$) – через 6 мес.; до 82 (75; 85) и 84 (75; 90) – по мнению детей и родителей, соответственно ($p = 0,001$; $p = 0,001$) – через 12 мес. (Рисунок 11). В группе сравнения через 1 мес. лечения метотрексатом достоверного повышения качества жизни по шкале «лечение» не наблюдалось, показатель КЖ составил, соответственно, 50 (42; 67) и 50 (42; 67) баллов – по мнению детей ($p = 0,27$); 50 (40; 60) и 50 (40; 60) баллов – по мнению родителей ($p = 0,67$) и был достоверно ниже показателей основной группы и по детской версии опросника (65 (55; 78) и 50 (42; 67) баллов, $p = 0,009$) и по родительской (60 (50; 65) и 50 (40; 60) баллов, $p = 0,004$).

Через 6 мес. балл КЖ в группе сравнения значимо повысился с 50 (42; 67) до 55 (55; 68) – по мнению детей ($p = 0,001$) и с 50 (40; 60) до 55 (50; 65) – по мнению родителей ($p = 0,001$), но был по-прежнему достоверно ниже аналогичного показателя детей, получавших этанерцепт, как по детской форме опросника (72 (70; 80) и 55 (55; 68) баллов, $p = 0,0004$), так и по взрослой (75 (65; 85) и 50 (50; 65) баллов, $p = 0,0001$) (Рисунок 11).

Через 12 мес. показатель КЖ пациентов, получавших метотрексат, составил 75 (67; 80) баллов – по мнению детей ($p = 0,001$) и 70 (65; 75) баллов – по мнению родителей ($p = 0,001$), но не достиг уровня пациентов, лечившихся этанерцептом (82 (75; 85), $p = 0,012$) – по мнению детей, (84 (75; 100), $p = 0,001$) – по мнению родителей (Рисунок 11).



— «лечение» – родители основная группа — «лечение» – дети основная группа

— «лечение» – родители группа сравнения — «лечение» – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,01*/0,01*	0,001**/0,001**	0,001**/0,001**
Группа сравнения родители/дети		0,27##/0,67###	0,001#/0,001#	0,001#/0,001#
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,1531/0,1509	0,004/0,009	0,0001/0,0004	0,0001/0,0119

Рисунок 11 – Динамика качества жизни по шкале «лечение» опросника PedsQL Rheumatology Module пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

3.5.4. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «беспокойство» опросника PedsQL Rheumatology Module

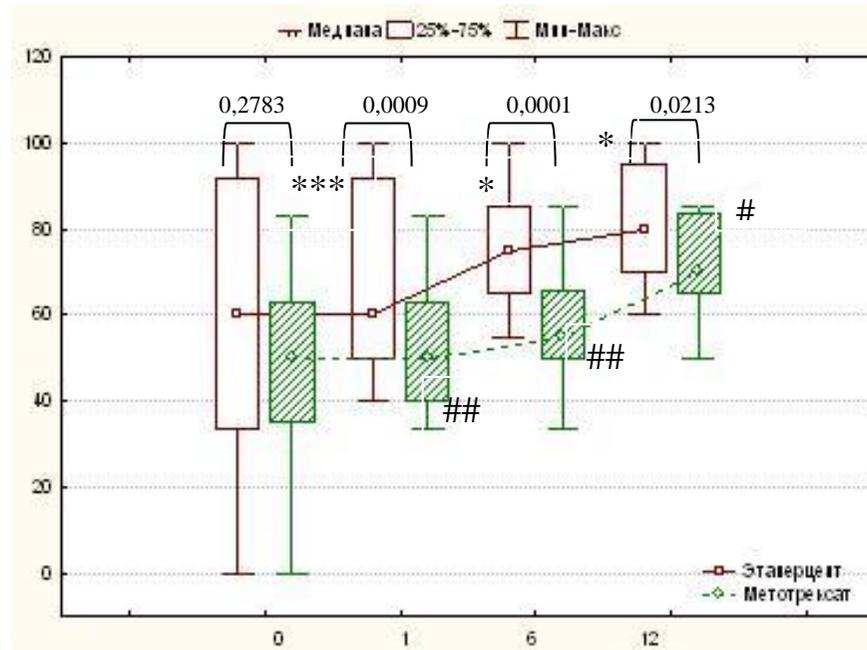
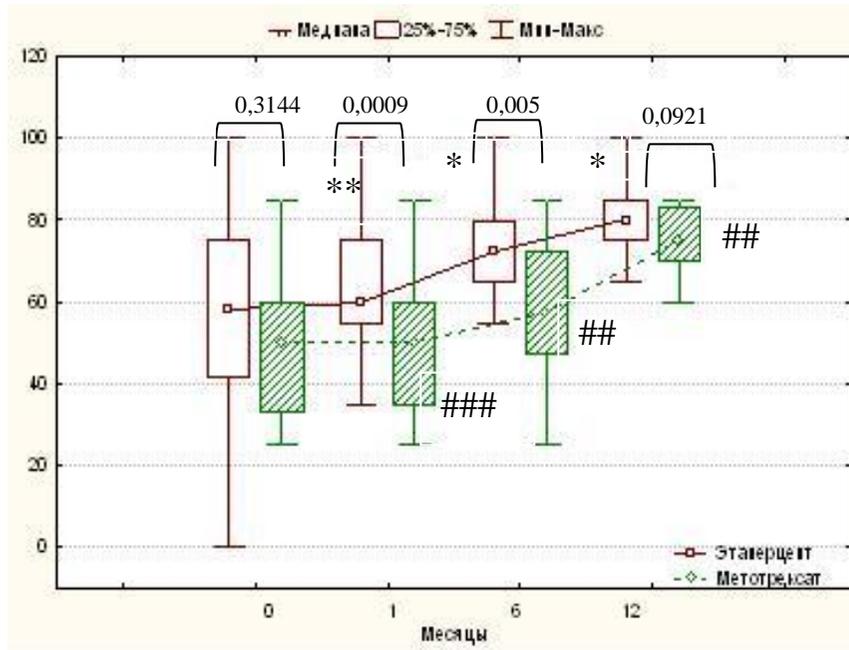
Динамика КЖ по шкале «беспокойство» представлена на Рисунке 12.

«Шкала «беспокойство» оценивает беспокойство, связанное с самим заболеванием и лечением. Отвечая на вопросы, дети и их родители оценивали в какой степени их беспокоят возможные нежелательные явления лекарственных препаратов и эффект от проводимого лечения.

Через 1 мес. терапии в основной группе балл КЖ по шкале «беспокойство» повысился с 60 (33; 91) до 60 (50; 91) – по мнению детей ($p = 0,01$), с 58 (41; 75) до 60 (55; 75) – по мнению родителей ($p = 0,002$) (Рисунок 12).

Через 6 и 12 мес. качество жизни по шкале «беспокойство» улучшилось, что свидетельствует об уменьшении беспокойства детей и их родителей о развитии нежелательных явлений на применение препарата и о наличии в них уверенности в эффективности лечения. Балл качества жизни по мнению детей вырос с 60 (33; 91) до 75 (65; 85) – через 6 мес. и 80 (70; 95) – через 12 мес., ($p = 0,001$); по мнению родителей, соответственно – с 58 (41; 75) до 72 (65; 80) и 80 (75; 85), $p = 0,001$ (Рисунок 12).

В группе сравнения через 1 мес. лечения метотрексатом достоверного повышения качества жизни по шкале «беспокойство» не наблюдалось, показатель КЖ составил 50 (38; 63) и 50 (40; 63) баллов – по мнению детей, ($p = 0,067$); 50 (35; 60) и 50 (38; 60) баллов – по мнению родителей ($p = 0,053$), и был значимо ниже показателей основной группы и по детской версии опросника (60 (50; 91), 50 (40; 63) баллов, $p = 0,0009$), и по взрослой (60 (55; 75) и 50 (38; 60) баллов, $p = 0,0009$, соответственно) (Рисунок 12).



—□— «беспокойство» – родители основная группа —□— «беспокойство» – дети основная группа

—◇— «беспокойство» – родители группа сравнения —◇— «беспокойство» – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,002**/0,01***	0,001*/0,001*	0,001*/0,001*
Группа сравнения родители/дети		0,067###/0,053##	0,011##/0,003##	0,006##/0,001#
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,3144/0,2783	0,0009/0,0009	0,005/0,0001	0,0921/0,0213

Рисунок 12 – Динамика качества жизни по шкале «беспокойство» опросника PedSQL Rheumatology Module пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

Через 6 мес. балл КЖ статистически значимо повысился с 50 (38; 63) до 55 (50; 65) – по мнению детей ($p = 0,011$); с 50 (35; 60) до 57 (47; 72) – по мнению родителей ($p = 0,003$) (Рисунок 12), но был достоверно ниже показателя основной группы как по мнению детей (75 (65; 85) и 55 (50; 65) баллов, $p = 0,005$), так и их родителей (72 (65; 80) и 57 (47; 72) баллов, $p = 0,0001$) (Рисунок 12).

Через 12 мес. балл КЖ пациентов, получавших метотрексат, повысился до 70 (65; 83) баллов – по детской форме опросника ($p = 0,006$) и до 75 (70; 83) – по родительской ($p = 0,001$), но не достиг уровня пациентов, лечившихся этанерцептом (80 (70; 95), $p = 0,0921$ по мнению детей и сравнялся по мнению родителей (80 (75; 85), $p = 0,0213$) (Рисунок 12).

3.5.5. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по шкале «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module

Динамика КЖ по шкале «общение» представлена на Рисунке 13.

Шкала «общение» оценивает трудности, связанные с общением с медицинским персоналом и другими людьми по поводу своего заболевания.

Через 1 мес. терапии в основной группе показатель КЖ по шкале «общение» повысился с 55 (33; 70) до 60 (50; 70) баллов – по мнению детей ($p = 0,002$); с 66 (50; 83) до 70 (55; 85) баллов – по мнению родителей ($p = 0,002$) (Рисунок 13).

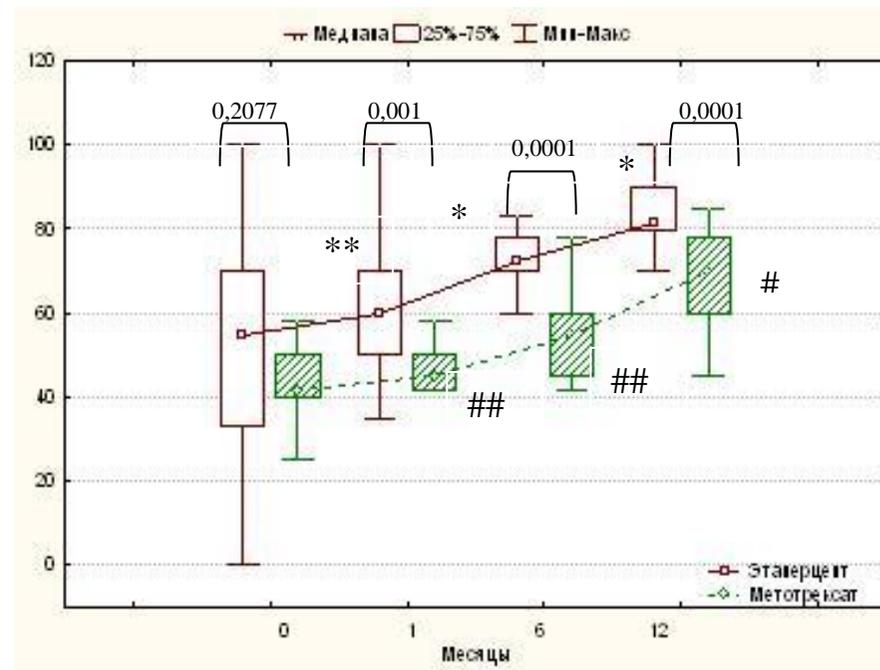
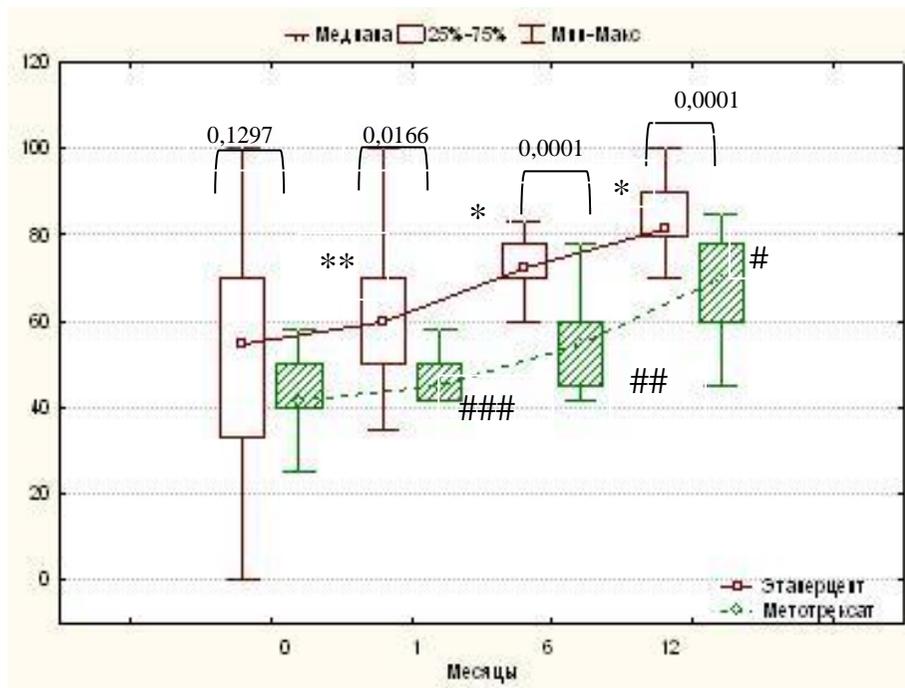
Через 6 и 12 мес. качество жизни по шкале «общение» продолжало улучшаться, что отражает уменьшение трудностей в обсуждении своего заболевания с медицинским персоналом и другими людьми. Балл качества жизни повысился с 55 (33; 70) до 72 (70; 78) и 81 (80; 90) – через 6 и 12 мес., соответственно, мнению детей ($p = 0,001$); с 66 (50; 83) до 75 (70; 85) и 85 (80; 90) – по мнению родителей ($p = 0,001$) (Рисунок 13).

В группе сравнения через 1 мес. лечения метотрексатом достоверного повышения качества жизни по шкале «общение» не наблюдалось, показатель КЖ

составил 42 (41; 50) и 45 (41; 50) баллов – по мнению детей ($p = 0,48$); 42 (40; 50) и 45 (41; 50) баллов – по мнению родителей ($p = 0,17$), был значимо ниже показателей основной группы по детской и родительской версиям опросника и составил, соответственно, 60 (50; 70) и 45 (41; 50) баллов, $p = 0,001$; 70 (55; 85) и 45 (41; 50) баллов, $p = 0,0166$ (Рисунок 13).

Через 6 мес. балл КЖ значимо повысился с 42 (41; 50) до 55 (45; 60), $p = 0,001$ – по мнению детей; с 42 (40; 50) до 58 (45; 60), $p = 0,003$ – по мнению родителей (Рисунок 13). Несмотря на положительную динамику, показатель КЖ по шкале «общение» в группе сравнения был по-прежнему достоверно ниже, чем в основной группе, как по детской версии опросника (72 (70; 78) и 55 (45; 60) баллов, $p = 0,001$), так и по взрослой (75 (70; 85) и 58 (45; 60) баллов, $p = 0,0001$) (Рисунок 13).

Через 12 мес. балл КЖ пациентов, получавших метотрексат, повысился до 70 (60; 78), $p = 0,001$ – по детской версии и до 73 (60; 78), $p = 0,001$ – по родительской версии опросника, но не достиг уровня пациентов, лечившихся этанерцептом (81 (80; 90), $p = 0,0001$) и по мнению детей (85 (80; 90), $p = 0,0001$), и по мнению родителей (Рисунок 13).



— «общение» – родители основная группа — «общение» – дети основная группа
 — «общение» – родители группа сравнения — «общение» – дети группа сравнения

Сравнение	Фон	1 мес	6 мес	12 мес
Основная группа родители/дети		0,002**/0,002**	0,001*/0,001*	0,001*/0,001*
Группа сравнения родители/дети		0,48###/0,17###	0,003###/0,001#	0,001#/0,001#
Основная группа с группой сравнения родители/дети	0,1297/0,2077	0,0166/0,001	0,0001/0,0001	0,0001/0,0001

Рисунок 13 – Динамика качества жизни по шкале «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module пациентов с ранним ЮИА, лечившихся этанерцептом/метотрексатом

3.6. Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опроснику Health Utilities Index Mark 3 (HUI3)

Динамика КЖ по опроснику Health Utilities Index представлена на Рисунках 14, 15.

Версия для родителей предназначена для опроса доверенных лиц детей в возрасте от 5 лет и старше, поэтому в исследование включено 20 пациентов из основной группы и 26 пациентов из группы сравнения.

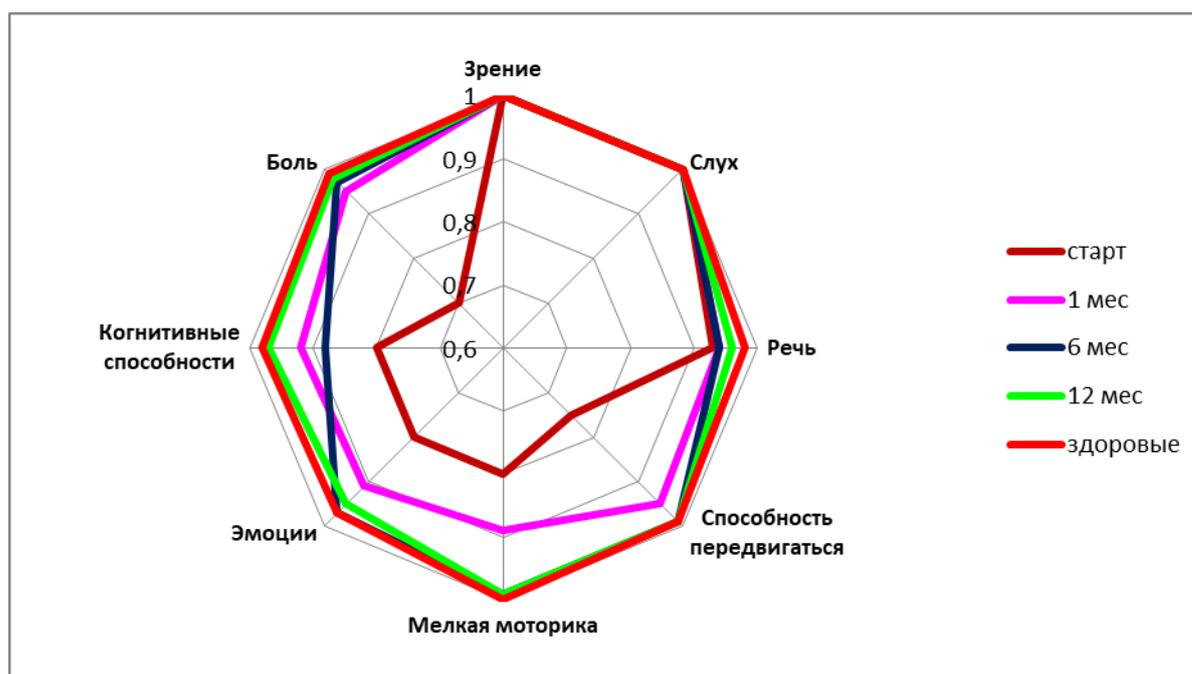


Рисунок 14 – Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения этанерцептом у пациентов с ранним ЮИА по одноатрибутным признакам (n = 20)

Через 1 мес. лечения этанерцептом в основной группе балл КЖ по опроснику HUI3 статистически достоверно увеличился по атрибутам «способность передвигаться» с 0,75 (0; 1) до 0,95 (0,3; 1), $p = 0,027$; «мелкая моторика» – с 0,8 (0; 1) до 0,89 (0,2; 1), $p = 0,039$; «эмоции» – с 0,80 (0,33; 1) до 0,91 (0,73; 1), $p = 0,003$; «когнитивные способности» – с 0,80 (0,32; 1) до 0,92 (0,70; 1), $p = 0,007$ и «боль» – с 0,70 (0; 1) до 0,95 (0,9; 1), $p = 0,003$ (Рисунок 14).

Через 6 мес. в основной группе балл качества жизни по атрибутам «способность передвигаться» достоверно повысился до 0,99 (0,8; 1), $p = 0,026$; «мелкая моторика» – до 0,97 (0,8; 1), $p = 0,006$, «эмоции» – до 0,97 (0,9; 1), $p = 0,001$; «ко-

гнитивные способности» – до 0,88 (0,7; 1), $p = 0,038$ и «боль» – до 0,97 (0,92; 1), $p = 0,001$ и стал соответствовать показателю здоровых детей по всем показателям кроме шкалы «мелкая моторика».

Через 12 мес. эти показатели сохранились на прежнем высоком уровне (Рисунок 14).

Через 1 мес. в группе сравнения статистически значимое повышение балла качества жизни зарегистрировано по атрибутам «эмоции» – с 0,78 (0,33; 1) до 0,91 (0,73; 1), $p = 0,009$; «когнитивные способности» – с 0,71 (0,32; 1) до 0,85 (0,3; 1), $p = 0,045$. По атрибуту «мелкая моторика», «способность передвигаться», «боль» достоверной динамики не было (Рисунок 14).

Несмотря на значимую положительную динамику по всем шкалам, все показатели КЖ были достоверно ниже показателей контрольной группы (Рисунок 14).

Через 6 мес. лечения метотрексатом в группе сравнения балл качества жизни статистически значимо повысился по атрибутам «способность передвигаться» до 0,96 (0,8; 1), $p = 0,017$; «мелкая моторика» – до 0,94 (0,8; 1), $p = 0,317$, «эмоции» – до 0,91 (0,7; 1), $p = 0,001$; «когнитивные способности» – до 0,91 (0,7; 1), $p = 0,001$ и «боль» – до 0,90 (0,7; 1), $p = 0,001$, но был достоверно ниже показателей пациентов, лечившихся этанерцептом, и здоровых сверстников и стал с ними сопоставим лишь через 12 мес. наблюдения (Рисунок 14).

Через 6 мес. балл КЖ по атрибутам «способность передвигаться», $p = 0,015$; «эмоции», $p = 0,001$; «боль», $p = 0,001$ у пациентов, получавших метотрексат, был по-прежнему достоверно ниже, чем в основной группе и достиг ее уровня только через 12 мес.

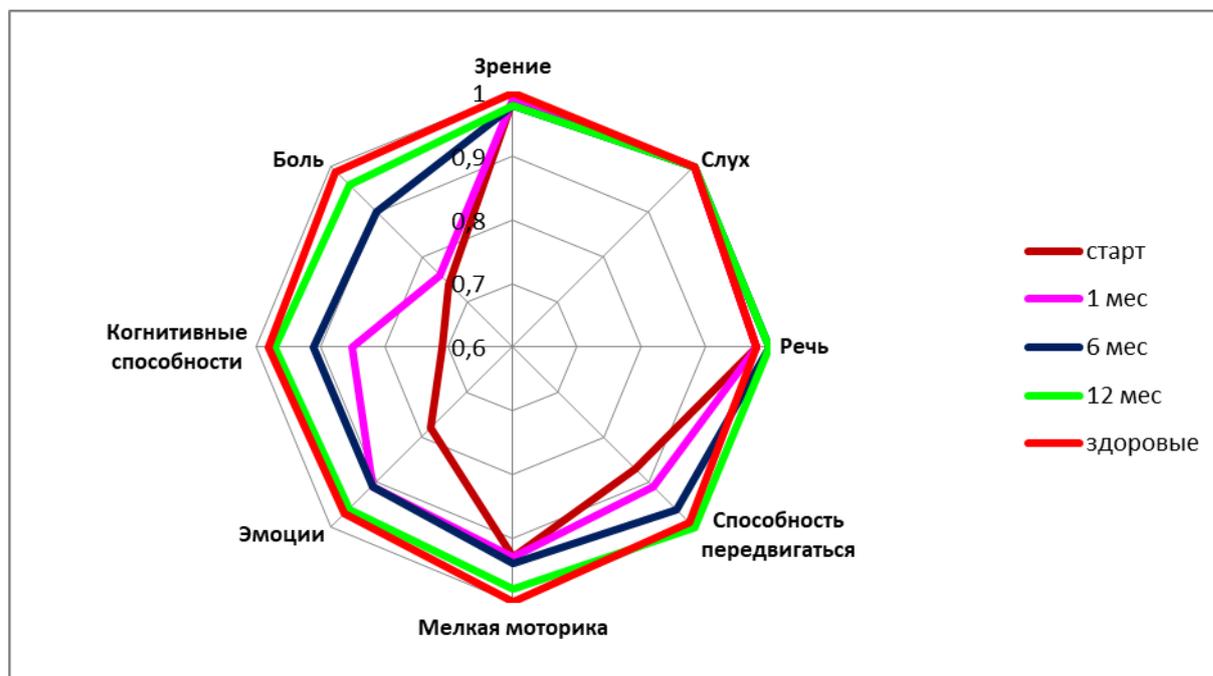


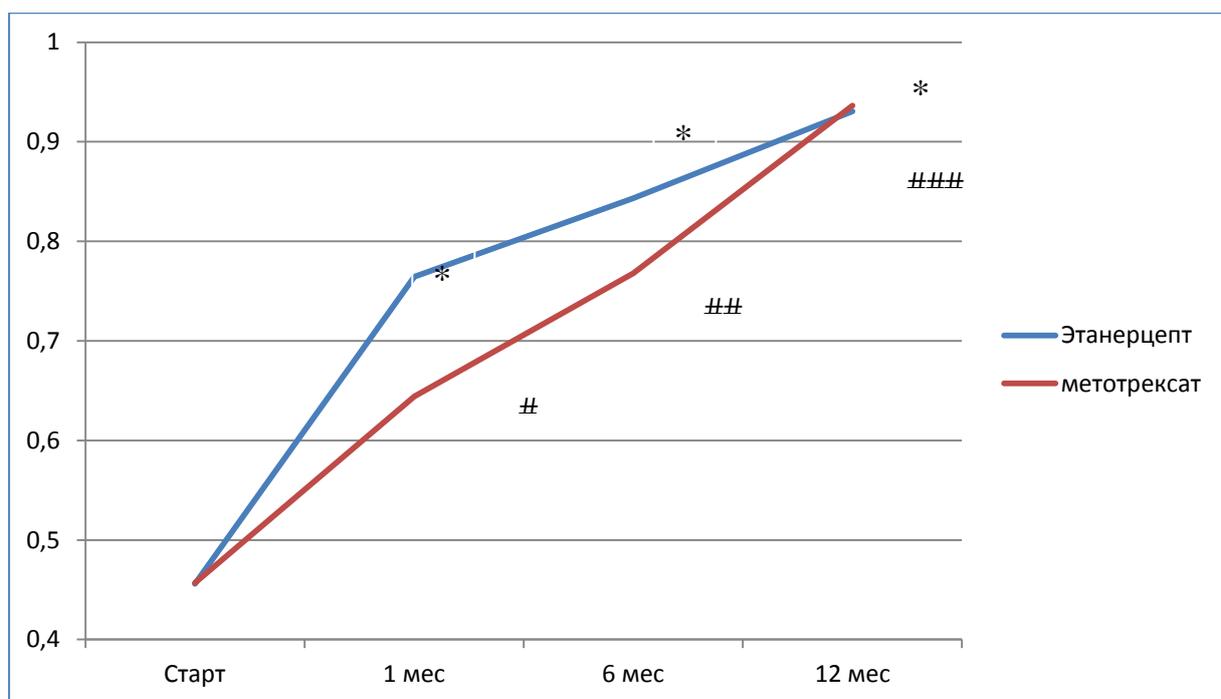
Рисунок 15 – Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения метотрексатом у пациентов с ранним ЮИА по одноатрибутным признакам (n = 26).

Анализ динамики мультиатрибутной функции показал, что в основной группе она статистически значимо повысилась уже через 1 мес. наблюдения с 0,45 (0; 1) до 0,76 (0,13; 1), $p = 0,001$, через 6 мес. – до 0,84 (0,6; 1) $p = 0,001$, через 12 мес. – до 0,93 (0,58; 1), $p = 0,001$ (Рисунок 16).

Во группе сравнения через 1 мес. лечения метотрексатом мультиатрибутная функция достоверно повысилась с 0,45 (0; 0,8) до 0,64 (0,4; 1), $p = 0,001$; через 6 мес. – до 0,76 (0,4; 1), $p = 0,010$, через 12 мес. – до 0,93 (0,82; 1), $p = 0,001$ (Рисунок 16).

Сравнительный анализ динамики мультиатрибутной функции у пациентов основной группы и группы сравнения показал, что через 1 мес. терапии этанерцептом/метотрексатом группы были сопоставимы, однако через 6 мес. показатель мультиатрибутной функции у детей, получавших этанерцепт, был достоверно выше, чем показатель больных, лечившихся метотрексатом (Рисунок 16) [10, 34].

Через 12 мес. достоверной разницы между группами зарегистрировано не было (Рисунок 16).



Примечание:

Сравнение	Фон	1 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная группа (I): различие показателей по сравнению с исходным значением внутри группы		0,0001 *	0,0001 *	0,0001 *
Группа сравнения (II): различие показателей по сравнению с исходным значением внутри группы		0,0001#	0,010 ##	0,0001 ###
Основная группа с группой сравнения	0,740	0,001	0,009	0,257

Рисунок 16 – Health Utilities Index Mark 3: сравнительная динамика показателей качества жизни пациентов с ранним ЮИА на фоне лечения этанерцептом (n = 20) и метотрексатом (n = 26) по мультиатрибутной функции

Резюме

Результаты, полученные на этом этапе исследования, позволили сделать следующее заключение: терапия этанерцептом достоверно быстрее и эффективнее влияет на качество жизни детей с ранним ЮИА по опросникам PedsQL Rheumatology Module и Health Utilities Index Mark 3: у пациентов, получавших этанерцепт, качество жизни по шкалам «боль/утренняя скованность», «ежедневные действия», «беспокойство», «лечение» и «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module и атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности», «боль» и мультиатрибутная функция опросника Health Utilities Index Mark 3, значительно повысилось и достигло уровня здоровых сверстников (за исключением атрибута «мелкая моторика») через 1 и 6

месяцев, у детей, лечащихся метотрексатом – через 6 и 12 месяцев, соответственно.

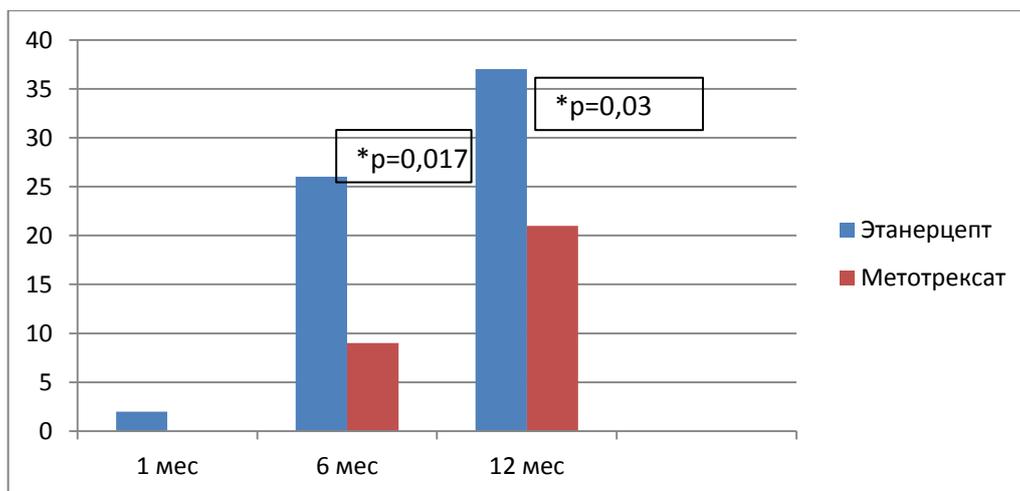
3.7. Корреляция между достижением стадии неактивной болезни/ремиссии и динамикой показателей качества жизни на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом у пациентов с ранним ЮИА

3.7.1. Частота и сроки достижения стадии неактивной болезни по критериям JADAS71 у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом

Частота и сроки достижения стадии неактивной болезни по критериям JADAS71 у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом представлены на Рисунке 17.

Частота и сроки развития стадии неактивной болезни/ремиссии в основной группе и группе сравнения значительно отличались в течение первого года наблюдения. Стадии неактивной болезни соответствовало значение индекса JADAS71 < 1 балла.

Через 1 мес. после начала лечения стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 4% и 0% пациентов, через 6 мес. – у 50% и у 22%, через 12 мес. – у 80% и 61% пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (Рисунок 17).



Примечание – * – статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением между основной группой и группой сравнения

Рисунок 17 – Частота и сроки развития стадии неактивной болезни/ремиссии по JADAS71 у пациентов с ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом

В ходе анализа показателей качества жизни были выявлены положительные статистически значимые ранговые корреляции Спирмена средней и высокой силы – $r = 0,33 - 0,76$, $p < 0,01$ и между ответами родителей и детей. Полученные результаты свидетельствуют о схожем восприятии вопросов детьми и родителями (Рисунок 18).

Корреляционный анализ по родительской версии опросников балла КЖ и активности болезни JADAS71 показал сильную обратную достоверную связь по шкалам – «физическое функционирование» ($r = 0,68$, $p < 0,001$), «эмоциональное функционирование» ($r = 0,66$, $p < 0,001$), «социальное функционирование» ($r = 0,34$, $p < 0,001$).

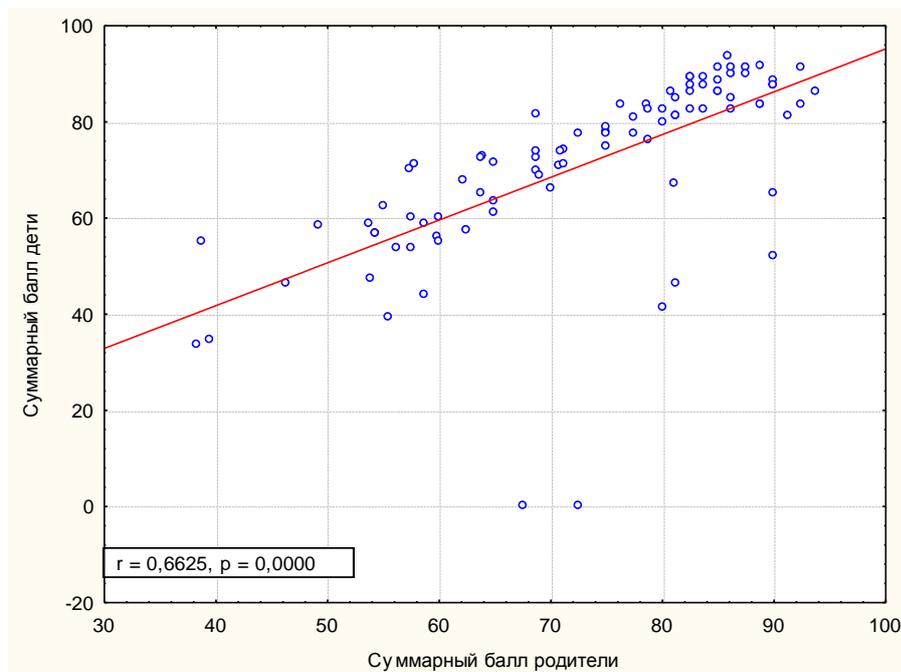


Рисунок 18 – Корреляция между ответами родителей и детей по шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale

«ролевое функционирование» ($r = 0,48$, $p < 0,001$) и суммарному баллу качества жизни ($r = 0,53$, $p < 0,001$), а также по шкалам «боль/утренняя скованность» ($r = 0,61$, $p < 0,001$), «ежедневные действия» ($r = 0,24$, $p = 0,0006$), «лечение» ($r = 0,53$, $p = 0,001$), «беспокойство» ($r = 0,37$, $p = 0,0006$) и «общение» ($r = 0,43$, $p = 0,0005$).

Корреляционный анализ балла КЖ по детской версии опросников и активности болезни по индексу JADAS71 в основной группе показал сильную обратную достоверную связь по шкалам – «физическое функционирование» ($r = 0,59$, $p < 0,001$), «эмоциональное функционирование» ($r = 0,51$, $p < 0,001$), «ролевое функционирование» ($r = 0,61$, $p < 0,001$) и суммарному баллу качества жизни ($r = 0,61$, $p < 0,001$), по шкале «боль/утренняя скованность» ($r = 0,57$, $p < 0,001$), «ежедневные действия» ($r = 0,26$, $p = 0,011$), «лечение» ($r = 0,40$, $p = 0,001$), «беспокойство» ($r = 0,25$, $p = 0,015$) и «общение» ($r = 0,52$, $p = 0,0001$). Наименее выражено болезнь влияла на социальное функционирование детей ($r = 0,05$, $p < 0,001$).

В группе сравнения также была выявлена обратная связь между баллом КЖ и индексом JADAS71 по всем шкалам – «физическое функционирование» ($r = 0,66$, $p < 0,001$), «эмоциональное функционирование» ($r = 0,57$, $p < 0,001$), «социальное функционирование» ($r = 0,47$, $p < 0,001$), «ролевое функционирование» ($r = 0,53$, $p < 0,001$) и суммарному баллу качества жизни ($r = 0,54$, $p < 0,001$), по шкалам «боль/утренняя скованность» ($r = 0,53$, $p < 0,001$), «ежедневные действия» ($r = 0,53$, $p < 0,001$), «лечение» ($r = 0,42$, $p = 0,001$), «беспокойство» ($r = 0,51$, $p < 0,001$) и «общение» ($r = 0,35$, $p = 0,0005$) по родительским версиям опросника.

Также была выявлена сильная обратная связь между качеством жизни и активностью ЮИА по детским версиям опросника по шкалам «физическое функционирование» ($r = 0,70$, $p < 0,001$), «эмоциональное функционирование» ($r = 0,52$, $p < 0,001$), «социальное функционирование» ($r = 0,38$, $p < 0,001$), «ролевое функционирование» ($r = 0,42$, $p < 0,001$) и суммарному баллу качества жизни ($r = 0,61$, $p < 0,001$), по шкалам «боль/утренняя скованность» ($r = 0,58$, $p < 0,001$), «ежедневные действия» ($r = 0,59$, $p < 0,001$), «лечение» ($r = 0,45$, $p = 0,001$), «беспокойство» ($r = 0,44$, $p < 0,001$) и «общение» ($r = 0,50$, $p = 0,0001$).

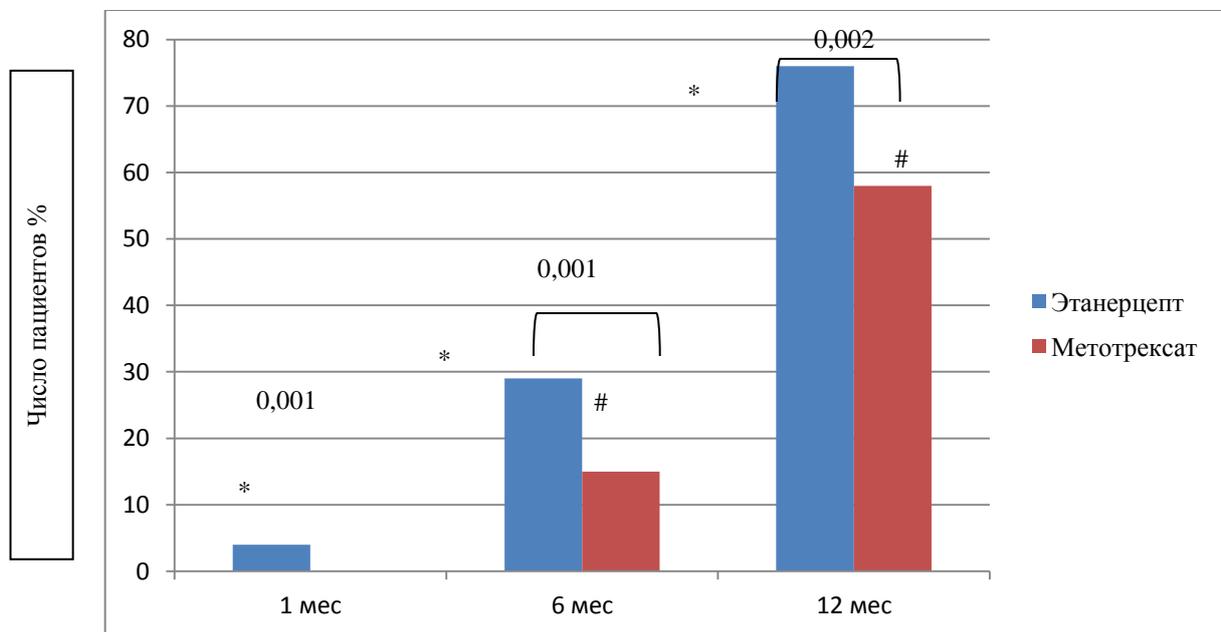
3.7.2. Частота и сроки достижения стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом

Частота и сроки достижения развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом представлена на Рисунке 19.

Частота и сроки развития стадии неактивной болезни/ремиссии в основной группе и группе сравнения значительно отличались в течение первого года наблюдения.

Стадию неактивной болезни по критериям С. Wallace устанавливали при: отсутствии увеита, суставов с активным артритом, системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия), активности болезни по оценке активности болезни врачом по ВАШ (≤ 10 мм по 100 мм шкале), при нормальных значениях СОЭ (< 20 мм/ч) и СРБ (< 5 мг/л) и продолжительности утренней скованности менее 15 минут.

Медикаментозная ремиссия фиксировалась при сохранении стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии.



Примечание – * – статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением внутри групп, $p = 0,0001$; # – статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением между основной группой и группой сравнения $p = 0,0001$

Рисунок 19 – Частота и сроки развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом

Через 1 мес. после начала лечения стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 2 (4%) и 0 (0 %) пациентов, через 6 мес. – у 13 (29%) и 6 (15%), через 12 мес. – у 35 (76%) и 19 (58%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (Рисунок 19).

У пациентов основной группы и группы сравнения, у которых зарегистрирована стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace, балл КЖ по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale был достоверно выше, чем у пациентов с активным заболеванием, а именно по шкалам: «физическое функционирование» – по мнению детей (93 (87; 93), 83 (78; 88) и 56 (43; 71), 40 (30; 60), $p = 0,0001$) – по мнению родителей (94 (88; 95), 88 (84; 94) и 46 (34; 68) 45 (35; 60), $p = 0,0001$); «эмоциональное функционирование» (88 (84; 95), 78 (77; 92) и 60 (35; 80), 45 (40; 70), $p = 0,0001$) и (88 (88; 93), 78 (78; 88) и 52 (40; 65), 50 (45; 60), $p = 0,0001$); «социальное функционирование» (85 (85; 92), 78 (75; 78) и 80 (60; 90), 60 (50; 65), $p = 0,0001$) и (85 (80; 95), 80 (75; 78) и 67 (60; 80), 55 (55; 65), $p = 0,0001$); «ролевое функционирование» (78 (75; 83), 73 (68; 78) и 45 (40; 60), 55 (40; 60), $p = 0,0001$) и (78 (78; 85), 75 (68; 78) и 55 (40; 66), 50 (40; 55), $p = 0,0001$); и по суммарному баллу КЖ (85 (85; 90), 75 (75; 80) и 56 (44; 70), 50 (41; 60), $p = 0,0001$) и (84 (70; 85), 70 (65; 80) и 55 (40; 63), 42 (39; 54), $p = 0,0001$) – по мнению детей и родителей, соответственно.

У пациентов основной группы и группы сравнения, у которых зарегистрирована стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace, балл КЖ по всем шкалам опросника PedsQL Rheumatology Module был достоверно выше, чем у пациентов с активным заболеванием, а именно по шкалам: «боль/утренняя скованность» по мнению детей (98 (93; 100), 88 (80; 92) и 62 (56; 81), 45 (40; 56), $p = 0,0001$) и по мнению родителей (95 (95; 100), 85 (80; 95) и 60 (37; 75), 50 (43; 62), $p = 0,0001$); «ежедневные действия» (95 (95; 95), 85 (85; 85) и 80 (70; 90), 45 (40; 60), $p = 0,0001$) и (95 (95; 98), 80 (75; 85) и 75 (55; 95), 50 (40; 60), $p = 0,0001$); «лечение» (85 (78; 88), 78 (70; 83) и 65 (50; 78), 50 (42; 67), $p = 0,0001$) и (88 (78; 93), 73 (68; 78) и 57 (40; 65), 50 (40; 60), $p = 0,0001$); «беспокойство» (83 (73; 95), 73 (68; 85) и 60 (33; 91), 50 (38; 63), $p = 0,0001$) и (83 (78; 88), 78 (73; 85) и 58 (41;

75), 50 (35; 60), $p = 0,0001$); «общение» (85 (83; 90), 73 (65; 78) и 55 (33; 70), 42 (41; 50), $p = 0,0001$) и (88 (83; 90), 75 (65; 78) и 66 (50; 83), 42 (40; 50), $p = 0,0001$) по мнению детей и родителей, соответственно.

Резюме

Результаты этого этапа исследования позволили сделать следующее заключение:

– активность ЮИА на ранних стадиях негативно влияет на все составляющие качества жизни детей; о чем свидетельствуют сильные обратные корреляционные связи между значением индекса JADAS71, баллом качества жизни по шкалам «физическое», «эмоциональное», «социальное», «ролевое функционирование» и суммарным баллом качества жизни опросника PedsQL Generic Core Scale; по шкалам «ежедневные действия», «лечение», «боль/утренняя скованность», «беспокойство», «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module и по мнению детей, и их родителей;

– купирование активности болезни и достижение стадии неактивного заболевания/ремиссии обязательное условие восстановления качества жизни пациентов с ЮИА до уровня здоровых детей. Об этом свидетельствует значимое повышение качества жизни пациентов с ранним ЮИА по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module при достижении стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace на фоне лечения этанерцептом/метотрексатом.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

4.1. Клинический пример 1

Пациент К. заболел в сентябре 2012 г. в возрасте 5 лет, когда впервые появились жалобы на повышение температуры тела до 37,8 °С, боль в ногах и пальцах рук, а через 2 месяца – припухлость кистей и стоп. Родители впервые обратились к кардиоревматологу по месту жительства. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами – без эффекта. Суставной синдром прогрессировал, появилась припухлость лучезапястных и коленных суставов. По данным клинического анализа крови выявлены высокие лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ 67 мм/ч, при норме 20 мм/час, СРБ 79,6 мг/л, при норме 5 мг/л). После проведенного обследования был установлен диагноз «юношеский полиартрит» (Код МКБ-10 M08.3), мальчик госпитализирован в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН (далее – НЦЗД).



Рисунок 20 – Общий вид пациента К. до начала терапии метотрексатом



Рисунок 21 – Функциональная способность пациента К. в коленных суставах до начала терапии метотрексатом

При госпитализации в ревматологическое отделение НЦЗД состояние расценивалось как средней тяжести. Суставной синдром носил генерализованный характер: были поражены коленные, голеностопные, лучезапястные, межфаланговые суставы кистей, шейный отдел позвоночника и височно-нижнечелюстные суставы. Движения в пораженных суставах были болезненны и резко ограничены (Рисунки 20– 25). Походка нарушена, мальчик не мог ходить на пятках и носках, сесть на корточки. При лабораторном обследовании выявлено повышение СОЭ до 22 мм/ч (норма 20 мм/час), концентрации СРБ сыворотки крови до 34,48 мг/л (норма до 5 мг/л).



Рисунок 22 – Функциональная способность пациента К. в лучезапястных суставах до начала терапии метотрексатом



Рисунок 23 – Функциональная способность пациента К. в межфаланговых суставах кистей до начала терапии метотрексатом



Рисунок 24 – Функциональная способность пациента К. в шейном отделе позвоночника до начала терапии метотрексатом



Рисунок 25 – Функциональная способность пациента К. в височно-нижнечелюстных суставах до начала терапии метотрексатом



Рисунок 26 – Общий вид пациента К. на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 27 – Функциональная способность пациента К. в коленных суставах на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 28 – Коленные суставы пациента К. на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 29 – Голеностопные суставы пациента К. на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 30 – Функциональная способность пациента К. в лучезапястных суставах на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 31 – Функциональная способность пациента К. в межфаланговых суставах кистей на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 32 – Функциональная способность пациента К. в шейном отделе позвоночника на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 33 – Функциональная способность пациента К. в височно-нижнечелюстных суставах на фоне терапии метотрексатом



Рисунок 34 – Функциональная способность пациента К. на фоне терапии метотрексатом

Учитывая раннее начало заболевания, полиартикулярный суставной синдром, поражение мелких суставов кистей, припухлость коленных и голеностопных суставов, ограничение движений в шейном отделе позвоночника и височно-нижнечелюстных суставах, инициирована терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Через месяц терапии отмечена положительная динамика.

Через 1 мес. наблюдения у ребенка сократилась длительность утренней скованности, уменьшилось число болезненных, припухших суставов, суставов с нарушением функции и число суставов с активным артритом. Снизились лабораторные показатели активности (СОЭ, уровень СРБ сыворотки крови) (Таблица 7).

Через 6 мес. состояние ребенка соответствовало критериям неактивной болезни по индексу JADAS 71 и критериям С. Wallace. У мальчика нормализовались лабораторные показатели активности ЮИА, купировался суставной синдром, длительность утренней скованности сократилась до 5 минут.

Через 12 мес. у мальчика зарегистрирована ремиссия болезни согласно индексу JADAS 71 и критериям С. Wallace, полностью восстановился объем движений во всех пораженных суставах (Рисунок 26–33).

Анализ качества жизни пациента по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module показал, что показатели КЖ были низкими как по данным родительской, так и детской версии (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика качества жизни по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module на фоне терапии метотрекстом у пациента К.

<i>Показатели</i>	<i>До лечения</i>	<i>Через 1 месяц</i>	<i>Через 6 ме- сяцев</i>	<i>Через 12 месяцев</i>
PedsQL Generic Core Scale детская форма				
Физическое функционирование	12,5	37,5	70	75
Эмоциональное функционирование	25	45	55	75
Социальное функционирование	55	60	60	75
Рольное функционирование	40	50	45	70
Суммарный балл КЖ	33	48,125	57,5	73,7
PedsQL Generic Core Scale родительская форма				
Физическое функционирование	34	40	75	75
Эмоциональное функционирование	40	40	40	75
Социальное функционирование	60	60	60	85
Рольное функционирование	25	40	40	65
Суммарный балл КЖ	39	50	53,75	72,5
PedsQL Rheumatology Module детская форма				
«боль/утренняя скованность»	12,5	37,5	65	75
«ежедневные действия»	40	45	60	85
«лечение»	39,2	40	55	85
«беспокойство»	33,3	45	60	85
«общение»	66	68	70	75
PedsQL Rheumatology Module родительская форма				
«боль/утренняя скованность»	37,5	43	65	85
«ежедневные действия»	25	45	65	82
«лечение»	50	50	55	65
«беспокойство»	50	55	58,3	70
«общение»	33,3	40	50	70

Таблица 7 – Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА на фоне терапии метотрексатом у пациента К.

<i>Показатели</i>	<i>До лечения</i>	<i>Через 1 месяц</i>	<i>Через 6 месяцев</i>	<i>Через 12 месяцев</i>
СОЭ мм/час	22	15	7	5
СРБ мг/л	34,48	6	0,75	0,2
Функциональная способность по СНАQ, баллы	2,4	0,63	0,13	0
Оценка пациентом или его родителями состояния здоровья по ВАШ (баллы)	95	48	5	2
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ (баллы)	90	35	0	0
Число болезненных суставов	18	2	0	0
Число припухших суставов	16	10	0	0
Число суставов с активным артритом	18	10	0	0
Число суставов с нарушением функции	18	10	0	0
Длительность утренней скованности (мин)	60	15	5	0
JADAS 71	36,7	18,3	0,5	0,2
Стадия неактивной болезни по С.Wallace.	нет	нет	да	да
Стадия неактивной болезни по JADAS 71	нет	нет	да	да

У мальчика отмечались значительное ограничение физической активности, нарушение сна, грусть. По данным опросника PedsQL Rheumatology Module у ребенка был болевой синдром, утренняя скованность, выявлены затруднения в повседневной деятельности, болезненное отношение к медицинским манипуляциям, выраженное беспокойство; трудности, связанные с общением с медицинским персоналом и здоровыми детьми по поводу заболевания (Таблица 6).

Через 1 мес. терапии балл КЖ повысился по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module (Таблица 6).

Через 6 и 12 мес. качество жизни пациента по шкалам «физическое», «эмоциональное», «социальное» и «ролевое» функционирование, а также суммарный балл КЖ значительно повысились, но не достигли уровня здоровых сверстников по

всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale, что отражает результаты, полученные в исследовании (Таблица 6).

Через 6 и 12 мес. балл КЖ также повысился по шкалам «ежедневные действия», «боль/утренняя скованность», «лечение», «беспокойство» и «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module.

До начала лечения качество жизни мальчика по опроснику HUI3 было снижено по всем атрибутам – «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности», «боль», кроме атрибутов «зрение», «слух» и «речь».

Через месяц у ребенка балл КЖ по атрибутам – «способность передвигаться» повысился – с 0,84 до 0,87, «мелкая моторика» – с 0,9 до 0,92, «эмоции» – с 0,79 до 0,81, «когнитивные способности» – с 0,74 до 0,85, «боль» – с 0,74 до 0,76. Через 6 месяцев балл КЖ по атрибутам «способность передвигаться» повысился – с 0,84 до 0,96, «мелкая моторика» – с 0,9 до 0,94, «эмоции» – с 0,79 до 0,91, «когнитивные способности» – с 0,74 до 0,91, «боль» – с 0,74 до 0,96. Через 12 месяцев лечения баллы повысились в 2 раза и не отличались от уровня здоровых сверстников по всем атрибутам, кроме атрибута «мелкая моторика» (Рисунок 35).

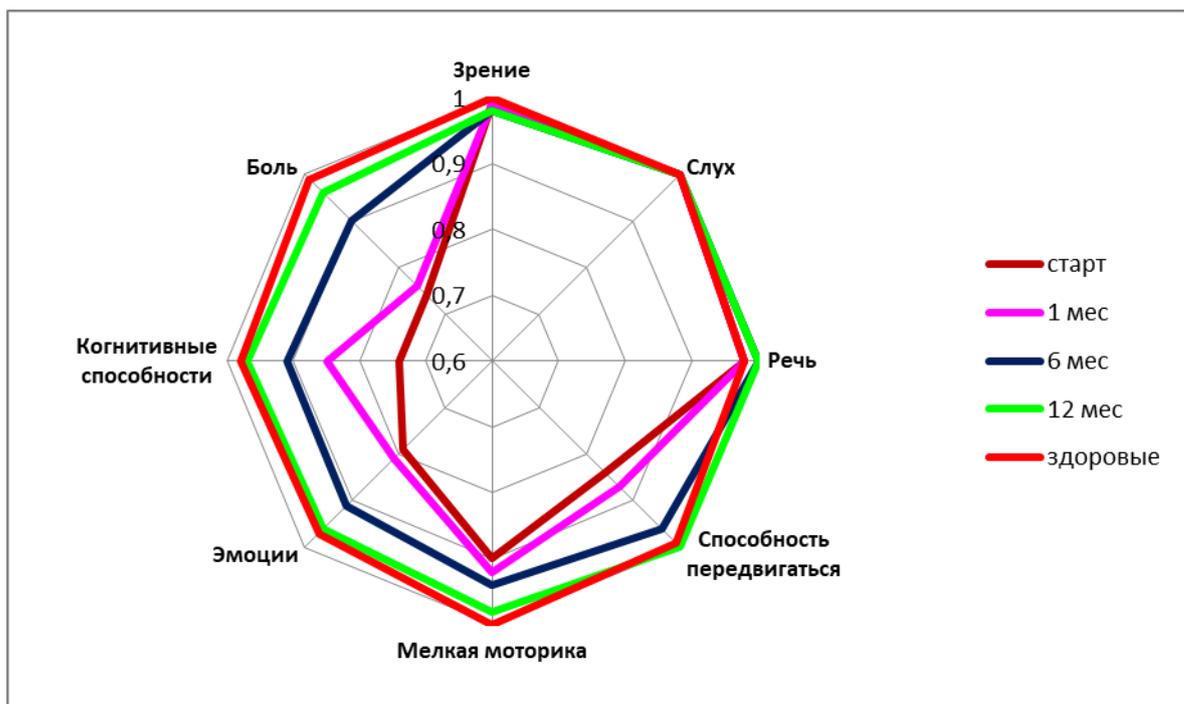


Рисунок 35 – Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни по одноатрибутным признакам на фоне лечения метотрексатом у пациента К.

Таким образом, через 12 мес. от начала терапии метотрексатом у мальчика не только восстановился объем движений в пораженных суставах и нормализовались лабораторные показатели активности болезни, существенно повысилось качество жизни по всем опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module, HUI3.

4.2. Клинический пример 2

Девочка Д. заболела в возрасте 2 лет 10 месяцев, когда впервые появились хромота и припухлость левого коленного сустава. Родители обратились к врачу ортопеду-травматологу по месту жительства, был выставлен диагноз – «Реактивная артропатия» (Код МКБ-10 M02.9), и была наложена гипсовая лангета. Через месяц у пациентки появилась припухлость лучезапястных и проксимальных межфаланговых суставов, родители обратились ревматологу. Ребенку выполнено лабораторное обследование, по результатам которого выявлено повышение СОЭ до 23 мм/ч (норма 20 мм/час); сывороточной концентрации СРБ – до 9 мг/л (норма до 5 мг/л), снижение уровня гемоглобина крови до 110 г/л (норма 120 г/л). В октябре 2012 г. назначены нестероидные противовоспалительные препараты. Эффект от терапии не зарегистрирован. В связи с этим девочка в ноябре 2012 г. госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении состояние расценивалось как средней тяжести, суставной синдром носил полиартикуляционный характер с поражением локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, проксимальных межфаланговых суставов кистей. Длительность утренней скованности составила 2 часа. В клиническом анализе крови выявлены повышение СОЭ до 42 мм/ч (норма до 20 мм/час), гипохромная анемия (Hb – 105 г/л, норма 120 г/л), повышение числа лейкоцитов крови до 12×10^9 л (норма до 9×10^9 л), сывороточного уровня СРБ до 69 мг/л (норма до 5 мг/л).

Учитывая раннее начало заболевания, полиартикулярный суставной синдром, высокие лабораторные показатели активности заболевания, инициирована терапия ингибитором ФНО- α – этанерцептом в дозе 0,8 мг/неделю. Уже после двух инъекций препарата отмечена положительная динамика: уменьшилась выраженность болевого синдрома и сократилась продолжительность утренней скованности в пораженных суставах.



Рисунок 36 – Общий вид пациентки Д. до начала терапии этанерцептом

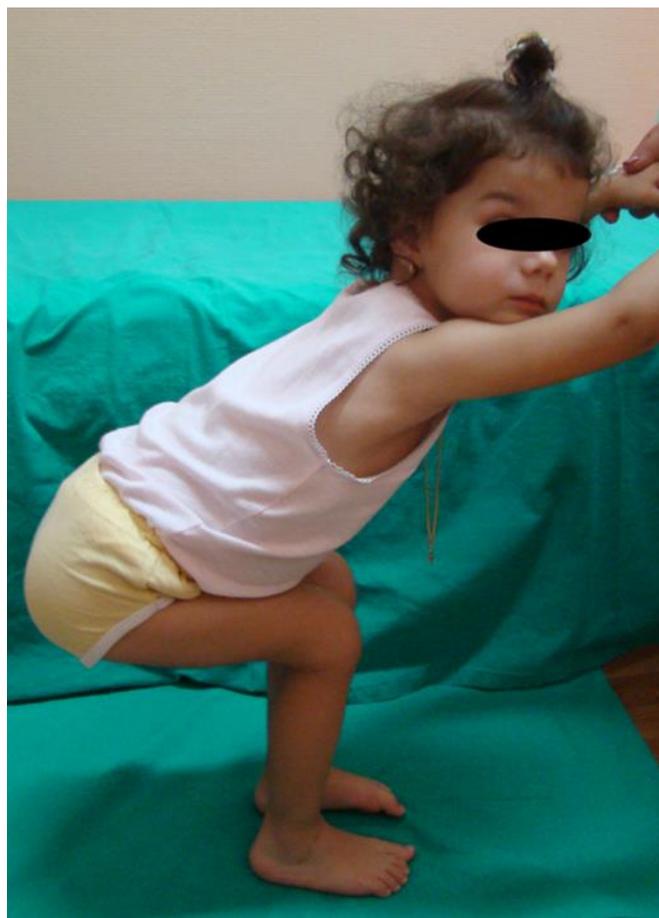


Рисунок 37 – Функциональная способность пациентки Д. в коленных суставах до начала терапии этанерцептом

Через 1 мес. наблюдения у ребенка сократилась длительность утренней скованности, уменьшилось число болезненных, припухших суставов, суставов с нарушением функции и число суставов с активным артритом. Снизились лабораторные показатели активности (СОЭ, уровень СРБ сыворотки крови) (Таблица 9). Через 6 мес. состояние ребенка соответствовало критериям неактивной болезни по индексу JADAS 71 и критериям С. Wallace. У девочки нормализовались лабо-

раторные показатели активности, купировались утренняя скованность и суставной синдром.

Через 12 мес. у ребенка зарегистрирована ремиссия болезни согласно индексу JADAS 71 и критериям С. Wallace, полностью восстановился объем движений во всех пораженных суставах (Рисунок 40–42).

Анализ качества жизни проводился по опросникам PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module, опросник HUI не использовался в связи с возрастом ребенка младше 5 лет. До начала терапии по данным опросника PedsQL Generic Core Scale по родительской версии баллы КЖ были низкими, что отражало ограничение физических, социальных и ролевых функций, снижение эмоционального статуса, беспокойство об эффективности и безопасности терапии.

По данным опросника PedsQL Rheumatology Module у ребенка также отмечалось снижение КЖ по всем шкалам: ребенка беспокоила боль, отмечались утренняя скованность и ограничения в ежедневных действиях. Через 1 мес. терапии балл КЖ повысился по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module.



Рисунок 38 – Функциональная способность пациентки Д. в голеностопных суставах до начала терапии этанерцептом



Рисунок 39 – Функциональная способность пациентки Д. в лучезапястных суставах до начала терапии этанерцептом



Рисунок 40 – Общий вид пациентки Д. на фоне терапии этанерцептом



Рисунок 41 – Функциональная способность пациентки Д. на фоне терапии этанерцептом



Рисунок 42 – Функциональная способность пациентки Д. в коленных суставах на фоне терапии этанерцептом

Через 6 и 12 мес. качество жизни пациентки значительно повысилось по шкалам «физическое», «эмоциональное», «социальное» и «ролевое» функционирование, а также суммарный балл КЖ. Балл КЖ уже не отличался от показателя здоровых сверстников по шкалам «физическое» и «эмоциональное» функционирование, но не достиг его по шкалам «ролевое» и «социальное» функционирование (Таблица 8).

По опроснику PedsQL Rheumatology Module через 6 и 12 месяцев балл КЖ повысился по шкалам «ежедневные действия», «боль/утренняя скованность», «лечение» (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика качества жизни по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module на фоне терапии этанерцептом у пациентки Д.

<i>Показатели</i>	<i>До лечения</i>	<i>Через 1 мес.</i>	<i>Через 6 мес.</i>	<i>Через 12 мес.</i>
PedsQL Generic Core Scale родительская форма				
Физическое функционирование	18,75	35	75	90
Эмоциональное функционирование	25	40	55	90
Социальное функционирование	40	50	65	75
Роловое функционирование	33,33	45	60	70
Суммарный балл КЖ	29,27	42,5	63,7	81,25
PedsQL Rheumatology Module родительская форма				
«боль/утренняя скованность»	25	50	80	90
«ежедневные действия»	25	30	75	85
«лечение»	40	40	65	70

Таблица 9 – Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА на фоне терапии этанерцептом у пациентки Д.

<i>Показатели</i>	<i>До лечения</i>	<i>Через 1 мес.</i>	<i>Через 6 мес.</i>	<i>Через 12 мес.</i>
СОЭ мм/час	42	25	8	6
СРБ мг/л	69	8	2	0,5
Функциональная способность по опроснику SNAQ, баллы	1,75	0,25	0,125	0
Оценка пациентом или его родителями состояния здоровья по ВАШ (баллы)	77	50	2	0
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ (баллы)	69	47	0	0
Число болезненных суставов	16	6	0	0
Число припухших суставов	6	2	0	0
Число суставов с активным артритом	16	2	0	0
Число суставов с нарушением функции	16	2	0	0
Длительность утренней скованности (мин)	90	10	0	0
JADAS71	32,8	12,2	0,2	0
Стадия неактивной болезни по С. Wallace	нет	нет	да	да
Стадия неактивной болезни по JADAS 71	нет	нет	да	да

Таким образом, через 12 мес. от начала терапии этанерцептом у девочки не только восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни, но и повысилось качество жизни.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит является наиболее распространенным ревматическим заболеванием в детском возрасте и основной причиной детской инвалидности, негативно влияет на мелкую и крупную моторику, приводит к снижению активности и физического функционирования пациентов [46, 47, 146, 169]. Боль, которую испытывают дети с ЮИА, также играет очень важную роль в затруднениях в повседневной жизни [144, 165]. Таким образом, весьма актуально проведение анализа влияния заболевания и особенно его терапии на качество жизни детей с ЮИА.

Метотрексат остается наиболее широко используемым препаратом при лечении ЮИА и рекомендуется в качестве начальной терапии практически для всех суставных вариантов заболевания [44, 45]. Внедрение в клиническую практику патогенетической иммуносупрессивной терапии метотрексатом позволило существенно улучшить качество жизни у большинства больных ЮИА [152]. Однако у 30-50% пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [22, 45, 87, 98]. Ингибиторы ФНО- α , одним из которых был этанерцепт, стали первыми биологическими агентами, которые начали широко применять в клинической практике [3, 37, 40, 49, 83].

Внимание врачей ревматологов, как правило, в первую очередь направлено на снижение активности заболевания, оценку эффективности и безопасности проводимой терапии. Однако, мало что известно о влиянии самого заболевания, а также терапии, назначенной на ранних стадиях, на качество жизни детей с ЮИА, которым, как правило, необходимо длительное или пожизненное лечение, в том числе с применением повторных, часто инвазивных методов [39, 41, 62, 118, 146].

Целью нашего исследования было оценить влияние болезни на ранних стадиях и терапии растворимым рецептором ФНО- α (этанерцептом) в сравнении с иммунодепрессантом (метотрексатом) на качество жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Для реализации поставленной цели нам предстояло решить следующие задачи: определить степень влияния болезни на качество жизни пациентов с ЮИА с применением опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3; сравнить динамику показателей активности ювенильного идиопатического артрита на фоне раннего назначения этанерцепта и метотрексата; провести сравнительный анализ влияния терапии этанерцептом и метотрексатом на показатели качества жизни с помощью опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale и Health Utilities Index Mark 3; определить наличие корреляции между достижением стадии неактивной болезни/ремиссии и динамикой показателей качества жизни пациентов с ранним ювенильным идиопатическим артритом в условиях лечения этанерцептом и метотрексатом.

В проспективное исследование включено 100 детей (38% мальчиков; 62% девочек) с ранним ЮИА без системных проявлений (длительность заболевания менее 2-х лет): в основную группу (I группа, n = 50) – пациенты, получавшие этанерцепт, в группу сравнения (II группа, n = 50) – метотрексат. Контрольную группу (n = 100) составили здоровые дети. Оценка эффективности терапии и ее влияние на все составляющие КЖ детей проводилась через 1, 6 и 12 месяцев наблюдения.

У всех пациентов с ЮИА до включения в исследование отмечались активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая активность болезни, по мнению пациентов или их родителей и врачей, соответственно.

На первом этапе исследования оценивалась степень влияния раннего ЮИА на качество жизни больных детей с применением опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3.

Результаты комплексного анализа показали, что ювенильный артрит уже на ранних стадиях негативно влияет на разносторонние составляющие качества жизни больных детей, о чем свидетельствует достоверно более низкий балл КЖ паци-

ентов с ЮИА в сравнении со здоровыми сверстниками, по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3, что отражает боль, скованность, значительное ограничение физической, социальной и ролевой активности, трудности в общении, эмоциональную нестабильность, беспокойство в отношении боли, возникающей при парентеральном введении лекарственных препаратов, развития возможных осложнений и эффективности терапии.

Исследований влияния ювенильного артрита на качество жизни детей с применением комплексного анализа с помощью опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module, Health Utilities Index Mark 3 на ранних стадиях в доступной литературе мы не встретили. В большинстве проводимых исследований оценивалось влияние ЮИА лишь на некоторые стороны качества жизни детей, как правило на поздних стадиях болезни.

В исследовании Денисовой Р. В. и соавт. анализировалось влияние терапии ингибитором ФНО- α инфликсимабом на качество жизни с помощью опросников SNAQ, PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module детей с ювенильным артритом, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии [14]. В исследование было включено 265 детей в возрасте от 2 до 18 лет, из них – 97 пациентов (29 мальчиков, 68 девочек) с различными вариантами позднего ювенильного артрита и 168 практически здоровых детей (62 мальчика, 106 девочек), относящихся к 1 группе здоровья. К моменту назначения инфликсимаба абсолютное большинство пациентов с ЮИА ($n = 93$) лечились метотрексатом и другими иммунодепрессантами. До назначения инфликсимаба параметры качества жизни детей с ювенильным артритом по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale были достоверно ниже в сравнении со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$) по данным опроса детей и их родителей.

В исследование Семеновой О. В. включены 94 пациента в возрасте 11–18 лет с поздним ювенильным артритом (ЮА) длительностью более 10 лет [29]. Группу контроля составили 60 условно здоровых детей. Для оценки КЖ использована официальная русскоязычная родительская версия опросника Child Health

Questionnaire (CHQ-PF50). Результаты исследования показали, что качество жизни пациентов с ЮА по 10 основным шкалам опросника CHQ было достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,01$). Пациенты с ЮА могли выполнить не более половины максимального объема физической нагрузки. Эмоциональные и поведенческие проблемы, связанные со здоровьем, у больных детей ограничивали школьную активность и повседневное общение. Самые низкие средние значения психического здоровья выявлены у детей с РФ-позитивным полиартритом ($67,0 \pm 12,0$) и системной формой ЮА ($68,4 \pm 19,0$), что могло свидетельствовать о наличии у них тревоги или депрессии. Низкими также были показатели общего восприятия здоровья ($28,0 \pm 14,8$). Родители пациентов с ЮА испытывали эмоциональное беспокойство ($64,5 \pm 23,8$) и были ограничены в свободном времени ($55,9 \pm 24,9$).

На следующем этапе нашего исследования проводилась сравнительная оценка динамики показателей активности ювенильного идиопатического артрита на фоне раннего назначения этанерцепта и метотрексата.

Результаты исследования показали, что этанерцепт в сравнении с метотрексатом оказал более быстрый и выраженный противовоспалительный эффект у пациентов с ранним ЮИА: клинические и лабораторные показатели активности, активность болезни по ВАШ врача и индексу JADAS71 достоверно снизились, функциональная способность по опроснику CHAQ повысилась, а состояние здоровья пациентов по ВАШ пациента/родителя улучшилось через 1 и 6 месяцев терапии этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Мы проанализировали исследования эффективности этанерцепта и метотрексата в реальной клинической практике.

В исследовании Kearsley-Fleet L et al. анализировалось влияние лечения этанерцептом на активность болезни в течение первого года терапии у 496 детей с поздним ЮИА [108]. Средний возраст на момент начала лечения составлял 11,2 года, средняя длительность заболевания – 3 (IQR: 2–7) года, длительность наблюдения – 1 год. Более половины пациентов в комбинации с этанерцептом получали метотрексат (55%), 28% – пероральные ГКС. Медиана CHAQ составляла

1,3 (IQR: 0,6–2,0), индекса JADAS71 – 16,9 (IQR: 12,0–24,5). Оценку эффективности терапии проводили через год с использованием индекса JADAS71, а также на основании достижения улучшения по критерию АКРпеди 90 и минимальной активности заболевания. Через 1 и 6 мес. в отличие от нашего исследования оценка эффективности не проводилась.

Через 1 год улучшение по критериям АКРпеди 30/50/90 зарегистрировано у 74%/69%/38% пациентов, достижение минимальной активности заболевания – у 48% пациентов; индекс JADAS71 снизился до 3,7 (IQR: 0,6–9,3; $P < 0,001$) баллов [108].

В нашем исследовании влияние лечения этанерцептом и метотрексатом на активность болезни мы оценивали уже через месяц лечения. До начал терапии активность болезни по индексу JADAS71 в обеих группах пациентов с ЮИА была сопоставима и составила 18 (13; 23) и 18 (25; 21) баллов, соответственно; $p = 0,8718$.

Уже через 1 мес. динамика активности раннего ЮИА по индексу JADAS71 значительно отличалась у пациентов, лечившихся этанерцептом, в сравнении с метотрексатом. У пациентов, получавших этанерцепт, индекс JADAS71 статистически достоверно снизился более чем в 2 раза: с 18 (13; 23) до 7,3 (5,7; 13,7) баллов, $p = 0,0001$. У пациентов, лечившихся метотрексатом, наблюдалась лишь тенденция к снижению активности болезни, индекс JADAS71 снизился незначительно с 18 (25; 21) до 17 (14; 20) баллов, ($p = 0,0041$), и был достоверно выше, чем в группе этанерцепта ($p = 0,0001$). Значимое снижение индекса JADAS71 у пациентов, получавших метотрексат, с 18 (25; 21) до 3,5 (1,1; 10) баллов ($p = 0,0001$) зарегистрировано только через 6 мес. наблюдения.

Через 6 мес. ремиссия болезни зарегистрирована у 50 % пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом, и 22% – метотрексатом, минимальная активность болезни – у 20 % и 30 % больных, соответственно (индекс JADAS71 составил 0,5 (0; 1,7) и 3,5 (1,1; 10) балла $p < 0,0001$, в группе этанерцепта и метотрексата. соответственно).

Через 12 мес. ремиссия ЮИА наблюдалась у 80 % и 61% больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно; минимальная активность заболевания – у 11 % и 21 %, соответственно (индекс (JADAS71 составил 0 (0; 0,8) и 1,2 (0; 3,5; $p = 0,0001$ балла, в группе этанерцепта и метотрексата, соответственно).

В исследовании Wallace C. и соавт. анализировалась эффективность назначения метотрексата, этанерцепта и преднизолона у детей с полиартикулярным ранним ЮИА длительностью менее 12 месяцев [182]. В исследование включены 85 детей в возрасте от 2 до 16 лет. Пациенты в первой группе получали метотрексат в дозе 0,5 мг/кг/неделю подкожно (максимум 40 мг/неделю) и преднизолон 0,5 мг/кг/сутки (максимум 60 мг/сутки) с принудительным снижением дозы до 0 к 17 неделе и этанерцепт 0,8 мг/кг/нед подкожно (максимум 50 мг/нед). Пациенты второй группы получали метотрексат, плацебо преднизолона, с постепенным снижением дозы до 0, и плацебо этанерцепта, вводимые еженедельно.

К 6 месяцу наблюдения неактивное заболевание было достигнуто у 17/42 (40%) пациентов в первой группе и у 10/43 (23%) – второй ($p = 0,088$). Через 12 месяцев клиническая ремиссия на фоне проводимого лечения зарегистрирована у 9 пациентов первой и 3 пациентов второй группы ($p = 0,053$) [179].

В нашем исследовании стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace через 6 месяцев наблюдения была зарегистрирована у 29% и 15% пациентов, через 12 мес – ремиссия – у 76% и 58% пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Сравнивать результаты нашего исследования и исследования Wallace C. и соавт. сложно. Дизайн исследования Wallace C. и соавт., в отличие от нашего, предусматривал назначение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут в комбинации с этанерцептом или метотрексатом, что не позволяет сделать вывод об истинной эффективности указанными препаратами на ранней стадии болезни.

На следующем этапе нашего исследования проводился сравнительный комплексный анализ влияния назначения этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ювенильного артрита на качество жизни больных детей по опросникам PedsQL

Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3.

Анализ динамики качества жизни по четырем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale («физическое», «эмоциональное», «социальное» и «ролевое» функционирование) пациентов с ЮИА в условиях раннего назначения этанерцепта/метотрексата показал, что терапия обоими препаратами обеспечила повышение качества жизни пациентов по всем шкалам опросника. Однако, у пациентов, получавших этанерцепт, в сравнении с пациентами, лечившимися метотрексатом, КЖ повышалось достоверно быстрее и более значительно по всем шкалам опросника в течение всего периода наблюдения.

Этанерцепт значительно быстрее и эффективнее обеспечил улучшение и восстановлением функциональной способности пациентов, о чем свидетельствует динамика КЖ по шкале «физическое функционирование». У пациентов, получавших этанерцепт, «физическое функционирование» по опроснику PedsQL Generic Core Scale, достоверно повысилось уже через месяц после начала терапии, продолжало улучшаться в течение всего периода наблюдения и через 12 мес. достоверно не отличалось от показателя здоровых сверстников и по мнению детей (90 (85; 90) и 93 (87; 96) балла, $p = 0,1166$) и по мнению родителей (90 (85; 90) и 93 (87; 96) балла, $p = 0,9438$).

В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, несмотря на значимую положительную динамику через 1 и 6 мес., через 12 мес. «физическое функционирование» было достоверно ниже показателя основной группы и по мнению детей (80 (75; 90); 90 (85; 90) баллов, $p = 0,0001$), и по мнению родителей (85 (80; 90); 90 (85; 90) баллов, $p = 0,0001$). В отличие от показателя основной группы, физическое функционирование в условиях терапии метотрексатом не достигло уровня здоровых сверстников, а балл КЖ составил, соответственно, 80 (75; 90) и 93 (87; 96) – по детской версии ($p = 0,001$); 85 (80; 90) и 93 (87; 96) – по родительской ($p = 0,001$).

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей ранее было проведено открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследова-

ние без группы сравнения по оценке качества жизни по опросникам CHAQ, PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale у 25 пациентов в возрасте 8 (6; 11) лет с поздним ЮИА (средняя длительность болезни до назначения этанерцепта составляла 3,5 (2,5; 4,2) года), лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом [1].

До начала лечения этанерцептом в условиях стандартной иммуносупрессивной терапии балл качества жизни по шкале «физическое функционирование» составил 40 (21,9; 48) и 34 (16; 40), по мнению детей и родителей, соответственно. Первый анализ влияния этанерцепта на КЖ, проводившийся через 6 нед после начала терапии, показал, что физическая активность пациентов с поздним ЮИА достоверно повысилась и по детской и родительской формам опросника ($p < 0,001$) и составила 64 (56; 70) и 60 баллов (56; 70), соответственно. В течение дальнейшего наблюдения через 3, 6, 9 и 12 мес. качество жизни детей с ЮИА по шкале «физическое функционирование» продолжало статистически значимо улучшаться.

В исследовании Денисовой Р. В. и соавт. до инициации терапии инфликсимабом показатель качества жизни в условиях стандартной иммуносупрессивной терапии по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale был низким и составил 34 (22; 50) и 31 балл (19; 41), по мнению детей и родителей, соответственно. Уже через 6 недели после начала лечения ингибитором ФНО- α физическая активность пациентов достоверно повысилась, а балл КЖ составил 69 (65; 78) и 70 (62; 84) – по детской и родительской формам опросника ($p < 0,001$), соответственно. Дальнейшее наблюдение показало, что качество жизни по шкале «физическое функционирование» продолжало достоверно улучшаться через 3, 6 и 9 мес. анти ФНО терапии [13], а через год – значимо не отличалось от уровня у здоровых сверстников.

Наряду с физическим функционированием эмоциональная составляющая играет очень большую роль в жизни больных детей.

До включения в наше исследование дети испытывали такие чувства, как страх, грусть, злость, многие отметили нарушение сна. Все это отразилось на ре-

зультатах анализа по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale. Качество жизни всех детей с ЮИА по шкале «эмоциональное функционирование» было достоверно ниже показателя детей контрольной группы как по детской, так родительской форме опросника.

На фоне терапии этанерцептом эмоциональное состояние детей значительно улучшилось уже через месяц наблюдения, как по мнению самих пациентов, так и их родителей. В течение 12 мес. эмоциональная составляющая качества жизни по опроснику PedsQL Generic Core Scale в условиях терапии этанерцептом продолжала повышаться и через год уже достоверно не отличалась от показателя здоровых сверстников, а балл КЖ составил, соответственно, 85 (80; 90); 85 (80; 90), $p = 0,8896$ – по детской и 85 (85; 90); 85 (80; 90), $p = 0,7841$ по взрослой версии опросника.

У пациентов, лечившихся метотрексатом, качество жизни по шкале «эмоциональное функционирование», также достоверно повысилось через месяц после начала терапии, однако в течение всего периода наблюдения было значимо ниже показателя детей, получавших этанерцепт, и по мнению детей и их родителей, а балл КЖ через 12 мес. составил, по мнению детей, 85 (80; 90) и 75 (75; 90); $p = 0,029$ в основной группе и группе сравнения, соответственно; 85 (80; 90) и 75 (75; 85), $p = 0,0001$ – по мнению родителей.

Так же, как и физическая, эмоциональная составляющая качества жизни детей, лечившихся МТ, через 12 мес. терапии не достигла уровня здоровых сверстников, и балл КЖ в группе метотрексата был достоверно ниже, чем в контрольной группе, как по мнению детей (75 (75; 90) и 85 (80; 90), соответственно, $p = 0,05$) так и по мнению родителей (75 (75; 85) и 85 (80; 90), соответственно, $p = 0,0001$).

В открытом моноцентровом нерандомизированном наблюдательном исследовании качества жизни по опросникам CHAQ, PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale» [1], проведенном в НМИЦ здоровья детей, у 25 пациентов с поздним ЮИА, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом, «статистически достоверное улучшение КЖ по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale наблюдалось через 6 мес. тера-

пии этанерцептом. По мнению детей, показатель эмоционального фона повысился с 60 (36; 80) до 72 баллов (65; 80), по мнению родителей – с 51 (35; 71) до 77 баллов (59; 80). Через 1 год показатель качества жизни по шкале «эмоциональное функционирование» по детским формам опросника повысился до 89 (61; 100), а по родительским – до 83 баллов (64; 93) [1].

В исследовании Денисовой Р. В. и соавт., в котором оценивалось влияние терапии инфликсимабом на качество жизни пациентов и с поздним, и с ранним ЮИА, статистически достоверное улучшение КЖ по шкале «эмоциональное функционирование» наблюдалось уже через 1,5 мес. после начала лечения ингибитором ФНО- α . По мнению детей, эмоциональный фон повысился с 40 (33; 50) до 55 баллов (55; 70), по мнению родителей – с 31 (24; 45) до 55 (50; 65). Через год после начала лечения инфликсимабом показатель качества жизни по шкале «эмоциональное функционирование» по детским формам опросника повысился до 75 (65; 80), а по родительским – до 70 (65; 75) баллов, но по-прежнему было достоверно ниже аналогичных показателей здоровых детей по мнению родителей ($p < 0,001$) [13].

До включения в наше исследование дети плохо общались со сверстниками и медицинским персоналом, не хотели обсуждать свое заболевание, часто пропускали детские сады/школы в связи с болезнью или необходимостью посещения врача. Это отразилось на качестве жизни по шкалам «социальное» и «ролевое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale, которое и у пациентов основной группы, и группы сравнения было достоверно ниже, чем в контрольной группе, как по мнению детей, так и родителей.

«Ролевое» и «социальное» функционирование по результатам нашего исследования – самые уязвимые стороны качества жизни уже на ранних стадиях ЮИА. Об этом свидетельствуют низкие баллы КЖ по соответствующим шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale до начала лечения и динамика этих функций в течение года наблюдения.

У пациентов, получавших этанерцепт, социальные и ролевые функции в течение 12 мес. наблюдения достоверно улучшились, о чем свидетельствует тот

факт, что детям стало легче говорить о своей болезни, они стали реже пропускать детские сады и школы. Однако несмотря на явную положительную динамику, ограничение этих функций сохранялось, что подтверждается статистически более низким баллом КЖ через 12 мес. у пациентов, лечившихся этанерцептом, по сравнению контрольной группой: 83 (80; 90), 95 (90; 95) – по мнению детей ($p = 0,0001$); 80 (75; 90), 95 (90; 100) – по мнению родителей ($p = 0,0001$) по шкале «социальное функционирование» опросника; 75 (70; 80), 85 (75; 90), $p = 0,001$ – по детской; 75 (75; 80), и 83 (75; 90), $p = 0,008$ – по родительской по шкале «ролевое функционирование».

В группе сравнения, у пациентов, получавших метотрексат, социальное и ролевое функционирование также достоверно повысилось уже через месяц терапии и продолжало улучшаться в течение всего периода наблюдения. Однако, через 12 мес. было достоверно ниже показателя детей, лечившихся этанерцептом, и составило, соответственно, 83 (80; 90); 75 (70; 75) баллов, ($p = 0,0001$) – по мнению детей, 80 (75; 90); 75 (70; 75) баллов ($p = 0,0001$) – по мнению родителей по шкале «социальное функционирование»; 75 (70; 80); 70 (65; 75) баллов, ($p = 0,016$) по детской и 75 (75; 80); 70 (65; 75) баллов ($p = 0,001$) – по родительской версии опросника по шкале «ролевое функционирование».

Так же, как и в основной группе, социальные и ролевые функции детей, лечившихся метотрексатом, не достигли уровня здоровых сверстников, о чем свидетельствует достоверно более низкий балл, который, соответственно, составил 75 (70; 75), 95 (90; 95), $p = 0,0001$ по мнению детей; 75 (70; 75), 95 (90; 100), $p = 0,0001$ по мнению родителей по шкале «социальное функционирование»; 70 (65; 75), 85 (75; 90), $p = 0,0001$ и 70 (65; 75) и 83 (75; 90), $p = 0,0001$ – по шкале «ролевое функционирование».

Наши данные коррелируют с результатами исследования Денисовой Р.В. и соавт, в котором также несмотря на значительную положительную динамику на фоне терапии инфликсимабом, качество жизни по шкале «социальное функционирование» пациентов с ЮИА через год наблюдения было достоверно ниже ($p < 0,01$) показателя здоровых сверстников и по мнению детей и их родителей [13].

На «социальное» и «ролевое» функционирование детей с ЮИА также негативно могут влиять болевые ощущения и дискомфорт, связанные с введением лекарственных препаратов. В частности, такие нежелательные явления как тошнота и рвота, развивающиеся у детей, получающих метотрексат, что наблюдалось и в нашем исследовании, могло отразиться на более низких баллах КЖ по шкалам «социальное» и «ролевое» функционирование в сравнении с пациентами, получавшими этанерцепт, у которых таких нежелательных явлений не зарегистрировано, и здоровыми сверстниками.

В исследовании Burnett Н.Ф. и соавт. проводилась ранжирование показателей качества жизни у 105 пациентов с ЮИА методом эксперимента с дискретным выбором [62]. Как и ожидалось, родители выбирали компромиссный вариант между последствиями для здоровья («побочные эффекты», «участие в повседневных делах», «ребенок сообщил о боли из-за артрита»), и проблемами медикаментозного лечения («затраты для вас», «режим терапии», «количество пропущенных дней в школе»).

По степени важности для родителей вне зависимости от возраста ребенка атрибуты располагались в следующем порядке: «участие в повседневных делах», «ребенок сообщил о боли из-за артрита» и «затраты для вас». Для родителей детей старшего возраста важнее был контроль над болью, а при длительном периоде болезни – «участие в повседневной деятельности» [62].

Все родители детей с ЮИА вне зависимости от возраста и длительности заболевания предпочитали лечение, уменьшающее боль и улучшающее повседневную деятельность, даже если эта терапия, сопровождалась побочными реакциями, требовала высокого «уровня ответственности» по отношению к регулярности, и увеличивала количество «пропущенных дней в школе» [62].

В нашем исследовании мы получили схожие результаты по шкалам «ежедневная деятельность», «лечение», «боль» опросника PedsQL Rheumatology Module.

До начала лечения родители переживали, что у детей есть ограничения, связанные с повседневной деятельностью, общением с медицинским персоналом и

другими людьми по поводу своего заболевания, беспокоились о возможных нежелательных явлениях лекарственных препаратов и эффекта от проводимого лечения, что отразилось на баллах качества жизни, которые были достоверно ниже показателей здоровых сверстников.

Результаты нашего исследования показали, что назначение этанерцепта на ранних стадиях ЮИА достоверно быстрее и эффективнее в сравнении с метотрексатом обеспечило повышение качества жизни детей по опроснику PedsQL Rheumatology Module. У пациентов, получавших этанерцепт, качество жизни по шкалам «боль/утренняя скованность», «ежедневные действия», «беспокойство», «лечение» и «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module значимо повысилось и достигло уровня здоровых сверстников через 1 и 6 месяцев, у детей, лечившихся метотрексатом – через 6 и 12 месяцев, соответственно.

Боль является распространенным стрессором у детей с ревматическими заболеваниями и чаще всего возникает из-за артрита [41, 42, 43, 57, 58]. Клинический опыт показывает, что маленькие дети с артритом часто на боль не жалуются. Скорее, их родители наблюдают опухший сустав, например, коленный или голеностопный, или хромоту. Дети старшего возраста с артритом чаще отмечают чувство боли. Боль в течение долгого времени остается серьезной проблемой и оказывает значительное влияние на качество жизни детей [42, 57, 58, 118]. В нашем исследовании до начала лечения у пациентов отмечался болевой синдром и выраженная утренняя скованность, о чем свидетельствует низкий балл качества жизни по шкале «боль/утренняя скованность» опросника PedsQL Rheumatology Module в основной группе и группе сравнения, по мнению детей, – 62 (56; 81); 45 (40; 56), $p = 0,0002$ и по мнению родителей – 60 (37; 75); 50 (43; 62), $p = 0,089$. Болевой синдром, связанный с болезнью может усугубиться болью, возникающей при парентеральном введении лекарственных препаратов.

По данным исследования Mulligan К. и соавт. и Van der Meer А. и соавт. дистресс, связанный с введением метотрексата, как перорально, так и подкожно, негативно влияет на качество жизни детей с ЮИА [129, 172]. Интерпретация этих исследований в контексте боязни иглы затруднена из-за связанной с метотрекса-

том упреждающей тошноты и рвоты. Сочетание боязни иглы, воздействия лечения метотрексатом и процедурных последствий, например, взятия проб крови, способствует дистрессу и снижению качества жизни детей с ЮИА.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Испании Barral Mena и соавт. в течение 8 лет, со средним периодом лечения 45,7 месяцев [45], отмечено, что метотрексат был отменен по причине развития НЯ у 37/107 пациентов (34,6%), в большинстве случаев причиной отмены явилось повышение уровня трансаминаз ($n = 14$, 37,8%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта ($n = 6$, 16,3%) и изменения поведения ($n = 9$, 16,3%). Метотрексат является терапией выбора для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, но у 50% детей развивается различные нежелательные явления. Хотя они не являются тяжелыми, но приводят к прерыванию терапии у 35% детей [45].

Согласно полученным нами данным, из группы сравнения исключены 16/50 (32%) пациентов. На сроке 6 месяцев наблюдения было исключено 3/50 (6%) детей в связи с повышением аминотрансфераз и 7/50 (14%) – в связи с развитием вторичной неэффективности. На сроке 12 месяцев выбыло 6 (12%) детей по причине развития вторичной неэффективности. Разница полученных результатов может быть обусловлена небольшим сроком наблюдения за пациентами, получавших метотрексат, в нашей когорте.

В исследовании, проведенном Mulligan К. и его коллегами, более трети детей часто или почти всегда боялись инъекций и/или анализов крови [129]. Половина детей испытывали эти чувства хотя бы иногда. Беспокойство детей по поводу подкожных инъекций МТ, но не анализов крови, наблюдались чаще, чем у получавших МТ перорально. Младший возраст и меньшая продолжительность лечения были связаны с беспокойством по поводу анализов крови, которое было значимым, независимым предиктором худших оценок по психосоциальному анализу. Беспокойство по поводу инъекций было связано с меньшим возрастом, подкожным введением метотрексата и более высокой активностью заболевания. Тревога по поводу инъекций не влияла на приверженность лечению [129, 172]. Мы оценивали беспокойство по поводу инъекций и медицинских вмешательств при

помощи опросника PedsQL Rheumatology Module. В ходе лечения к 12 месяцу терапии МТ от момента назначения, несмотря на проведение инъекций, показатель КЖ постепенно повышался по родительской и пациентской версиям опросника, в среднем с 50 (IQR 40–60) до 75 (IQR 65–75) и с 50 (IQR 40–63) до 70 (IQR 65–83,5) баллов, соответственно.

Наши данные о большем влиянии болевого синдрома на качество жизни пациентов с ЮИА коррелируют с результатами исследования Selvaag A. M. с соавт., в котором показано, что качество жизни здоровых детей достоверно выше, чем у детей с ЮИА. Выявлено, что на физическое здоровье детей в большей степени влияет выраженность функциональных нарушений, а на психосоциальное здоровье – интенсивность болевого синдрома. Однако Selvaag A. M. с соавт. показали, что параметры физического здоровья коррелировали также и с интенсивностью болевого синдрома, продолжительностью утренней скованности и показателем СОЭ [156].

По результатам проведенного нами исследования назначение этанерцепта в сравнении с метотрексатом на ранних стадиях ЮИА быстрее и эффективнее обеспечило достоверное повышение качества жизни больных детей и достижение уровня здоровых сверстников по атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3 «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности», «боль» и «мультиатрибутная функция» опросника Health Utilities Index Mark 3 через 1 и 6 мес. (за исключением атрибута «мелкая моторика»).

У пациентов, получавших метотрексат, качество жизни по атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «боль» и «мультиатрибутная функция» достоверно повысилось через 6 месяцев наблюдения, но было достоверно ниже, чем у пациентов, лечившихся этанерцептом, и лишь через 12 месяцев стало сопоставимо с показателями здоровых сверстников кроме атрибута «мелкая моторика».

F. Prince и соавт. проанализировали качество жизни 53 пациентов с ЮИА, которым проводилось лечение этанерцептом [141]. Оценка проводилась с помощью опросников CHAQ, HRQoL и HUI3. Наблюдалась положительная

динамика показателей качества жизни по всем данным опросника. На серьезные нарушения в состоянии здоровья указывал низкий исходный показатель по опроснику HUI3 – 0,51. По атрибутам «мелкая моторика», «боль», «способность передвигаться» доктора зарегистрировали улучшение. В нашем исследовании до начала лечения по мультиатрибутному индексу HUI зарегистрирован низкий балл (в основной группе – 0,45, в группе сравнения – 0,45). В течение 12 мес. терапии обоими препаратами отмечалось достоверное повышение мультиатрибутного индекса HUI, который составил в основной группе 0,93, в группе сравнения – 0,93 ($p = 0,001$).

Мы, так же, как и F. Prince и соавт., не отметили улучшения по атрибутам «зрение», «слух» и «речь». Это связано с тем, что ЮИА не влияет на параметры «слух» и «речь», однако некоторые варианты болезни сопровождаются поражением глаз – увеитом, при котором снижается острота зрения, что в дальнейшем может привести к слепоте. В исследование таких пациентов не включали.

В проведенном нами исследовании зарегистрирована достоверная положительная динамика по атрибутам «боль», «способ передвигаться» и «когнитивные способности» опросника Health Utilities Index Mark 3 как на фоне терапии этанерцептом, так и метотрексатом. В исследовании F. Prince и соавт. улучшения по атрибуту «эмоции» не наблюдалось: возможно, этот атрибут в HUI3 недостаточно чувствителен, поскольку соответствующие улучшения наблюдаются в шкалах CHQ, связанных с эмоцией [141]. Тем не менее, в нашем исследовании по атрибуту «эмоции» было зарегистрировано улучшение.

Впервые в детской ревматологии в нашем исследовании определялось наличие корреляции между достижением стадии неактивной болезни/ремиссии и динамикой показателей качества жизни в условиях лечения этанерцептом и метотрексатом у пациентов с ранним ювенильным идиопатическим артритом.

Результаты исследования показали, что высокая активность ЮИА на ранних стадиях негативно влияет на все составляющие качества жизни детей, о чем свидетельствуют сильные обратные корреляционные связи между значением ин-

декса JADAS-71 и баллом качества жизни по шкалам «физическое», «эмоциональное», «социальное», «ролевое функционирование», и суммарный балл качества жизни опросника PedsQL Generic Core Scale, по шкалам «ежедневные действия», «лечение», «боль/утренняя скованность», «беспокойство», «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module и, по мнению детей, и их родителей.

В нашем исследовании установлено, что купирование активности болезни и достижение стадии неактивного заболевания/ремиссии – обязательное условие восстановления качества жизни пациентов с ЮИА до уровня здоровых детей. Об этом свидетельствует значимое повышение качества жизни пациентов с ранним ЮИА по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module при достижении стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace на фоне лечения этанерцептом/метотрекстатом

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что назначение этанерцепта на ранних стадиях ЮИА значительно раньше, чем метотрекстат, обеспечило повышение качества жизни больных детей. Об этом, среди прочего, свидетельствует улучшение и восстановление функции суставов наряду с достоверным улучшением качества жизни уже через 1 мес. (по данным опросника PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module, опросника HUI3) после начала лечения с последующей положительной динамикой на протяжении 12 месяцев терапии.

Использование опросников для оценки качества жизни у детей с тяжелыми хроническими заболеваниями, может существенно повысить эффективность лечения и обеспечить его контроль.

У всех пациентов, включенных в исследование, до начала лечения качество жизни по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module Health Utilities Index Mark 3 было достоверно ниже показателей здоровых сверстников. На фоне терапии этанерцептом и метотрекстатом наблюдалось достоверное повышение КЖ по всем шкалам используемых опросников. У детей уменьшилась выраженность болевого синдрома: они становились более активными, начали сами одеваться без помощи родителей, у них повысился уровень само-

обслуживания, они смогли помогать родителям. Статистически значимо улучшился эмоциональный статус детей, повысились их когнитивные способности. «Восстановление физического функционирования больных являлось следствием модифицирующего влияния этанерцепта на течение ЮИА, которое позволяет остановить прогрессирование заболевания, развитие тяжелой инвалидности в раннем возрасте и оптимизировать прогноз заболевания.

Низкие баллы качества жизни по шкалам и «социальное» и «ролевое» функционирование во всех группах свидетельствуют о необходимости комплексной противоревматической терапии, включающей не только лекарственное лечение, но и работу с психологом и организацию детской ревматологической школы, которая позволит улучшить компетентность, социальную и профессиональную адаптацию пациентов, повысить качество жизни детей с ЮИА.

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей [2]. В исследовании анализировали результаты оценки качества жизни у небольшого числа участников (по 50 пациентов в каждой группе): возможно, необходимо увеличить выборку и период наблюдения, чтобы оценить, как меняется качество жизни детей на фоне различной терапии через 3 года с момента дебюта ЮИА.

Кроме того, может оказаться целесообразной разработка стандартизированных возрастных инструментов для единообразной количественной оценки неблагоприятных явлений, связанных с инъекциями. Будущие исследования должны использовать четко определенные параметры результатов для систематической оценки различных факторов, способствующих снижению качества жизни по причине инъекций терапевтических препаратов. Будет полезно сравнить болезненность процедур у детей, получающих иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты с контрольной группой здоровых детей того же возраста, например, в контексте вакцинации.

ВЫВОДЫ

1. Ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений уже на ранней стадии негативно влияет на все составляющие качества жизни больных детей, а применение растворимого рецептора ФНО- α этанерцепта в сравнении с иммунодепрессантом метотрексатом быстрее и эффективнее обеспечивает повышение/восстановление физических, психологических и социальных функций пациентов с ЮИА до уровня здоровых сверстников.

2. Качество жизни пациентов с ювенильным артритом достоверно ниже, чем здоровых сверстников по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3, в которых отражаются боль, скованность, значительное ограничение физической, социальной и ролевой активности, трудности в общении, эмоциональная нестабильность, беспокойство в отношении боли, возникающей при парентеральном введении лекарственных препаратов, развития возможных осложнений и эффективности терапии.

3. Этанерцепт в сравнении с метотрексатом обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом у пациентов с ранним ювенильным артритом: клинические и лабораторные показатели активности, активность болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) врача и индексу JADAS71 достоверно снижаются, функциональная способность по опроснику SНАQ повышается, а состояние здоровья пациентов по ВАШ пациента/родителя улучшается через 1 и 6 месяцев; стадия неактивной болезни/ремиссия через 6/12 месяцев развивается у 29%/76% и 15%/58% пациентов в условиях терапии этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

4. Назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ювенильного артрита, обеспечивает повышение качества жизни детей по шкалам «физическое» и «эмоциональное» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale, как, по мнению детей, так и, по мнению родителей; при этом терапия этанерцептом в сравнении с метотрексатом сопровождается достоверно более быстрым и значимым повышением физических функций и улучшением эмоционального состояния

пациентов с ювенильным артритом в течение всего периода наблюдения и достижением через 12 месяцев уровня здоровых сверстников.

5. Социальное и ролевое функционирование – наиболее уязвимые составляющие качества жизни пациентов с ранним ювенильным артритом: несмотря на улучшение этих функций в условиях назначения терапии этанерцептом/метотрексатом на ранних стадиях заболевания и достоверно более выраженный эффект ингибитора ФНО- α в сравнении с метотрексатом качество жизни больных детей по шкалам «социальное» и «ролевое» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale не достигает уровня здоровых сверстников в течение 12 месяцев в обеих группах как, по мнению пациентов, так и их родителей.

6. Терапия этанерцептом достоверно быстрее и эффективнее влияет на качество жизни детей с ранним ювенильным артритом по опросникам PedsQL Rheumatology Module и Health Utilities Index Mark 3: в условиях лечения этанерцептом качество жизни по шкалам «боль/утренняя скованность», «ежедневные действия», «беспокойство», «лечение» и «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module и атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности», «боль» и мультиатрибутная функция опросника Health Utilities Index Mark 3 значительно повышается и достигает уровня здоровых сверстников (за исключением атрибута «мелкая моторика») через 1 и 6 месяцев, на фоне терапии метотрексатом – через 6 и 12 месяцев, соответственно.

7. Высокая активность ювенильного артрита на ранних стадиях негативно влияет на все составляющие качества жизни детей; о чем свидетельствуют сильные обратные корреляционные связи между значением индекса JADAS71, баллом качества жизни по шкалам «физическое», «эмоциональное», «социальное», «ролевое функционирование», суммарным баллом качества жизни опросника PedsQL Generic Core Scale, а также баллом качества жизни по шкалам «ежедневные действия», «лечение», «боль/утренняя скованность», «беспокойство», «общение» опросника PedsQL Rheumatology Module и по мнению детей, и их родителей.

8. Купирование активности болезни и достижение стадии неактивного заболевания/ремиссии в максимально короткие сроки обязательное условие восста-

новления качества жизни пациентов с ювенильным артритом до уровня здоровых детей. Об этом свидетельствует значимое повышение качества жизни пациентов с ранним ювенильным артритом по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module при достижении стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace на фоне лечения этанерцептом/метотрексатом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Специалистам, оказывающим медицинскую помощь детям по профиль «Ревматология» рекомендуется:

1. В процессе диагностики, лечения, реабилитации и профилактики развития осложнений ювенильного идиопатического артрита у пациентов детского возраста (2-18 лет) проводить постоянный анализ данных о качестве жизни детей, полученных с помощью русскоязычных версий опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale и Health Utilities Index Mark 3.

2. Включать информацию о влиянии заболевания на физическое, психологическое, социальное и ролевое функционирование в обязательные диспансерные осмотры пациентов с ЮИА (через 1, 6 и 12 месяцев) с целью обеспечения контроля эффективности и безопасности терапии.

3. Проводить опрос пациентов/родителей с использованием русскоязычных версий опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index наряду с другими диагностическими мероприятиями при определении показаний к назначению/смене генно-инженерной биологической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

АКР_{педи} – педиатрические критерии эффективности терапии Американской коллегии ревматологов

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГК – глюкокортикоиды

НЯ – нежелательные явления

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

МТ – метотрексат

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ЦсА – циклоспорин А

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

ЭТА – этанерцепт

СНАQ – индекс функциональной активности

JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

БМПРП – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Цурикова Н.А. и др. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(6): 26–34.
2. Алексеева Е.И., Фетисова А.Н., Дворяковская Т.М., и др. Влияние монотерапии метотрексатом, этанерцептом и их комбинацией на показатели качества жизни детей с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом: проспективное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(4): 289-300.
3. Аронова Е. С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (1): 31-36.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Изучение качества жизни в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2010;
5. Баранов А., Потапов А., Дублина Е., и др. Оценка качества жизни — новый инструмент комплексного обследования гастроэнтерологического больного. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(2): 38-43.
6. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., и др. Создание и валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Педиатрическая фармакология. 2012; 9(1): 6-8.
7. Бубневич Т.Е., Фролова И.В. Комбинированная терапия детей, страдающих ювенильным артритом, с использованием генно-инженерных биологических препаратов. Проблемы науки. 2021; 9(68): 101-105.

8. Валиева С.И., Глазырина А.А., Кулешов Н.Н., и др. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? Современная ревматология. 2019; 13 (3): 45-50.
9. Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Черников В.В., Антонова Е.В., Алексеева Е.И., Фетисова А.Н. Новые подходы к оценке нарушения функционирования у детей-инвалидов с позиции качества жизни. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(3): 176-181.
10. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В., Алексеева Е.И., Фетисова А.Н., и др. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(4): 20-25.
11. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., и др. Роль фактора некроза опухоли-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. Медицинская иммунология. 2018; 20(6): 797-806.
12. Гордеев А. В., Матьянова Е.В., Олюнин Ю.А., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит (Difficult-To-Treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд. Современная ревматология. 2022; 16 (2): 13-20.
13. Денисова Р., Алексеева Е., Альбицкий В., и др. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО- α . Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(3): 18-26.
14. Денисова Р., Алексеева Е., Альбицкий В., и др. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(1): 30-40.
15. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., и др. Профилакти-

- ка хронических неинфекционных заболеваний в российской федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2022; 21 (4): 5-232.
16. Ионова Т.И., Заступова А.А., Моисеева К.Е., и др. Показатели качества жизни новорожденных. Медицина и организация здравоохранения. 2023; 8(1): 21-31.
 17. Ионова Т.И., Мельниченко В.Я. Исследование качества жизни в здравоохранении: этапы развития в Российской Федерации. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2022; 17(4) часть 1: 138-143.
 18. Кром И.Л., Чижова В.М., Дубровина М.С., Дорогойкин Д.Л. компаративный анализ качества жизни детей-сирот в ситуации болезни. Социология медицины. 2018; 17(1): 54-58.
 19. Маллаев Ш.Ш. Клинико – иммунологические особенности ювенильного идиопатического артрита у детей. Academic research in educational sciences. Special Issue. 2023; 1: 71-74.
 20. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. Педиатрия - медицина развития и программирования здоровья. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021; 76(6): 622-634.
 21. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., и др. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(5): 356-365.
 22. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Дубинина Т.В., и др. Достижения ревматологии в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(1): 5-20.
 23. Никитина Т. П., Ионова Т. И. Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии. Педиатрический вестник Южного Урала. 2022; (1): 4-18.

24. Новик А.А., Ионова Т.А., Никитина Т.П., Концепция исследования качества жизни в педиатрии. *Педиатрия*. 2002; 6: 83-88.
25. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии. – М.:Издание Российской академии естественных наук, 2008. – 104 с.
26. Полищук Е. Ю., Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2022; 16 (1): 103-107.
27. Прусакова А.В., Прусаков В.М. Оценка медико-экологического компонента качества жизни по уровню риска заболеваемости массовыми неинфекционными заболеваниями. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(2): 44-50.
28. Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В., и др. Особенности изменений качества жизни больных муковисцидозом на фоне его эффективного лечения. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(2): 86-91.
29. Семенова О.В., Салугина С.О. Показатели качества жизни у детей и подростков, длительно страдающих ювенильным артритом. *Современная ревматология*. 2008; 1: 59-62.
30. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Опыт применения метотрексата для подкожного введения у пациентки с ранним полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(2): 48-54.
31. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст- ассоциированная патология. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(6 (56)): 414-421.
32. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Опыт применения этанерцепта при раннем ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. *Фарматека*. 2013; 7 (260): 81-87.
33. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Опыт применения

- этанерцепта при ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(2): 131-138.
34. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Оценка качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(4): 26-32.
 35. Яковлева Т.В., Зелинская Д.И., Туренко О.Ю. Управление детской инвалидностью: медицинские аспекты. Национальное здравоохранение. 2022; 3(1): 5-14.
 36. Albinni B., de Zambotti M., Iacovides S., et al. The complexities of the sleep-pain relationship in adolescents: A critical review. *Sleep Med Rev.* 2023; Feb 67; 101715.
 37. Alexeeva E.I., Namazova-Baranova L.S., Bzarova T.M., et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017; Jun 14; 15(1):51.
 38. Allen J.M., Graef D.M., Ehrentraut J.H., et al. Sleep and Pain in Pediatric Illness: A Conceptual Review. *CNS Neurosci Ther.* 2016; Nov; 22(11):880-893.
 39. Ambler W.G., Nanda K., Onel K.B., Shenoi S. Refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: current challenges and future perspectives. *Ann Med.* 2022; Dec;54(1):1839-1850.
 40. Armaroli G., Klein A., Ganser G., et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther.* 2020; Oct 29; 22(1):258.
 41. Arnstad E.D., Iversen J.M., Uglem M., et al. Pain sensitivity in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a quantitative sensory testing study. *Arthritis Res Ther.* 2020; Nov 5; 22(1):262.

42. Arnstad E.D., Rypdal V., Peltoniemi S., et al. Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Early Self-Reported Pain in Juvenile Idiopathic Arthritis as Related to Long-Term Outcomes: Results From the Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; Jul;71(7): 961-969.
43. Backström M., Vuorimaa H., Tarkiainen M., et al. Pain-coping scale for children and their parents: a cross-sectional study in children with musculoskeletal pain. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; Jan 25;21(1): 9.
44. Bakry R., Klein M.A., Horneff G. Oral or Parenteral Methotrexate for the Treatment of Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2022; Oct; 9(4): 197-205.
45. Barral Mena E., García Cárdbaba L.M., Canet Tarrés A., et al. Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados [Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Adverse effects and associated factors]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020; Mar; 92(3):124-131.
46. Barth S., Haas J.P., Schlichtiger J., et al. Long-term healthrelated quality of life in German patients with juvenile idiopathic arthritis in comparison to German general population. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0153267.
47. Barut K., Adrovic A., Şahin S., Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017; Apr 5;34(2):90-101.
48. Bertilsson L., Andersson-Gare B., Fasth A., et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol*. 2013; 40(5): 715–724.
49. Beukelman T., Lougee A., Matsouaka R.A., et al. CARRA Registry Investigators. Patterns of etanercept use in juvenile idiopathic arthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021; Aug 21;19(1):131.
50. Black L., Panayiotou M., Humphrey N. Measuring general mental health in early-mid adolescence: A systematic meta-review of content and psychometrics. *JCPP Adv*. 2022; Dec 23;3(1):e12125.

51. Bloom B.J., Owens J.A., McGuinn M., et al. Sleep and its relationship to pain, dysfunction, and disease activity in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; Jan; 29(1):169-73.
52. Boseley M.E., Cunningham M.J., Volk M.S., et al. Validation of the Pediatric Voice-Related Quality-of-Life survey. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; Jul;132(7): 717-20.
53. Boutagy N.E., Fowler J.W., Grabinska K.A., et al. TNF α increases the degradation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 by the Lon protease to support proinflammatory genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; Sep 19; 120(38):e2218150120.
54. Bovis F., Consolaro A., Pistorio A., et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatol Int.* 2018; Apr; 38(Suppl 1):5-17.
55. Bracaglia C., Buonuomo P.S., Tozzi AE, et al. Safety and efficacy of etanercept in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis under 4 years of age. *J Rheumatol.* 2012; Jun;39(6):1287-90.
56. Bradford E.M., Ryu S.H., Singh A.P., et al. Epithelial TNF Receptor Signaling Promotes Mucosal Repair in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol.* 2017; Sep 1; 199(5):1886-1897.
57. Brandelli Y.N., Chambers C.T., Mackinnon S.P., et al. A systematic review of the psychosocial factors associated with pain in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023; Jun 16; 21(1):57.
58. Brandelli Y.N., Chambers C.T., Mackinnon S.P., et al. A systematic review of the psychosocial factors associated with pain in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023; Jun 16;21(1): 57.
59. Brik R. [BIOLOGIC THERAPY FOR JUVENILE IDIOPATHIC

- ARTHRITIS]. *Harefuah*. 2017; Oct; 156(10):659-662.
60. Bruil J., Maes S., Le Coq L. et al. The development of the How Are You? (HAY), a quality of life questionnaire for children with a chronic illness. *Quality of Life News Letter*. 1998; 3:9.
 61. Bulatović M., Heijstek M.W., Verkaaik M., et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum*. 2011; Jul; 63(7):2007-13.
 62. Burnett H.F., Regier D.A., Feldman B.M., et al. Parents' preferences for drug treatments in juvenile idiopathic arthritis: a discrete choice experiment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; Sep; 64(9):1382-91.
 63. Cassidy J.T., R.E. Petty *Textbook of pediatric rheumatology* 4th ed. W.B. Sanders, 2001; 819p.
 64. Chapnick D.A., Bunker E., Liu X. A biosensor for the activity of the "shedase" TACE (ADAM17) reveals novel and cell type-specific mechanisms of TACE activation. *Sci Signal*. 2015; Feb 24; 8(365): rs1.
 65. Chausset A., Lambert C., Belot A., et al. Individual and environmental determinants associated with longer times to access pediatric rheumatology centers for patients with juvenile idiopathic arthritis, a JIR cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; Mar 14; 21(1): 24.
 66. Chhabra A., Robinson C., Houghton K., et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the Re-ACCh-Out cohort: a two-centre experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; Dec 1; 59(12):3727-3730.
 67. Coombes L., Bristowe K., Ellis-Smith C., et al. Enhancing validity, reliability and participation in self-reported health outcome measurement for children and young people: a systematic review of recall period, response scale format, and administration modality. *Qual Life Res*. 2021; Jul; 30(7):1803-1832.
 68. Consolaro A., Vitale R., Pistorio A., et al. Physicians' and parents' ratings

- of inactive disease are frequently discordant in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Aug;34(8):1773-6. Epub 2007 Jul 1. PMID: 17611978.
69. De Oliveira R.J., Londe A.C., de Souza D.P., et al. Physical Activity Influences Health-Related Quality of Life in Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Med.* 2023; Jan 18;12(3):771.
 70. Dellenmark-Blom M., Quitmann J., Dingemann C. Health-Related Quality of Life in Patients after Repair of Esophageal Atresia: A Review of Current Literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2020; Jun; 30(3):239-250.
 71. Desai A.D., Zhou C., Stanford S., et al. Validity and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) 4.0 generic core scales in the pediatric inpatient setting. *JAMA Pediatr.* 2014; Dec; 168(12):1114-21.
 72. Doeleman M.J.H., de Roock S., Buijsse N., et al. Monitoring patients with juvenile idiopathic arthritis using health-related quality of life. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; Mar 22; 19(1):40.
 73. Eid R., Hammad A., Korkor M.S., et al. Health Related Quality of Life in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Questionnaire-Based Study. *Matern Child Health J.* 2023; Sep; 27(9):1578-1588.
 74. El Gazzar I.I., Fathy H.M., Gheita T.A., et al. Tumor necrosis factor- α -308 A/G gene polymorphism in children with juvenile idiopathic arthritis: relation to disease activity, damage, and functional status. *Clin Rheumatol.* 2017; Aug; 36(8):1757-1763.
 75. El Miedany Y., El Gaafary M., Lotfy H., et al. Facilitating patient-centered care: the development of illustrated multidimensional patient-reported outcome measures for children/adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019; Aug; 38(8):2219-2226.
 76. Elfving A., Harila-Saari A., Nilsson L., Berntson et al. An explorative study on proteomic analyses related to inflammation and pain in children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr.* 2023; Jul 15; 23(1): 365.
 77. Frid P, Nordal E, Bovis F, et al. *Paediatric Rheumatology International*

- Trials Organisation. Temporomandibular Joint Involvement in Association With Quality of Life, Disability, and High Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 May;69(5):677-686. doi: 10.1002/acr.23003. PMID: 27564918.
78. Fair D.C., Rodriguez M., Knight A.M., et al. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life, A Systematic Review. *Open Access Rheumatol*. 2019; Nov 1; 11:237-252.
 79. Fairfax A., Brehaut J., Colman I., et al. Canadian Inherited Metabolic Diseases Research Network. A systematic review of the association between coping strategies and quality of life among caregivers of children with chronic illness and/or disability. *BMC Pediatr*. 2019; Jul 1;19(1):215.
 80. Feeny D., Furlong W., Boyle M., et al. Multi-attribute health status classification systems. *Health Utilities Index. Pharmacoeconomics*. 1995; Jun; 7(6):490-502.
 81. Feeny D., Furlong W., Saigal S., et al. Comparing directly measured standard gamble scores to HUI2 and HUI3 utility scores: group- and individual-level comparisons. *Soc Sci Med*. 2004; Feb; 58(4):799-809.
 82. Feeny D., Furlong W., Torrance G.W., et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*. 2002; Feb; 40(2):113-28.
 83. Foeldvari I., Constantin T., Vojinović J., et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2019; May 23; 21(1):125.
 84. Gareb B., Otten A.T., Frijlink H.W. et al. Local tumor necrosis factor- α inhibition in inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics*. 2020; Jun 11; 12(6):539.
 85. Georgescu A.M., Banescu C., Azamfirei R. et al. Evaluation of TNF- α ge-

- netic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC Infect Dis.* 2020; Mar 14; 20(1):221.
86. Ghorbaninezhad F., Leone P., Alemohammad H. et al. Tumor necrosis factor- α in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications (Review). *Int J Mol Med.* 2022; Apr; 49(4):43.
 87. Giancane G., Rosina S., Consolaro A., et al. Outcome Scores in Pediatric Rheumatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2021; Mar 8; 23(4):23.
 88. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N., et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992; Apr 16; 326(16):1043-9.
 89. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (9):2794–2804.
 90. Grazziotin L.R., Currie G., Twilt M., et al. Factors associated with care- and health-related quality of life of caregivers of children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022; Jul 23; 20(1):51.
 91. Hadianfard H., Kiani B., Azizzadeh Herozi M, et al. Health-related quality of life in Iranian adolescents: a psychometric evaluation of the self-report form of the PedsQL 4.0 and an investigation of gender and age differences. *Health Qual Life Outcomes.* 2021; Mar 26; 19(1):108.
 92. Halyabar O., Mehta J., Ringold S., et al. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs.* 2019; Dec; 21(6):469-492.
 93. Hata T., Hirata A., Ota R., et al. Biologic Disease-Modifying and Other Anti-Rheumatic Drugs Use in Patients with Moderate-to-Severe Juvenile Idiopathic Arthritis Based on a Japanese Nationwide Claims Database. *Ther Clin Risk Manag.* 2022; Aug 24; 18:843-853.
 94. Haverman L., Grootenhuis M.A., van den Berg J.M., et al. Predictors of

- health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(5):694–703.
95. Hepner K.A., Sechrest L. Confirmatory factor analysis of the Child Health Questionnaire-Parent Form 50 in a predominantly minority sample. *Qual Life Res*. 2002; Dec; 11(8):763-73.
 96. Hokkanen A.M., Aaltonen K., Relas H., et al. Impact of TNF inhibitor medication on working ability in axial spondyloarthritis: an observational national registry-based cohort study. *Rheumatol Adv Pract*. 2023; May 25;7(2): rkad050.
 97. Horneff G., Klein A., Ganser G., et al. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; Nov 7;15(1):78.
 98. Hügler B., van Dijkhuizen E.H.P. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; Jul 1; 59(7):1482-1488.
 99. Isola G., Perillo L., Migliorati M., et al. The impact of temporomandibular joint arthritis on functional disability and global health in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Orthod*. 2019; Mar 29; 41(2):117-124.
 100. Jacobse J., Ten Voorde W., Rissmann R., et al. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *Eur J Pediatr*. 2019; Jan; 178(1):17-20.
 101. Jacobson J.L., Pham J.T. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Focus on Pharmacologic Management. *J Pediatr Health Care*. 2018; Sep-Oct; 32(5): 515-528.
 102. Jafari P., Allahyari E., Salarzadeh M., et al. Item-level informant discrepancies across obese-overweight children and their parents on the PedSQL™ 4.0 instrument: an iterative hybrid ordinal logistic regression. *Qual Life Res*. 2016 Jan; 25(1):25-33.

103. Jang D.I., Lee A.H., Shin H.Y. et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current tnf- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021; mar 8; 22(5):2719.
104. Jeong G.H., Nam M.K., Hur W., et al. Role of high-temperature requirement serine protease A 2 in rheumatoid inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2023; Jun 7;25(1):96.
105. Jiménez-López E., Mesas A.E., Bizzozero-Peroni B., et al. Clustering of Mediterranean dietary patterns linked with health-related quality of life in adolescents: the EHDLA study. *Eur J Pediatr.* 2023; Jul 6.
106. Kallander E.K., Weimand B.M., Hanssen-Bauer K., et al. Factors associated with quality of life for children affected by parental illness or substance abuse. *Scand J Caring Sci.* 2021; Jun; 35(2):405-419.
107. Kau C.H., Allareddy V., Stoustrup P., et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: Preliminary qualitative findings from the National Dental Practice-Based Research Network. *J World Fed Orthod.* 2021; Jun; 10(2):70-73. 102.
108. Kearsley-Fleet L., Baildam E., Beresford M.W., et al. Successful stopping of biologic therapy for remission in children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023; May 2; 62(5):1926-1935.
109. Kearsley-Fleet L., Davies R., Lunt M., et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford).* 2016; May; 55(5):840-7.
110. Kim E.Y., Moudgil K.D. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines. *Cytokine.* 2017; Oct; 98: 87-96.
111. Kimura Y., Grevich S., Beukelman T., et al. CARRA Registry Investigators. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consen-

- sus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017; Apr 11; 15(1):23.
112. Kimura Y., Schanberg L.E., Tomlinson G.A., et al. CARRA STOP-JIA Investigators. Optimizing the Start Time of Biologics in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: A Comparative Effectiveness Study of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans. *Arthritis Rheumatol.* 2021; Oct; 73(10):1898-1909.
 113. Kirchner S., Klotsche J., Liedmann I., et al. Adherence, helpfulness and barriers to treatment in juvenile idiopathic arthritis - data from a German Inception cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023; Apr 12; 21(1):31.
 114. Klotsch A.J, Minden K., Thon A., et al. Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; Feb; 66(2):253-62.
 115. Kolesnichenko A.A., Vasilyeva I.V. Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry.* 2023; 19 (3): 211-225.
 116. Kumar R., Ahmed S., Parray H.A., Das S. Chikungunya and arthritis: An overview. *Travel Med Infect Dis.* 2021; Nov-Dec; 44:102168.
 117. Lee E.S., Ko H., Kim C.H., et al. Disease-microenvironment modulation by bare- or engineered-exosome for rheumatoid arthritis treatment. *Biomater Res.* 2023; Aug 28; 27(1):81.
 118. Lee R.R., Mountain D., Connelly M., et al. 'That's what makes me better': Investigating children and adolescents' experiences of pain communication with healthcare professionals in paediatric rheumatology. *Eur J Pain.* 2023; Jan; 27(1):111-128.
 119. Listing M., Mönkemöller K., Liedmann I., et al. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther.* 2018; May 30; 20(1):106.

120. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, Ruperto N. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 27;8(1):5. doi: 10.1038/s41572-021-00332-8. PMID: 35087087.
121. Magni-Manzoni S., Pistorio A., Labò E., et al. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; Aug; 67(8):1159-64.
122. Mazahir R., Anand K., Pruthi P.K. Quality of life in children with nephrotic syndrome: a cross-sectional study using Hindi version of PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Clin Exp Nephrol*. 2022; Jun; 26(6):552-560.
123. McDonald J., Cassedy A., Altaye M., et al. Comprehensive Assessment of Quality of Life, Functioning, and Mental Health in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis and Noninfectious Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022; Aug; 74(8):1311-1320.
124. McHugh A., Chan A., Herrera C., et al. Profiling Behavioral and Psychological Symptoms in Children Undergoing Treatment for Spondyloarthritis and Polyarthritis. *J Rheumatol*. 2022; May; 49(5): 489-496.
125. Melki I., Frémond M.L. JAK Inhibition in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Better Understanding of a Promising Therapy for Refractory Cases. *J Clin Med*. 2023; Jul 14;12(14):4695.
126. Mikola K., Rebane K., Arnstad E.D., et al. Transitioning patients with juvenile idiopathic arthritis to adult care: the Nordic experience. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022; Oct 1; 20(1): 84.
127. Młyńczyk J., Abramowicz P., Stawicki M.K., et al. Non-disease specific patient-reported outcome measures of health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of current research and practice. *Rheumatol Int*. 2022; Feb; 42(2): 191-203.
128. Montag L.J., Horneff G., Hoff P., Klein A., et al. Medication burden in young adults with juvenile idiopathic arthritis: data from a multicentre observational study. *RMD Open*. 2022; Oct; 8(2): e002520.
129. Mulligan K., Kassoumeri L., Etheridge A., et al. Mothers' reports of the

- difficulties that their children experience in taking methotrexate for Juvenile Idiopathic Arthritis and how these impact on quality of life. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013; May 28; 11(1):23.
130. Nikishina I., Ruperto N., Kuzmina N., et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001; Jul-Aug; 19(4 Suppl 23): S131-5.
 131. Nordal E., Zak M., Aalto K., et al. Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; Sep; 63(9):2809-18.
 132. Norrby U., Nordholm L., Andersson-Gäre B., et al. Health-related quality of life in children diagnosed with asthma, diabetes, juvenile chronic arthritis or short stature. *Acta Paediatr.* 2006; Apr; 95(4):450-6.
 133. Oen K., Guzman J., Dufault B., et al. Health-Related Quality of Life in an Inception Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; Jan; 70(1):134-144.
 134. Ou W., Yang J., Simanauskaite J., et al. Biologic TNF- α inhibitors reduce microgliosis, neuronal loss, and tau phosphorylation in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neuroinflammation.* 2021; Dec 31; 18(1):312.
 135. Ozdel S., Sönmez H.E., Çağlayan Ş., et al. How common is remission in rheumatoid factor-positive juvenile idiopathic arthritis patients? The multicenter Pediatric Rheumatology Academy (PeRA) research group experience. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023; Jul 20; 21(1):72.
 136. Pagnini C., Cominelli F. Tumor Necrosis Factor's Pathway in Crohn's Disease: Potential for Intervention. *Int J Mol Sci.* 2021; Sep 24; 22(19):10273.
 137. Paroli M.P., Del Giudice E., Giovannetti F., et al. Management Strategies of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Anterior Uveitis: Cur-

- rent Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2022; May 28; 16:1665-1673.
138. Pelassa S., Raggi F., Rossi C., et al. MicroRNAs in Juvenile Idiopathic Arthritis: State of the Art and Future Perspectives. *Biology (Basel)*. 2023; Jul 12; 12(7): 991.
 139. Peltoniemi S.O.O., Glerup M., Lahdenne P., et al. Disease characteristics of HLA-B27 positive and negative finnish patients with juvenile idiopathic arthritis - results of the 18-year cohort follow-up study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; Sep 1; 21(1): 94.
 140. Porkka-Heiskanen T., Zitting K.M., Wigren H.K. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol*. 2013; 208: 311–328.
 141. Prince F.H., Twilt M., ten Cate R., et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009; May; 68(5):635-41.
 142. Pugliese C., Delgado A.F., Kozu KT, et al. Body Composition and Phase Angle: How to Improve Nutritional Evaluation in Juvenile Dermatomyositis Patients. *Nutrients*. 2023; Jul 7; 15(13):3057.
 143. Quarta S., Mitrić M., Kalpachidou T. et al. Impaired mechanical, heat, and cold nociception in a murine model of genetic TACE/ADAM17 knock-down. *FASEB J*. 2019; Mar; 33(3):4418-4431.
 144. Race D.L., Sims-Gould J., Tucker L.B., et al. 'It might hurt, but you have to push through the pain': Perspectives on physical activity from children with juvenile idiopathic arthritis and their parents. *J Child Health Care*. 2016; Dec; 20(4):428-436.
 145. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P., et al. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. *Health Technol Assess*. 2019; Apr; 23(15):1-140.
 146. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T., et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Poly-

- arthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; Jun; 71(6):846-863.
147. Ringold S., Wallace C.A. Measuring clinical response and remission in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; Sep;19(5):471-6.
 148. Ris I., Schröder K., Kongsted A., et al. Adapting the determinants of implementation behavior questionnaire to evaluate implementation of a structured low back pain programme using mixed-methods. *Health Sci Rep.* 2021; Apr 5;4(2):e266.
 149. Robinson RF, Nahata MC, Hayes JR, et al. Quality-of-Life Measurements in Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Etanercept. *Clin Drug Investig.* 2003; 23(8):511-8.
 150. Rosina S., Rebollo-Giménez A.I., Consolaro A., et al. Treat-to-Target in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2023; Aug 16.
 151. Rumsey D.G., Guzman J., Rosenberg A.M. et al. Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Investigators. Worse Quality of Life, Function, and Pain in Children With Enthesitis, Irrespective of Their Juvenile Arthritis Category. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; Mar; 72(3):441-446.
 152. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V., et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul; 50(7):2191-201.
 153. Ruperto N., Ravelli A., Pistorio A., et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; Jul-Aug; 19(4 Suppl 23):S1-9.
 154. Santamaría-Vázquez M., Guijo-Blanco V., Puente-Martínez A., et al. Psy-

- chometric properties of the Spanish version of the Activities Scale for Kids (ASK): reliability, validity and the Rasch model. *BMJ Open*. 2023; Apr 27; 13(4): e069248.
155. Seid M., Huang B., Niehaus S., et al. Determinants of health-related quality of life in children newly diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; Feb; 66(2):263-9.
 156. Selvaag A.M., Flatø B., Lien G. et al. Measuring health status in early juvenile idiopathic arthritis: determinants and responsiveness of the child health questionnaire. *J Rheumatol*. 2003; Jul; 30(7):1602-10.
 157. Shen B., Shi S., Cui H., et al. A Study Protocol for the Management of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Based on ePROs. *Front Pediatr*. 2022; Jul 6; 10: 905182.
 158. Shoop-Worrall S.J.W., Verstappen S.M.M., McDonagh J.E., et al. Long-Term Outcomes Following Achievement of Clinically Inactive Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Importance of Definition. *Arthritis Rheumatol*. 2018; Sep; 70(9):1519-1529.
 159. Singh G., Athreya B.H., Fries JF, et al. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994; Dec; 37(12):1761-9.
 160. Spekking K., Anink J., de Boer P., et al. Significant pain decrease in children with non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis treated to target: results over 24 months of follow up. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; Aug 26; 21(1):90.
 161. Sur L.M., Samasca G., Gaga R. et al. Quality of Life in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2021; Jun; 16(2): 211-215.
 162. Swart J., Giancane G., Horneff G., et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*.

- 2018; Dec 27; 20(1):285.
163. Sztajn bok F., Coronel-Martinez D.L., Diaz-Maldonado A., et al. Discordance between physician's and parent's global assessments in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; Jan; 46(1):141-5.
 164. Tarkiainen M., Tynjälä P., Vähäsalo P., et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; Jul; 54(7):1170-6.
 165. Thastum M., Zachariae R., Herlin T. Pain experience and pain coping strategies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2001; May; 28(5):1091-8.
 166. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995; 41(10):1403–1409.
 167. Tollisen A., Selvaag A.M., Aulie H.A., et al. Physical Functioning, Pain, and Health-Related Quality of Life in Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal 30-Year Followup Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; May; 70(5): 741-749.
 168. Torrance G.W., Furlong W., Feeny D., et al. Multi-attribute preference functions. *Health Utilities Index. Pharmacoeconomics*. 1995; Jun; 7(6):503-20.
 169. Tucker LB. Whose life is it anyway? Understanding quality of life in children with rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2000; Jan; 27(1):8-11.
 170. Tynjälä P., Vähäsalo P., Tarkiainen M., et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; Sep; 70(9):1605-12.
 171. Uren J., Richdale A.L., Cotton S.M., et al. Sleep problems and anxiety from 2 to 8 years and the influence of autistic traits: a longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019; Aug; 28(8):1117-1127.
 172. Van der Meer A., Wulffraat N.M., Prakken B.J., et al. Psychological side

- effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; May-Jun;25(3):480-5.
173. Van Straalen J.W., de Roock S., Giancane G., et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Real-world comparison of the effects of etanercept and adalimumab on well-being in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a propensity score matched cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022; Nov 14; 20(1):96.
174. Vanamee É.S., Faustman D.L. The benefits of clustering in TNF receptor superfamily signaling. *Front Immunol*. 2023; Aug 17;14:1225704.
175. Vanoni F., Minoia F., Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017; Sep; 176(9):1147-1153.
176. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. Pediatric health-related quality of life measurement technology: A guide for health care decision makers *J. Clin. Outcomes Manag*. 1999; 6(4): 33-40.
177. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. The PedsQL™ 4.0 Measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory Version 4,0. *Quality of life News Letter*. 1997; 3: 4-10.
178. Visualingam B., Chong W. Tharani M. et al. Correlation Between Health Beliefs And Lifestyle Among Medical Students In Malaysia: A Cross-Sectional Study Corresponding author email id. 8. *Manipal Alumni Science and Health Journal* 2023; 8(1): 06.
179. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J., et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; Jun; 64(6):2012-21.
180. Wallimann M., Bouayed K., Cannizzaro E., et al. Disease evolution in systemic juvenile idiopathic arthritis: an international, observational cohort study through JIRcohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; Sep 7; 21(1): 96.
181. Ward T.M., Beebe D.W., Chen M.L., et al. Sleep Disturbances and Neu-

- robehavioral Performance in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2017; Mar; 44(3): 361-367.
182. Wibrand C., Kyvsgaard N., Christensen A.E., et al. The role of liver transaminase levels in methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis-a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2023; May; 43(5): 875-880.
183. Wilson S.R., Mulligan M.J., Ayala E., et al. A new measure to assess asthma's effect on quality of life from the patient's perspective. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; Mar; 141(3):1085-1095.
184. Wu C.C., Liu F.L., Sytwu H.K., et al. CD146+ mesenchymal stem cells display greater therapeutic potential than CD146- cells for treating collagen-induced arthritis in mice. *Stem Cell Res Ther.* 2016; Feb 3; 7:23.
185. Wu H.H., Wu F.Q., Li Y., et al. The quality of life in Chinese juvenile idiopathic arthritis patients: psychometric properties of the pediatric quality of life inventor generic core scales and rheumatology module. *Health Qual Life Outcomes.* 2021 Jan 30; 19(1):37.
186. Xie Y., Tuguntaev R.G., Mao C., et al. Stimuli-responsive polymeric nanomaterials for rheumatoid arthritis therapy. *Biophys Rep.* 2020; Oct 31; 6(5):193-210.
187. Yu H., Lin L., Zhang Z. et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; Sep 21; 5(1): 209.
188. Yu K., Dillemans L., Gouwy M., et al. Novel method to quantify peptidylarginine deiminase activity shows distinct citrullination patterns in rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol.* 2023; Jan 30; 14:1111465.
189. Yue X., Huang B., Hincapie A.L., et al. Prescribing Patterns and Impact of Factors Associated with Time to Initial Biologic Therapy among Children with Non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Paediatr Drugs.* 2021; Mar; 23(2):171-182.
190. Zaripova L.N., Midgley A., Christmas S.E., Beresford MW, Baildam EM,

- Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; Aug 23; 19(1):135.
191. Zhao Z., Zhang Z., Li J., et al. Sustained TNF- α stimulation leads to transcriptional memory that greatly enhances signal sensitivity and robustness. *Elife.* 2020; Nov 6; 9:e61965.
192. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Aug 23;19(1):135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464.