

А.Н. Фетисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, В.В. Черников¹, И.В. Винярская¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹, Н.И. Тайбулатов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Оценка качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом

Contacts:

Alexeeva Ekaterina Iosifovna, PhD, professor, Head of the Pediatric Faculty of I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Rheumatologic Department of SCCN

Address: bld. 1, 2, Lomonosovskii Ave., Moscow, 119991. **Tel.:** +7 (499) 134-02-97, **e-mail:** alekatya@yandex.ru

Article received: 20.08.2014, **Accepted for publication:** 26.08.2014

Цель исследования: оценить влияние генно-инженерного биологического препарата этанерцепта на качество жизни пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). **Пациенты и методы:** в исследование были включены 85 детей с поли- и олигоартикулярным вариантом ЮИА в возрасте 5 (2; 17) лет. Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), опросника Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). Врач и родители пациента оценивали глобальную активность болезни и общее самочувствие, соответственно, по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до назначения этанерцепта и через 1, 6 и 12 мес. Все пациенты до назначения этанерцепта получали иммунодепрессанты. **Результаты:** быстрая и положительная динамика среднего балла качества жизни (через 1 мес) отмечалась по следующим атрибутам опросника HUI3: «эмоции» — с 0,82 (\pm 0,18) до 0,90 (\pm 0,13), $p = 0,001$, «когнитивные способности» — с 0,85 (\pm 0,17) до 0,91 (\pm 0,18), $p = 0,006$, и «боль» — с 0,78 (\pm 0,23) до 0,91 (\pm 0,1), $p < 0,001$. Через 12 мес лечения средний балл качества жизни повысился и по таким атрибутам, как «способность передвигаться» — с 0,85 (\pm 0,3) до 0,99 (\pm 0,06), $p < 0,0001$, и «мелкая моторика» — с 0,9 (\pm 0,19) до 0,98 (\pm 0,05), $p < 0,001$. **Выводы:** лечение этанерцептом обеспечило повышение качества жизни детей с ЮИА и их семей, улучшение физической активности и эмоционального состояния пациентов.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, этанерцепт, качество жизни, HUI3.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 26–32)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, со сложным аутоагрессивным патогенезом, проявляющееся деструктивно-воспалительными изменения-

ми в суставах, приводящее к ранней инвалидизации больных и снижению качества жизни пациентов и их семей [1].

Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. У 50% больных с ЮИА инвалидность развивается в течение

A.N. Fetisova¹, Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, V.V. Chernikov¹, I.V. Vinyarskaya¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, T.V. Sleptsova¹, N.I. Taybulatov¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Assessment of the Quality of Life of Patients with the Juvenile Idiopathic Arthritis Treated by the Etanercept

Aim: To assess the influence of the genetically engineered biologic drug etanercept on the quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Patients and methods:** The research included 85 children with poly-and oligoarticular variant of the JIA at the age of 5 (2; 17) years. The assessment of the quality of life of patients was carried out by means of the parental version of a special questionnaire CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) questionnaire. The doctor and parents of the patient also assessed the global activity of the illness by the 100-mm visual analog scale (VAS) before the etanercept prescription and in 1, 6 and 12 months. All patients before the etanercept prescription received immunodepressants. **Results:** Fast dynamics of the increase of an average point of the quality of life (the response in 1 month after the therapy beginning) was noted by the attributes of a questionnaire of HUI3 «emotions» — from 0.82 (\pm 0.18) to 0.90 (\pm 0.13), $p = 0.001$, «cognitive abilities» — from 0.85 (\pm 0.17) to 0.91 (\pm 0.18), $p = 0.006$, and «pain» — from 0.78 (\pm 0.23) to 0.91 (\pm 0.1), $p < 0.001$. In 12 months of the treatment the average point of the quality of life raised also by such attributes as «locomotivity» — from 0.85 (\pm 0.3) to 0.99 (\pm 0.06), $p < 0.0001$, and «fine motor skills» — from 0.9 (\pm 0.19) to 0.98 (\pm 0.05), $p < 0.001$. **Conclusion:** Treatment with the etanercept provided the improvement of the quality of life of children with the JIA and their families, improvement of physical activity and emotional state of patients.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, etanercept, quality of life, Health Utilities Index Mark 3.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 26–32)

первых 10 лет болезни [2]. С учетом того, что средний возраст начала ювенильного артрита более чем у половины заболевших детей составляет 4–5 лет, к 14–15 годам ребенок может стать глубоким инвалидом [3]. Ювенильный артрит приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей. Когда семья узнает о болезни ребенка, ее жизнь меняется. Сначала родители испытывают шок, затем начинают искать виноватых, сами испытывают чувство вины. Семья ограждает себя от внешнего мира. На фоне постоянных стрессов, частых госпитализаций в стационар возникает эмоциональное напряжение детей и родителей, которое приводит к социально-психологической дезадаптации, что также значительно снижает качество жизни больных ювенильным артритом [4].

Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. У многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной, однако применение новых дорогостоящих препаратов для лечения ЮИА, а именно генно-инженерных биологических препаратов, позволяет добиться длительной ремиссии заболевания и улучшает его прогноз [5].

Оценка качества жизни является одним из важнейших критериев эффективности терапии. Изучение качества жизни позволяет получить и оценить объективные данные о нарушении в состоянии здоровья и его динамике при длительно текущих хронических заболеваниях [6].

В настоящее время особое внимание уделяют изучению качества жизни и влиянию на него терапии генно-инженерными биологическими препаратами у детей с ЮИА [5, 7, 8].

Цель исследования: оценить влияние терапии генно-инженерным биологическим препаратом этанерцептом на качество жизни больных ювенильным идиопатическим артритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В Научном центре здоровья детей (Москва) было инициировано открытое моноцентровое нерандомизированное, без группы сравнения, наблюдательное исследование, в которое были включены 85 пациентов с ЮИА в возрасте 5 (2; 17) лет (табл. 1), из них 33 мальчика и 52 девочки. Средняя длительность болезни до назначения этанерцепта составила 5 (2,5; 14,2) лет. До назначения этанерцепта все пациенты лечились иммунодепрессантами в среднем 4,3 (2,1; 13,3) года. Большинство пациентов были с «поздним» ЮИА, т.е. длительность заболевания превышала 2 года. Диагноз ЮИА устанавливали на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1].

Результаты изучения эффективности и безопасности терапии этанерцептом в данном исследовании были представлены нами ранее [9].

Критерии включения в исследование

- Пациенты в возрасте от 1 до 18 лет.
- Подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR, наличие > 2 активных суставов, > 2 суставов с ограничением подвижности и отсутствие системных проявлений заболевания, стабильные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом.
- Получение стабильных доз нестероидных противовоспалительных средств или глюкокортикоидов в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом.
- Отсутствие признаков туберкулеза. Латентный туберкулез по результатам специфических тестов (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).
- Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).
- Недостаточный эффект или непереносимость не менее одного иммунодепрессанта.

Критерии исключения из исследования

- 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 препарата; 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 активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза.
- Текущий увеит.
- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
- Неспособность пациента или его родителей вводить лекарство самостоятельно, или же отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Методы исследования

В работе использовали опросник Health Utilities Index Mark 3 (HUI3; D. H. Feeny, W. J. Furlong, G. W. Torrance,

Таблица 1. Демографическая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

| Показатель | Значение (n = 85) |
|----------------------------------------------|-------------------|
| Девочки/мальчики | 52/33 |
| Возраст, годы [Me (25; 75)] | 5 (2; 17) |
| Длительность заболевания, годы [Me (25; 75)] | 5 (2,5; 14,2) |

O. N. Dundas, Канада), который был разработан в университете McMaster специальной группой по утилитным индексам здоровья и применен во многих исследованиях. Данный опросник состоит из двух версий. Версия для самооценки (Self-assessment) сформулирована таким образом, чтобы получить информацию о состоянии здоровья опрашиваемых в возрасте 12 лет и старше с их собственной точки зрения. Версия для доверенных лиц (Proxy-assessment) предназначена для сбора информации о состоянии здоровья обследуемых в возрасте от 5 лет. Обе версии опросника оценивают информацию за прошедшие 2 нед.

HUI3 состоит из восьми атрибутов: «зрение», «слух», «речь», «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности» и «боль».

Баллы для определения связанного со здоровьем качества жизни (Health-related quality of life, HRQOL) рассчитывают с использованием стандартизованных и опубликованных методик, предоставляемых автором, и находятся в диапазоне от 0 до 1. Одновременно с определением качества жизни с помощью стандартного алгоритма кодирования опросника по каждому атрибуту определяют уровень функционального нарушения, который может варьировать от 1 (нормальное функционирование) до 5 или 6 (тяжелое нарушение функционирования). Вычисление производят с использованием формул и таблиц [10, 11].

Оценку индекса функциональной недостаточности выполняли с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — 0, максимальное — 3. Индекс CHAQ < 1,5 соответствовал минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ > 1,5 — выраженным.

Глобальная оценка активности болезни врачом проводилась по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ, баллы), где 0 — отсутствие активности, 100 — самая высокая активность болезни. Врач отмечал точку на линии, соответствующую, по его мнению, активности болезни, а затем с помощью линейки измеряет расстояние между выбранной точкой и нулем. Полученный результат измерялся в мм (баллах) от 0 до 100. Общая оценка состояния здоровья пациентом или его родителями также проводилась по 100-мм визуальной аналоговой шкале, где 0 — очень хорошее, 100 — очень плохое состояние здоровья. Ребенок/родитель отмечал точку на линии, соответствующую, по его мнению, состоянию здоровья, а затем с помощью линейки измерял расстояние между выбранной точкой и нулем. Полученный результат также измерялся в мм (баллах) от 0 до 100.

Схема введения этанерцепта. Этанерцепт (Энбрел, Вайет, Ирландия) вводили подкожно 2 раза/нед в дозе 0,4 мг/кг массы тела (максимум 25 мг) на фоне лечения иммунодепрессантами и преднизолоном (табл. 2). Доза фоновых препаратов оставалась стабильной в течение не менее 3 мес.

Лечение продолжалось 12 мес (48 нед). Первые инъекции были сделаны в клинике под контролем исследователя. Анализ влияния терапии этанерцептом на качество жизни детей с ЮИА проводили до назначения этанерцепта, через 1, 6 и 12 мес от начала лечения.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов осуществляли в программе SPSS v. 14.0 (США). Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики: расчет средних величин, относительных величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, минимума, максимума, 95% доверительных интервалов, критерия Стьюдента. Данные представлены в виде Me (25; 75).

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполняли при помощи непараметрических методов с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. Вероятность ошибки $p < 0,05$ расценивали как значимую, $p < 0,001$ — как очень значимую, $p < 0,0001$ — как максимально значимую.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения этанерцептом всем пациентам, включенным в исследование, была проведена противоревматическая терапия в различных режимах. В связи с тяжелым течением заболевания по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 13 (15,3%) детям был назначен преднизолон *per os* в дозе от 0,4 до 1,0 мг/кг массы тела в сут, 16 (18,8%) больным проводилась локальная терапия глюкокортикоидами кратностью от 1 до 10 раз в год, 3 (3,52%) — пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–25 мг/кг массы тела на введение. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными средствами. До начала терапии этанерцептом 12 (14,1%) детей лечились другими генно-инженерными биологическими препаратами: 8 (9,4%) — инфликсимабом, 1 (1,17%) — ритуксимабом, 2 (2,35%) — адалимумабом, 1 (1,17%) — тоцилизумабом.

У всех больных ЮИА инфликсимаб был отменен в связи с развитием вторичной неэффективности. У 1 паци-

Таблица 2. Характеристика фоновой терапии у больных ювенильным идиопатическим артритом на момент включения в исследование

| Препарат | Доза, Me (25; 75) | Число детей (n = 85) |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Метотрексат, мг/м ² в нед | 20 (15; 25) | 61 |
| Метотрексат, мг/м ² в нед + Циклоспорин, мг/кг в сут | 21 (16; 24) 4 (4; 4) | 4 |
| Преднизолон, мг/сут + метотрексат, мг/м ² в нед | 0,45 (0,2; 1,0) | 13 |
| Сульфасалазин, мг/кг | 30 (28; 30) | 7 |
| НПВС | – | 24 |

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

ента на фоне терапии ритуксимабом и у 1 пациента на фоне терапии тоцилизумабом удалось добиться ремиссии системных проявлений, однако продолжал персистировать суставной синдром. Адалимуаб был отменен у 2 человек: у одного — ввиду прогрессирования псориазических высыпаний, у второго — в связи с организационными проблемами.

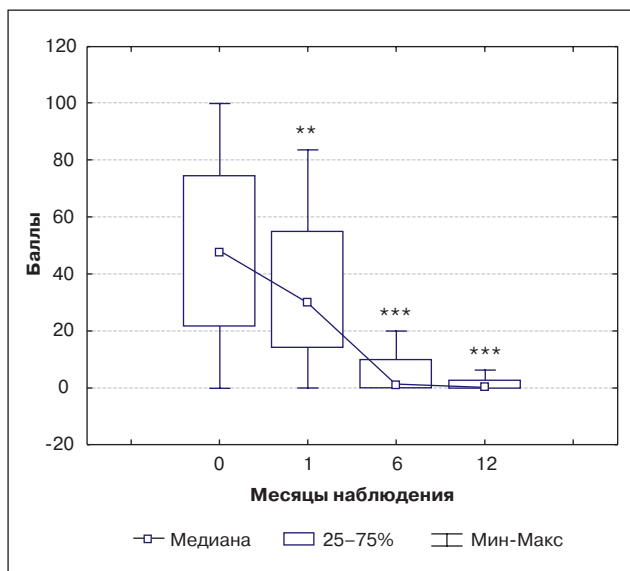
Несмотря на длительное лечение иммунодепрессантами, нарушение функции суставов до начала исследования было выявлено у всех больных.

Функциональная недостаточность (ФН) по данным опросника CHAQ имела разную степень выраженности: у 35 (41,1%) детей она была выраженной (индекс ФН > 1,5), у 50 (58,8%) — умеренной и минимальной (индекс ФН < 1,5). У всех больных показатели субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ составили более 40 баллов (рис. 1, 2). Оценка активности болезни по ВАШ врачом составила 53 (42; 80) балла. Уже через 1 мес после начала лечения этанерцептом наблюдалось статистически достоверное уменьшение индекса функциональной недостаточности и улучшение состояния здоровья детей ($p < 0,001$) (рис. 3). Через 6 мес индекс ФН уменьшился в 2 раза — с 1,75 (2,75; 0,875) до 0 (0,4; 1,0), и к 12-му мес наблюдения продолжал оставаться на нулевой отметке (см. рис. 3).

На фоне терапии этанерцептом у всех детей установлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ ($p < 0,001$; табл. 3).

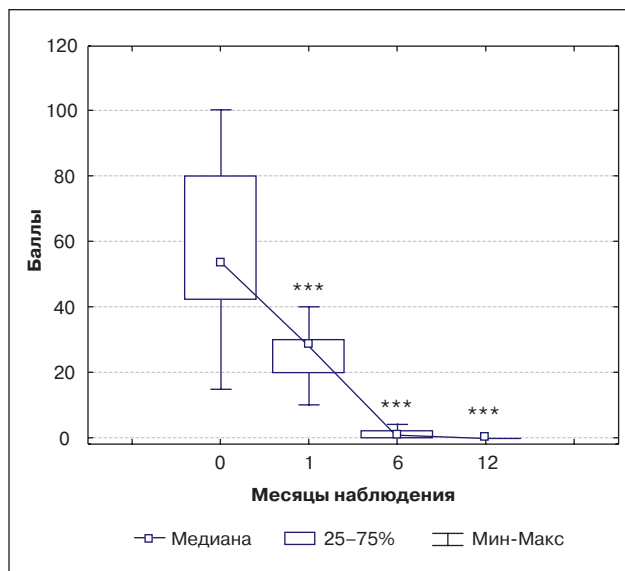
По данным опросника HUI3 было зарегистрировано улучшение практически по всем атрибутам. У пациентов, включенных в исследование, не отмечалось нарушений по атрибутам «зрение», «слух» и «речь», но были нарушения по другим атрибутам. Через 1 мес лечения этанерцептом отчетливая положительная динамика наблюдалась по атрибутам «эмоции» — с 0,82 ($\pm 0,18$) до 0,90 ($\pm 0,13$), $p = 0,001$; «когнитивные способности» — с 0,85

Рис. 2. Динамика активности болезни по визуальной аналоговой шкале (по мнению пациента) на фоне терапии этанерцептом ($n = 85$)



Примечание. Здесь и на рис. 3: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — статистически значимые различия значений показателей по сравнению с исходным значением.

Рис. 1. Динамика активности болезни по визуальной аналоговой шкале (по мнению врача) на фоне терапии этанерцептом ($n = 85$)



Примечание. *** — $p < 0,001$ — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением.

($\pm 0,17$) до 0,91 ($\pm 0,18$), $p = 0,006$, и «боль» — с 0,78 ($\pm 0,23$) до 0,91 ($\pm 0,1$), $p < 0,001$. Через 1 год положительная динамика наблюдалась практически по всем атрибутам: «способность передвигаться» — с 0,85 ($\pm 0,3$) до 0,99 ($\pm 0,06$), $p < 0,0001$; «мелкая моторика» — с 0,9 ($\pm 0,19$) до 0,98 ($\pm 0,05$), $p < 0,001$; «эмоции» — с 0,82 ($\pm 0,18$) до 0,96 ($\pm 0,06$), $p < 0,001$; «когнитивные способности» — с 0,85 ($\pm 0,17$) до 0,96 ($\pm 0,07$), $p < 0,001$, и «боль» — с 0,78 ($\pm 0,23$) до 0,98 ($\pm 0,04$), $p < 0,001$ (рис. 4).

На фоне длительной терапии этанерцептом также достоверно повысилась мультиатрибутная функция: с 0,57 ($\pm 0,31$) до 0,9 ($\pm 0,1$), $p < 0,001$ (рис. 5).

Рис. 3. Динамика индекса функциональной недостаточности по опроснику CHAQ у детей с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом ($n = 85$)

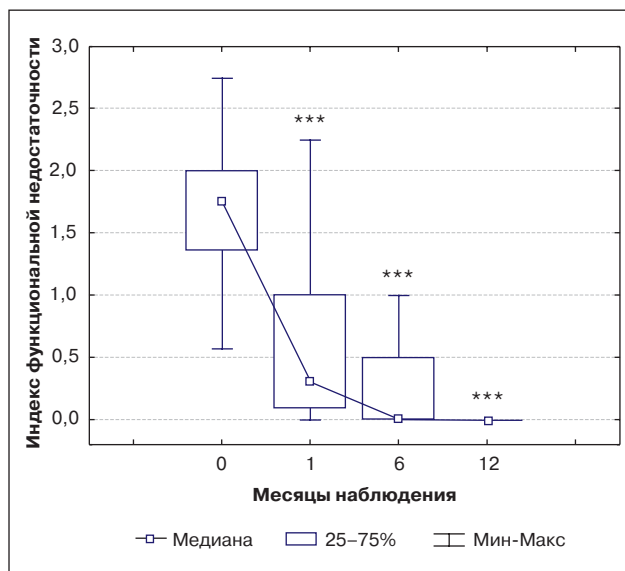


Таблица 3. Динамика активности болезни по визуальной аналоговой шкале (по мнению врача и пациента) на фоне терапии этанерцептом ($n = 85$)

| Показатель | До терапии этанерцептом, Ме (25; 75) | Через 1 мес от начала терапии, Ме (25; 75) | Через 6 мес от начала терапии, Ме (25; 75) | Через 12 мес от начала терапии, Ме (25; 75) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы | 53 (42; 80) | 30 (10; 30) *** | 0 (0; 0,25) *** | 0 (0; 0) *** |
| Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя), баллы | 44 (21; 75) | 30 (16; 56) ** | 0 (0; 10) *** | 0 (0; 2) *** |

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимальное возможное значение — 0, максимальное — 100 баллов). ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генно-инженерные биологические препараты произвели революцию в лечении ревматоидного артрита. Важно отметить, что эти препараты статистически

Рис. 4. Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения этанерцептом по одноатрибутным признакам в диапазоне баллов от 0 до 1 с 95% доверительным интервалом ($n = 85$)

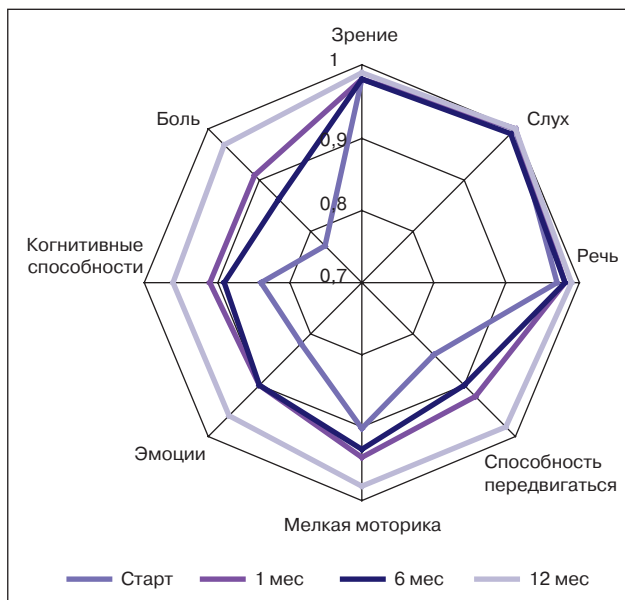


Рис. 5. Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения этанерцептом по мультиатрибутной функции в диапазоне баллов от 0 до 1 с 95% доверительным интервалом ($n = 85$)



значимо улучшают функциональную активность больных и качество их жизни. Во многих клинических исследованиях подтверждено, что повышение качества жизни на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами связано с увеличением физической активности, уменьшением утомляемости и усталости, повышением эмоционального фона и трудоспособности пациентов [12–14].

Одним из первых генно-инженерных биологических препаратов был ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) α — этанерцепт. Синтез растворимых рецепторов к ФНО α (рФНО α -P) позволил использовать их для блокирования биологических эффектов данного цитокина в экспериментальных и клинических условиях.

Этанерцепт представляет собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого р75 рФНО α -P, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G₁ (IgG₁), наличие которого в 5–8 раз удлиняет период полувыведения препарата.

Анализ данных о безопасности и эффективности применения этанерцепта показал, что он высокоэффективен и безопасен у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и у детей с ЮИА. В клинической практике для лечения ЮИА этанерцепт применяется более 10 лет.

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинации с метотрексатом была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях [15–20].

Качество жизни в проведенных исследованиях оценивали с помощью опросников CHAQ, HRQOL, HUI3 [6, 7]. Показано, что этанерцепт не только снижает воспалительную активность юношеского артрита, но и значительно повышает качество жизни детей. В Российской Федерации исследований по влиянию препарата на качество жизни детей с ЮИА по опроснику HUI до этого момента не проводилось.

Ранее в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей было проведено открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование без группы сравнения по оценке качества жизни пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом [21], с использованием опросников CHAQ, PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale. Было показано, что этанерцепт эффективен у детей с тяжелым течением ЮИА, выраженной функциональной недостаточностью, о чем свидетельствует повышение их качества жизни. Уже через 1 мес после начала лечения этанерцептом у 92% больных досто-

верно повысилось качество жизни: по мнению детей, суммарный балл повысился с 53 до 59, по мнению родителей — с 49 до 60 ($p < 0,001$). Через 12 мес у 68% больных уровень качества жизни соответствовал такому здоровых детей.

Ф. Н. Prince и соавт. [7] оценивали качество жизни у 53 больных, лечившихся этанерцептом, с помощью опросников CHAQ, HRQOL и HUI3. По данным всех опросников отмечена положительная динамика показателей качества жизни. В ходе исследования низкий исходный показатель (0,51) по опроснику HUI3 указывал на серьезные нарушения в состоянии здоровья детей с ЮИА. По результатам исследования авторы установили улучшение по атрибутам «мелкая моторика», «боль», «способность передвигаться». В нашем исследовании мы получили схожие результаты. Так, в начале терапии был зафиксирован низкий балл по мультиатрибутному индексу HUI (0,57), который в ходе длительного наблюдения достоверно повышался ($p < 0,001$). Аналогично данным Ф. Н. Prince, мы не зарегистрировали улучшения по таким параметрам функционирования, как «зрение», «слух» и «речь». Это связано с тем, что ЮИА не влияют на параметры «слух» и «речь», но при этом некоторые варианты болезни ассоциируются с поражением глаз — увеитом, который может приводить к сниже-

нию остроты зрения и слепоте. В наше исследование таких больных не включали. По атрибутам «боль», «мелкая моторика», «способ передвигаться» и «когнитивные способности» мы зарегистрировали достоверную положительную динамику. В исследовании Ф. Н. Prince и соавт. улучшения по атрибуту «эмоции» не наблюдалось [7], тогда как в нашем исследовании по этому показателю было зарегистрировано достоверное улучшение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрезвычайно низкие баллы по опроснику HUI3 до лечения этанерцептом и повышение их уровня практически до 1,0 на фоне антиФНО-терапии отражают ее высокую эффективность. Лечение ингибитором ФНО α значительно улучшило качество жизни детей с длительным инвалидизирующим течением ювенильного артрита, рефрактерным к стандартной терапии иммунодепрессантами. Дети стали более активными и самостоятельными в повседневной жизни, у них уменьшилась выраженность болевого синдрома, они смогли вставать по утрам, одеваться без посторонней помощи, помогать родителям. Также достоверно улучшился эмоциональный статус ребенка и повысились его когнитивные способности.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina Alexeeva is the recipient of the grants from the following pharmaceutical companies: Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Tat'yana Bzarova is the recipient of the grant from the pharmaceutical companies Roche and Pfizer.

Saniya Valieva is the recipient of the grants from the pharmaceutical companies Roche and Bristol-Myers Squibb.

Rina Denisova is the recipient of the grants from the following pharmaceutical companies: Roche, Centocor, Novartis.

Kseniya Isaeva is the recipient of the grants from the pharmaceutical companies Roche and Novartis.

Tat'yana Sleptsova is the recipient of the grant from the pharmaceutical company Centocor.

Anna Fetisova, Vladislav Chernikov, Irina Vinyarskaya, Evgeniya Chistyakova, Nikolai Taibulatov have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

REFERENCES

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2011; 794 p.
- Alexeeva E.I. *Revmaticheskie bolezni i ikh vliyaniye na kachestvo zhizni detei i ikh semei. Kachestvo zhizni* [Rheumatic Diseases and the Influence on the Quality of Life of Children and their Families. Quality of Life.]. Moscow, Meditsina, 2008. pp. 14–17.
- Baranov A.A. *Pediatrics. Klinicheskie rekomendatsii* [Pediatrics. Clinical Recommendations]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009. pp. 387–420.
- Huygen A.C., Kuis W., Sinnema G. Psychological, behavioral and social adjustment in children and adolescents with juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59 (4): 276–282.
- Berard R.A., Laxer R.M. Etanercept (Enbrel) in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. 2013; 13 (11): 1623–1630. Doi: 10.1517/14712598.2013.840580.
- Al'bitskii V.Yu., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Malygina L.V. *RPZh — Russian pediatric journal*. 2011; 5: 45–49.
- Prince F.H., Geerdink L.M., Borsboom G.J., Twilt M., van Rossum M.A., Hoppenreijts E.P., Cate R.T., Koopman-Keemink Y., van Santen-Hoeufft M., Raat H., van Suijlekom-Smit L.W. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. Downloaded from ard.bmj.com on April 14, 2014. Published by group.bmj.com
- Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J., Wallace C.A., Rabinovich C.E., Reiff A. 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.
- Bzarova T.M., Alekseeva E.I., Fetisova A.N., Tsurikova N.A., Valieva S.I., Denisova R.V., Mitenko E.V., Sleptsova T.V., Isaeva K.B., Chistyakova E.G., Taibulatov N.I., Ryazanov M.V., Anikin A.V., Zelikovich E.I., Kurilenkov G.V., Semikina E.L. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2012; 11 (4): 29–37.
- Feeny D., Furlong W., Torrance G.W., Goldsmith C.H., Zhu Z., DePauw S., Denton M., Boyle M. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med. Care.* 2002; 40 (2): 113–128.

11. Torrance G.W., Furlong W., Feeny D., Boyle M.H. Multi- attribute preference functions. Health Utilities Index. *Pharmacoeconomics*. 1995; 7 (6): 503–520.
12. Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am. J. Manag. Care*. 2008; 14 (4): 234–254.
13. Nasonov E.L. *Ter. arkhiv — Therapeutic archive*. 2007; 5: 5–8.
14. Minden K., Niewerth M., Listing J., Biedermann T., Bollow M., Schontube M., Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2392–2401.
15. Nikishina I.P. *RMZh — Russian medical journal*. 2010; 18 (27): 2–7.
16. Prince F.H.M., Twilt M., ten Cate R., van Rossum M.A., Armbrust W., Hoppenreijns E.P., van Santen-Hoeufft M., Koopman-Keemink Y., Wulffraat N.M., van Suijlekom-Smit L.W. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann. Rheum. Dis*. Published online 15 Apr 2008. Doi: 10.1136/ard.2007.087411
17. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2009; 11: 216. Doi: 10.1186/ar2619.
18. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr*. Doi: 10.1007/s00431-010-1238-z.
19. Pain C., McCann L. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics: Targets & Therapy*. 2009; 3: 127–139.
20. Nikishina I.P. *RMZh — Russian medical journal*. 2010; 18 (27): 2–7.
21. Alexeeva E.I., Bzarova T.M., Tsurikova N.A., Denisova R.V. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2011; 10 (6): 26–34.