

ФЕТИСОВА АННА НИКОЛАЕВНА

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Алексеева Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Малиевский Виктор Артурович

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ушакова Светлана Анатольевна

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

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 (Cassidy J.T. и соавт., 2021; Zaripova L.N. и соавт., 2021; Маллаев Ш.Ш., 2023).

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 (Алексеева Е.И. и соавт., 2011; Воронина Е.В. и соавт., 2018).

Учитывая иммуноагрессивный механизм развития ЮИА, контроль над его течением можно получить только при применении патогенетической терапии (Yu K. и соавт., 2021; Гордеев А.В. и соавт., 2022;).

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 (Pelassa S. и соавт., 2023). 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 (Ruperto N. и соавт., 2004; Barral Mena E. и соавт., 2020).

В течение последних 15 лет в клиническую практику внедрены генно-инженерные биологические препараты (далее – ГИБП), которые значительно улучшили прогноз при ЮИА, резистентного к метотрексату (Аронова Е.С., и соавт., 2020; Cassidy J.T. и соавт., 2021; Насонов Е.Л. и соавт., 2022).

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 (Маллаев Ш.Ш., 2023; Kearsley-Fleet L. и соавт., 2023).

Степень разработанности темы

Оценке качества жизни детей с ЮИА посвящен целый ряд работ (Listing M. и соавт., 2018; Ringold S. и соавт., 2019; Pugliese C. и соавт., 2023). 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

(Vertilsson L. и соавт., 2013; Barth S. и соавт., 2016; Danielyan A. и соавт., 2023). 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 (Nordal E. и соавт., 2011; Vertilsson L. и соавт., 2013).

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 (Van der Meer A. и соавт., 2007; Klotsch A.J. и соавт., 2014; Kearsley-Fleet L. и соавт., 2016).

Комплексное исследование влияния болезни и терапии этанерцептом в сравнении с МТ на качество жизни детей с ранним ЮИА (длительностью ≤ 2 -х 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 (метотрексатом) 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 университет 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 II, III и IV Всероссийских Конгрессах детских ревматологов с международным участием в 2020-2022 гг., на II Всероссийской мультимедийной конференции, посвященной диагностике и лечению орфанных заболеваний в 2020 г., на постерных сессиях 26th, 27th European Paediatric Rheumatology Congress, 2020-2021 гг., The European Alliance of Associations for Rheumatology 2020 г.

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; 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 машинописного текста, иллюстрирован 9 таблицами, 42 рисунками. Список литературы включает 192 источника, из них 35 – отечественных, 157 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения

Работа проводилась на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации в специализированном ревматологическом отделении при участии лаборатории социальной педиатрии и качества жизни.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 10 от 21.12.2012. Совместное заседание Ученого совета и Локально-этического комитета).

Дизайн исследования

В открытое проспективное моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование с группой сравнения и контрольной группой включены 100 детей с ранним ЮИА без системных проявлений в возрасте от 2 до 17,5 лет (мальчиков 38, девочек 62); 50 – в основную группу (I группа - этанерцепт), 50 – в группу сравнения (II группа - метотрексат); 100 здоровых сверстников составили контрольную группу.

Критерии включения в исследование

Пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет; подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), наличие >2 суставов с активным артритом, >2 суставов с ограничением подвижности и отсутствие системных проявлений заболевания; стабильные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (далее – НПВП) или глюкокортикостероидов (далее – ГКС), по крайней мере, в течение 1 мес. до начала лечения этанерцептом; отсутствие признаков активного и латентного туберкулеза по данным специфических тестов и компьютерной томографии органов грудной клетки, отрицательный тест на беременность (у всех девушек, достигших стадии полового развития по Таннеру ≥ 2).

Критерии не включения в исследование

Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов, застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния; текущее

инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной; неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов; нарушение функции печени с уровнем печеночных аминотрансфераз, превышающим норму более чем в 2 раза; увеит в стадии обострения; социальные причины или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований; неспособность пациента или родителей вводить лекарство самостоятельно или отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Схемы применения исследуемых лекарственных препаратов

Этанерцепт назначался в дозе 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) 1 раз в неделю в виде подкожных инъекций; метотрексат – в дозе 15 (15; 20) мг/м² поверхности тела/нед. в виде подкожных или внутримышечных инъекций.

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни проводилась до лечения и через 1, 6 и 12 месяцев с помощью 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).

PedsQL Generic Core Scale - адаптированный общий опросник, состоит из 23 вопросов. Оценивались следующие шкалы: физическое функционирование (ФФ) – 8 вопросов (оценивается подвижность, ходьба, бег, болевой синдром); эмоциональное функционирование (ЭФ) – 5 вопросов (оценивается сон, беспокойство, настроение, чувство страха, грусти); социальное функционирование (СФ) – 5 вопросов (оценивается взаимодействие с другими детьми); ролевое функционирование – 5 вопросов (оценивается жизнь в школе/детском саду, ролевое функционирование в детском коллективе, частота пропусков детского сада/яслей в связи с болезнью или необходимостью посетить врача).

PedsQL Rheumatology Module - специальный опросник для оценки качества жизни детей с ревматическими болезнями, состоит из 22 вопросов. Оценивались следующие шкалы: боль/утренняя скованность - 4 вопроса (оценивается интенсивность и частота болевого синдрома, утренняя скованность, нарушение сна, связанное с болью в суставах/мышцах); ежедневные действия - 5 вопросов (оценивается повседневная деятельность: затруднения при еде вилкой/ложкой, при открывании водопроводного крана, дверных ручек, при рисовании); лечение - 7 вопросов (оценивается переносимость лекарственных препаратов, немедикаментозных методов лечения, ответственность за регулярный прием лекарственных средств, беспокойство, связанное с взятием анализов крови, с уколами, инъекциями, визитами к врачу); беспокойство – 3 вопроса (оценивается беспокойство, связанное с наличием заболевания, эффективностью и возможным возникновением побочных действий лекарств); общение – 3 вопроса (оцениваются

затруднения, связанные с общением с медицинским персоналом и другими людьми о своем заболевании).

Health Utilities Index Mark 3 (HUI 3) состоит из 8 атрибутов: «зрение», «слух», «речь», «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности» и «боль». В двух системах атрибуты с одним и тем же названием направлены на выявление разных составляющих. Опросник состоит из 15 вопросов.

Определялись: одноатрибутные индексы, которые оценивают КЖ по каждой отдельной шкале (атрибуту), составляющей опросник; мультиатрибутный утилитарный индекс (индекс здоровья).

В качестве критериев эффективности лечения применяли:

1. Индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71) (Varni JW, Seid M, Kurtin PS., 2001) – включает число суставов с активным артритом; оценку активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (далее – ВАШ), где 0 – минимальная активность, 100 мм – максимальная активность (мм приравнивали баллам); оценку 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: $(СОЭ-20)/10$. Значение менее 20 мм/ч оценивали как 0, а более 120 мм/ч – 10. Итоговый индекс JADAS71 рассчитывался как сумма всех показателей (0-101). Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 < 1 балла.

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

2. Критерии неактивной болезни/ремиссии C.Wallace (Armaroli G., Klein A., Ganser G, с соавт., 2020). Стадию неактивной болезни устанавливали при: отсутствии увеита, суставов с активным артритом, системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия), активности болезни по оценке врачом по ВАШ (≤ 10 мм по 100 мм шкале), нормальных значениях СОЭ (<20 мм/ч) и С-реактивного белка (далее – СРБ) (< 5 мг/л), продолжительности утренней скованности менее 15 минут.

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

Оценка безопасности терапии проводилась методом регистрации числа нежелательных явлений всем пациентам, получившим, по крайней мере, 1 дозу исследуемого препарата.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. В связи с тем, что значения большинства исследованных показателей не подчинялись нормальному распределению, параметрические методы статистического анализа не применялись. Для описания данных использовались 50-й перцентиль или медиана, а также

25-й и 75-й процентиля. Для сравнения данных в группах использовался тест сопряженных пар, метод Манна-Уитни для 2-х независимых групп и Краскела-Уоллиса для 3-х и более групп. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при уровне вероятности $p < 0,05$.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ЮИА в возрасте от 2,0 до 17,5 лет с ранним ЮИА. По демографическим характеристикам пациенты с ЮИА обеих групп и дети контрольной группы достоверно не отличались (табл.1).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ранним ЮИА

Показатель Median (25%; 75%) (min; max)	Основная группа (I) Этанерцепт n=50	Группа сравнения (II) Метотрексат n=50	Контрольная группа n= 100	p
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

Более чем у половины пациентов основной группы и группы сравнения на момент включения в исследование отмечался олигоартикулярный ЮИА, у 1/3 – полиартикулярный, у 14 и 12% – энтезитный артрит с активным суставным синдромом, функциональной недостаточностью разной степени выраженности; повышением лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохим самочувствием и высокой активностью, по мнению пациентов/родителей и врачей, соответственно. Достоверной разницы между группами пациентов не выявлено (табл.2).

Характеристика терапии у пациентов с ранним ЮИА до начала исследования

До начала исследования НПВП получали все пациенты с ЮИА; 13/50 (26%) основной группы - метотрексат, 9/50 (18%) – сульфасалазин; 7/50 (14%) группы сравнения – сульфасалазин. Внутрисуставные инъекции ГКС с частотой от 1 до 5 инъекций в год проводились 18/50 (36%) и 21/50 (42%) детям основной группы и группы сравнения, соответственно. Метотрексат и сульфасалазин были отмены за 2 недели до включения в исследование в связи с недостаточной эффективностью.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ранним ЮИА

Показатель Median (25%;75%) (min; max)	Основная группа (I) Этанерцепт n=50	Группа сравнения (II) Метотрексат n=50	P
Олигоартикулярный ЮИА, абс. (%)	29 (58%)	16 (56%)	
Полиартикулярный ЮИА, абс. (%)	14 (28%)	28 (32%)	
Энтезитный ЮИА, абс. (%)	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 родителем 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 опроснику CHAQ (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

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние раннего ЮИА на различные составляющие качества жизни детей

Результаты комплексного анализа показали, что ювенильный артрит уже на ранних стадиях негативно влиял на разносторонние составляющие качества жизни больных детей, о чем свидетельствует достоверно более низкий балл качества жизни пациентов 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, как, по мнению детей, так и их родителей (табл. 3). У детей отмечались нарушение функции суставов, значительное ограничение повседневной активности и действий, таких как открывание водопроводных кранов, дверей, использование столовых приборов, ручки и карандаша. Пациенты с ЮИА испытывали боль и скованность, страх, грусть, злость, эмоциональную нестабильность, сложности в общении при обсуждении своего заболевания с медицинским персоналом и своими сверстниками. Многие отметили нарушение сна. Дети часто пропускали детские сады/школы в связи с болезнью или необходимостью посещения врача, беспокоились в отношении боли, возникающей при парентеральном введении лекарственных препаратов, развития возможных осложнений и эффективности терапии (табл. 3).

Таблица 3. Качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module до инициации и в условиях лечения этанерцептом/метотрексатом

Группа Median (25%;75%) (min;max)	До лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
PedsQL Generic Core Scale детская форма				
Физическое функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	56 (43;71)	60 (50;75) p=0,001	82 (80;90) p=0,001	90 (85;90) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	40 (30;60)	55 (35; 71) p=0,0022	65 (55;72) p=0,001	80 (75;90) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,002	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,9438
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001
Контрольная группа				93 (87;96)
Эмоциональное функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	60 (35;80)	60 (45;80) p=0,002	80 (75;85) p=0,01	85 (80;90) p=0,01
Группа сравнения (метотрексат)	45 (40;70)	65 (54;75) p=0,001	67 (50;72) p=0,001	75 (75;90) p=0,002
Основная группа/группа сравнения	p=0,499	p=0,019	p=0,0006	p=0,029
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,8896
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,05
Контрольная группа				85 (80;90)
Социальное функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	80 (60;90)	80 (65;90) p=0,0678	82 (80;85) p=0,2432	83 (80;90) p=0,1475
Группа сравнения (метотрексат)	60 (50;65)	60 (55;70) p=0,149	60 (55;67) p=0,002	75 (70;75) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,0002	p=0,001	p=0,0001	p=0,0001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Контрольная группа				95 (90; 95)
Рольное функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	45 (40;60)	55 (30;60) p=0,002	75 (65;80) p=0,001	75 (70;80) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	55 (40;60)	54 (40;65) p=0,068	60 (52;60) p=0,027	70 (65;75) p=0,002
Основная группа/группа сравнения	p=0,772	p=0,187	p=0,0001	p=0,016
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,001
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Контрольная группа				85 (75;90)
Суммарный балл качества жизни				
Основная группа (этанерцепт)	55 (44;70)	65 (57;72) p=0,0001	80 (73;82) p=0,0001	83 (81;86) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	50 (41;60)	58 (43;70) p=0,001	62 (53;68) p=0,001	73 (71;77) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,103	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Контрольная группа				86 (83;90)

Таблица 3. Качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module до инициации и в условиях лечения этанерцептом/метотрексатом (продолжение)

PedsQL Generic Core Scale родительская форма				
Физическое функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	46 (34;68)	55 (50;70) p=0,01	85 (75;90) p=0,001	90 (85;90) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	45 (35;60)	59 (43;70) p=0,0001	65 (55;70) p=0,001	85 (80;90) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,238	p=0,0009	p=0,0001	p=0,0001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,1166
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001
Контрольная группа				93 (87;96)
Эмоциональное функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	52 (40;60)	55 (50;60) p=0,001	77 (75;80) p=0,001	85 (85;90) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	50 (45;60)	55 (50;70) p=0,001	55 (55;70) p=0,001	75 (75;85) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,589	p=0,012	p=0,0001	p=0,0001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,7841
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,0001
Контрольная группа				85 (80;90)
Социальное функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	67 (60;80)	70 (60;80) p=0,004	80 (75;90) p=0,001	80 (75;90) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	55 (55;60)	65 (55;70) p=0,043	65 (55;70) p=0,002	75 (70;75) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Контрольная группа				95 (95;100)
Рольное функционирование				
Основная группа (этанерцепт)	55 (40;66)	60 (50;70) p=0,001	75 (70;80) p=0,01	75 (75;80) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	55 (40;55)	55 (45;65) p=0,108	55 (50;62) p=0,02	70 (65;75) p=0,01
Основная группа/группа сравнения	p=0,256	p=0,01	p=0,0001	p=0,001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,008
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Контрольная группа				83 (75;90)
Суммарный балл качества жизни				
Основная группа (этанерцепт)	55 (40;63)	58 (43;70) p=0,001	75 (66;81) p=0,001	80 (67;83) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	42 (39;54)	48 (40;62) p=0,0001	48 (40;62) p=0,0001	67 (60;77) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Основная группа/контрольная группа (родители)	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Группа сравнения/контрольная группа	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
Контрольная группа				88 (83;91)

Таблица 3. Качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module до инициации и в условиях лечения этанерцептом/метотрексатом (продолжение)

PedsQL Rheumatology Module детская форма				
«боль/утренняя скованность»				
Основная группа (этанерцепт)	62 (56;81)	65 (60;85) p=0,001	87 (80;90) p=0,001	94 (90;100) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	45 (40;56)	50 (40;65) p=0,001	56 (50;66) p=0,001	85 (75;90) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,0002	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
«ежедневные действия»				
Основная группа (этанерцепт)	80 (70;90)	80 (70;90) p=0,27	85 (85;90) p=0,001	90 (90;90) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	45 (40;60)	45 (40;60) p=0,5	57 (47;65) p=0,004	80 (75;80) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
«лечение»				
Основная группа (этанерцепт)	65 (50;78)	65 (66;78) p=0,01	72 (70;80) p=0,001	82 (75;85) p=0,01
Группа сравнения (метотрексат)	50 (42;67)	50 (42;67) p=0,27	55 (55;68) p=0,001	75 (67;80) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,1509	p=0,009	p=0,0004	p=0,0119
«беспокойство»				
Основная группа (этанерцепт)	60 (33;91)	60 (50;91) p=0,01	75 (65;85) p=0,001	80 (70;95) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	50 (38;63)	50 (40;63) p=0,067	55 (50;65) p=0,011	70 (65;83) p=0,006
Основная группа/группа сравнения	p=0,2783	p=0,0009	p=0,0001	p=0,0213
«общение»				
Основная группа (этанерцепт)	55 (30;70)	60 (50;70) p=0,002	72 (70;78) p=0,001	81 (80;90) p=0,0001
Группа сравнения (метотрексат)	42 (41;50)	45 (41;50) p=0,48	55 (45;60) p=0,001	70 (60;78) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,2077	p=0,001	p=0,0001	p=0,0001
PedsQL Rheumatology Module родительская форма				
«боль/утренняя скованность»				
Основная группа (этанерцепт)	60 (37;75)	65 (50;75) p=0,001	90 (80;90) p=0,001	90 (90;100) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	50 (43;62)	60 (53;75) p=0,001	65 (55;70) p=0,001	80 (75;90) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,0893	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
«ежедневные действия»				
Основная группа (этанерцепт)	75 (55;95)	75 (55;95) p=0,3	90 (80;95) p=0,001	90 (90;95) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	50 (40;60)	50 (40;60) p=0,5	60 (55;65) p=0,001	75 (70;85) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
«лечение»				
Основная группа (этанерцепт)	57 (40;65)	60 (50;65) p=0,01	75 (65;85) p=0,001	84 (75;90) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	50 (40;60)	50 (40;60) p=0,67	55 (50;65) p=0,001	70 (65;75) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,1531	p=0,004	p=0,0001	p=0,0001

Таблица 3. Качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module до инициации и в условиях лечения этанерцептом/метотрексатом (продолжение)

«беспокойство»				
Основная группа (этанерцепт)	58 (41;75)	60 (55;75) p=0,002	72 (65;80) p=0,001	80 (75;85) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	50 (35;60)	50 (38;60) p=0,053	57 (47;72) p=0,03	75 (70;83) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,3144	p=0,0009	p=0,005	p=0,0921
«общение»				
Основная группа (этанерцепт)	66 (50;83)	70 (55;85) p=0,002	75 (70;85) p=0,001	85 (80;90) p=0,001
Группа сравнения (метотрексат)	42 (40;50)	45 (41;50) p=0,17	58 (45;60) p=0,003	73 (60;78) p=0,001
Основная группа/группа сравнения	p=0,1297	p=0,0166	p=0,0001	p=0,0001

Сравнительная оценка влияния терапии этанерцептом/метотрексатом на показатели активности раннего ЮИА

Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на клинические показатели активности раннего ЮИА

Через 1 мес. активность ЮИА по ВАШ врача достоверно снизилась с 58.0 (45.0; 79.0) до 25 (10;35) баллов, p=0,001 - у пациентов, лечившихся этанерцептом; с 60.0 (46.0;80.0) до 43 (12;65) баллов, p=0,01 - у получавших метотрексат. В течение всего периода наблюдения в основной группе балл ВАШ врача был значимо ниже, чем в группе сравнения и составил 4 (0;8) и 23 (12;35), p=0,001 – через 6 мес. и 0 (0;5) и 10 (2;12), p=0,002 – через 12 мес., соответственно.

Состояние здоровья детей через 1 мес. также достоверно улучшилось в обеих группах. Балл ВАШ пациента/родителя в основной группе достоверно снизился с 69 (50;87) до 25 (10;41), p =0,001; в группе сравнения - с 63 (52; 80) до 54 (23;68), p=0,01. В течение всего периода наблюдения балл ВАШ пациента/родителя у пациентов, лечившихся этанерцептом, также был достоверно ниже, чем у получавших метотрексат, и составил, соответственно, 3 (0;10) и 32 (14;50), p=0,001 – через 6 мес., 3,5 (0;7) и 18 (7;23), p=0,001 – через 12 мес.

По данным 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 основной группы и группы сравнения, соответственно (табл. 2). Через 1 мес. у детей, получавших этанерцепт, функциональная активность повысилась, а индекс СНАQ снизился с 1 (0,5;1,75) до 0,19 (0;0,5) баллов, p=0,001. В группе сравнения наблюдалась лишь положительная тенденция: индекс СНАQ снизился с 1,0 (0,3;1,5) до 0,72 (0,13;1,3) баллов, p=0,088. Достоверное снижение индекса СНАQ зарегистрировано через 6 мес. Через 6 и 12 мес. функциональная активность полностью восстановилась у 87% и 93% пациентов основной группы; у 57,5% и

73,5% - группы сравнения; индекс СНАQ составил, соответственно, 0 (0;0); 0 (0;0) баллов ($p=0,0001$) и 0,3 (0;1); 0 (0;25) баллов ($p=0,0001$).

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

До начала лечения повышение СОЭ наблюдалось 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 достоверно не отличались ($p=0,8772$ и $p=0,6678$) (табл.2). Через 1 мес. у пациентов, лечившихся этанерцептом, Ме значения СОЭ статистически значимо снизилась с 20 (10;33) до 7 (4;14) мм/час, $p=0,0001$; сывороточной концентрации СРБ – с 4,8 (1;19) до 0,5 (0;5) мг/л, $p=0,0001$. У пациентов, получавших МТ, наблюдалась положительная тенденция снижения Ме значения СОЭ с 21 (12;37) до 15 (8,26) мм/час, $p=0,1599$; и достоверное снижение Ме сывороточной концентрации СРБ – с 6.4 (1.3; 11.0) до 3.0 (1.0;9.0) мг/л, $p=0,0001$. В основной группе показатели СОЭ и уровня СРБ были значимо ниже, чем в группе сравнения ($p=0,0015$; $p=0,0001$). Концентрация СРБ сыворотки крови соответствовала референсным значениям у 37/49 (75%) и 19/50 (38%) пациентов, получавших этанерцепт и метотрексат, соответственно. Через 6 мес. Ме показателей СОЭ (5 (3;6) и 7 (3;11) мм/час, $p=0,0001$) и сывороточной концентрации СРБ (0 (0;0) и 2,6 (0,4;6) мг/л $p=0,0001$) в обеих группах соответствовали нормальным значениям. Через 12 мес. умеренное повышение СОЭ сохранялось у 1/46 (2,1%) и 1/34 (2,9%) больного, лечившегося этанерцептом и метотрексатом, соответственно; уровень СРБ сыворотки крови превышал референсное значение у 2/34 (5,8%) пациентов группы сравнения.

Влияние терапии этанерцептом/метотрексатом на качество жизни пациентов с ранним ЮИА по опросникам PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module

- ***по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale***

Качество жизни достоверно повысилось через 1 и 6 мес. у пациентов, получавших этанерцепт и метотрексат, было значимо выше в основной группе, чем в группе сравнения, но не достигло уровня здоровых сверстников по обеим формам опросника. Через 12 мес. КЖ детей, лечившихся этанерцептом, уже достоверно не отличалось от контрольной группы и было, по-прежнему существенно выше, чем пациентов, получавших метотрексат, и по детской, и по родительской версии опросника (табл.3).

- ***по шкале «эмоциональное функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale***

Качество жизни достоверно повысилось в обеих группах через 1 и 6 мес. У детей улучшился сон, они стали меньше беспокоиться, у них повысилось настроение, уменьшились чувство страха, грусть. При этом в течение всего периода наблюдения в условиях лечения этанерцептом качество жизни было значимо выше, чем на фоне терапии метотрексатом, а через 12 мес. достоверно не отличалось от показателя здоровых сверстников как, по мнению самих пациентов, так и их родителей (табл. 3).

- ***по шкале «социальное» функционирование» опросника PedsQL Generic Core Scale***

Качество жизни, по мнению детей основной группы, не изменилось в течение 1, 6, 12 мес.; группы сравнения – значимо повысилось через 6 мес.; напротив, по мнению родителей обеих групп, достоверно повысилось уже через 1 мес. У пациентов, лечившихся этанерцептом, в течение всего периода наблюдения качество жизни было статистически значимо выше детей группы сравнения, но, несмотря на явную положительную динамику, через 12 мес. – не достигло уровня здоровых сверстников в обеих группах, что свидетельствует о том, что у пациентов с ЮИА сохранялись трудности в общении с другими детьми (табл. 3).

- ***по шкале «ролевое» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale***

Качество жизни в основной группе достоверно повысилось через 1 мес., в группе сравнения – через 6 мес. по детской и родительской форме опросника. Детям стало легче говорить о своей болезни, они стали реже пропускать посещение детского сада и школы. При этом, качество жизни пациентов, лечившихся этанерцептом, было значимо выше, чем детей, получавших МТ, в течение всего периода наблюдения, но не достигло показателя контрольной группы через 12 мес., что свидетельствует о сохраняющемся негативном влиянии болезни на ролевые функции пациентов с ЮИА (табл. 3).

- ***суммарный балл качества жизни по опроснику PedsQL Generic Core Scale***

Достоверно повысился в основной группе и группе сравнения через 1 мес., в течение всего периода наблюдения был значимо выше, у пациентов, лечившихся этанерцептом, но не достиг показателя здоровых сверстников в обеих анализируемых группах, и, по мнению детей, и, по мнению родителей (табл. 3).

- ***по шкале «боль/утренняя скованность» опросника PedsQL Rheumatology Module***

Качество жизни пациентов обеих групп достоверно повысилось через 1 мес. по мнению детей и родителей, что отражает уменьшение выраженности болевого синдрома и длительности утренней скованности. У детей, лечившихся этанерцептом, в течение 12 мес. наблюдения качество жизни по анализируемой шкале было достоверно выше, чем у получавших МТ, и по детской, и по родительской форме опросника (табл. 3).

- ***по шкале «ежедневные действия» опросника PedsQL Rheumatology Module***

Качество жизни пациентов обеих групп через 1 мес. терапии достоверно не изменилось по детской и родительской версиям опросника. Несмотря на выраженное улучшение функциональной способности суставов уже через 1 мес. статистически значимое повышение повседневной активности детей (открывание водопроводных кранов, дверей, использование столовых приборов, ручки и карандаша) зарегистрировано через 6 мес. терапии этанерцептом/метотрексатом. В основной группе в течение всего периода наблюдения КЖ было достоверно выше в сравнении с пациентами, лечившихся

метотрексатом, и через 12 мес. достигло уровня здоровых сверстников, по мнению и детей, и родителей (табл. 3).

- **по шкале «лечение» опросника *PedsQL Rheumatology Module***

Качество жизни детей, получавших этанерцепт, достоверно повысилось уже через 1 мес. и продолжало улучшаться в течение всего периода наблюдения и по детской, и по родительской версии опросника, несмотря на еженедельное подкожное введение препарата (табл. 3). В группе сравнения КЖ значительно повысилось только через 6 мес., но, несмотря на положительную динамику, через 12 мес. не достигло уровня пациентов основной группы, и, по мнению детей, и родителей (табл. 3).

- **по шкале «беспокойство» опросника *PedsQL Rheumatology Module***

Качество жизни пациентов, лечившихся этанерцептом, достоверно повысилось через 1 мес., получавших метотрексат – через 6 мес. по обеим формам опросника. Дети и их родители стали значительно меньше беспокоиться об эффективности и возможных побочных эффектах назначенных лекарственных препаратов. Несмотря на положительную динамику, качество жизни детей группы сравнения было достоверно ниже и не достигло уровня детей основной группы в течение всего периода наблюдения по детской и родительской версии опросника (табл.3).

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

Через 1 и 6 мес. лечения этанерцептом балл качества жизни по опроснику HUI3 статистически достоверно повысился по атрибутам «способность передвигаться» с 0,75 (0; 1) до 0,95 (0.3; 1), $p=0,027$ и до 0,99 (0.8; 1), $p=0,026$; «мелкая моторика» – с 0,8 (0; 1) до 0,89 (0.2; 1), $p=0,039$ и 0,97 (0.8; 1), $p=0,006$; «эмоции» – с 0,80 (0.33;1) до 0,91 (0.73; 1), $p=0,003$ и 0,97 (0.9; 1), $p=0,001$; «когнитивные способности» – с 0,80 (0.32; 1) до 0,92 (0.70; 1), $p=0,007$ и 0,88 (0.7; 1), $p=0,038$ и «боль» – с 0,70 (0; 1) до 0,95 (0.9; 1), $p=0,003$ и 0,97 (0,92; 1), $p=0,001$ и стал соответствовать уровню здоровых детей через 6 мес. кроме шкалы «мелкая моторика».

В группе сравнения через 1 мес. 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. Через 6 мес. балл качества жизни статистически достоверно 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 не достиг уровня пациентов, лечившихся этанерцептом, и здоровых сверстников и стал с ним сопоставим лишь через 12 мес. наблюдения.

До начала лечения у пациентов обеих групп зарегистрирован низкий балл качества

жизни по мультиатрибутному индексу HUI3, который, соответственно, составил 0,45. Через 1 мес, мультиатрибутная функция статистически значимо повысилась с 0,45 (0;1) до 0,76 (0,13;1) баллов, $p=0,001$ и с 0,45 (0;0,8) до 0,64 (0,4;1), $p=0,001$; через 6 мес. – до 0,84 (0,6;1) баллов, $p=0,001$ и до 0,76 (0,4;1), $p=0,01$; через 12 мес. – до 0,93 (0,58; 1) баллов, $p=0,001$ и 0,93 (0,82;1) баллов, $p=0,001$ в основной группе и группе сравнения, соответственно. Мультиатрибутная функция, сопоставимая в обеих группах через 1 мес. стала через 6 мес., статистически достоверно выше у пациентов, лечившихся этанерцептом, в сравнении с детьми, получавшими МТ. Через 12 мес. разница между группами нивелировалась.

Частота и сроки достижения стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ранним ЮИА на фоне терапии этанерцептом/метотрексатом

По критериям С. Wallace: Стадия неактивной болезни через 1 мес. зарегистрирована у 2 (4%) и 0 (0%), через 6 мес. – у 13 (29%) и 6 (15%), ремиссия через 12 мес. – у 35 (76%) и 19 (58%) пациентов, лечившихся этанерцептом и МТ, соответственно.

По критериям JADAS71: Ремиссия через 1 мес. наблюдалась у 4% и 0%, через 6 мес. – у 50% и у 22%, через 12 мес. – у 80% и 61% пациентов, основной группы и группы сравнения, соответственно.

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

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

Корреляционный анализ балла качества жизни 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 качества жизни 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.

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 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.

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 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Специалистам, оказывающим медицинскую помощь детям по профилю «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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В. Опыт применения этанерцепта при ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(2): 131-138.
2. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Тайбулатов Н.И., Старикова А.В., Аникин А.В., Бекджанян Г.А. Опыт применения этанерцепта при раннем ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. Фарматека. 2013; 7 (260): 81-87.
3. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Черников В.В., Винярская И.В., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Тайбулатов Н.И. Оценка качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):26-32. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1081
4. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., Щербакова С.В., Фетисова А.Н. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):20-25. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1080
5. Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л., Тайбулатов Н.И. Опыт применения метотрексата для подкожного введения у пациентки с ранним полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2014; 11(2): 48-54. DOI: 10.15690/pf.v11i2.957
6. Алексеева Е. И., Фетисова А. Н., Дворяковская Т. М., Черников В. В., Винярская И.В., Денисова Р. В., Солошенко М. А., Исаева К. Б., Мамутова А. В. 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. DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1922
7. Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Черников В.В., Антонова Е.В., Алексеева Е.И., Фетисова А.Н., Басаргина Е.Н., Симонова О.И., Горина Ю.В., Савва Н.Н. Новые подходы к оценке нарушения функционирования у детей-инвалидов с позиции качества жизни. Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22. № 3. С. 176-181. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-3-176-181.
8. Alexeeva E., Valiyeva S., Bzarova T., Isayeva K., Denisova R., Sleptsova T., Mitenko E., Fetisova A., et al. The quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept in combination with methotrexate. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.1131>
9. Alexeeva E., Valiyeva S., Bzarova T., Isayeva K., Denisova R., Sleptsova T., Mitenko E., Tsurikova N., Chomakhidze A., Fetisova A. Efficacy and safety of therapy by etanercept in combination with methotrexate for patients with juvenile idiopathic arthritis. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.1132>
10. Fetisova A., Alexeeva E., Dvoryakovskaya T. et al. Dynamics of quality of life in children with idiopathic arthritis during etanercept therapy <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.747>