

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1</sup>, В.В. Черников<sup>1</sup>, И.В. Винярская<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, М.А. Солошенко<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, А.В. Мамутова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Влияние монотерапии метотрексатом, этанерцептом и их комбинацией на показатели качества жизни детей с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом: проспективное исследование

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 09.08.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Важной целью лечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) является достижение наилучшего качества жизни, связанного со здоровьем. **Цель исследования** — оценить влияние терапии метотрексатом и этанерцептом на качество жизни больных с ранним и поздним ЮИА. **Методы.** В проспективное исследование включали больных ранним и поздним ЮИА без системных проявлений. Оценка качества жизни пациентов проводили с помощью детской и родительской версии общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) — Generic Core Scale, описывающей физическое, эмоциональное, социальное и ролевое функционирование, и ревматологического модуля Rheumatology Module, а также опросника Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). Оценка качества жизни проводилась до назначения терапии и через 1; 6 и 12 мес лечения. **Результаты.** В исследование включены 150 детей с ЮИА в возрасте 5,1 (2,0; 17,7) года, из них 50 в возрасте 4,0 (2,3–11,4) лет — в группу монотерапии этанерцептом, 50 в возрасте 5,0 (3,2–9,0) лет — в группу монотерапии метотрексатом и 50 в возрасте 9,9 (6,4–13,0) года — в группу комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом. До лечения по всем опросникам отмечены низкие баллы у пациентов с ЮИА по сравнению со здоровыми детьми. По опроснику HUI3 на фоне терапии во всех группах наблюдалась тенденция к повышению баллов практически до 1,0. По истечении года терапии этанерцептом параметры качества жизни пациентов I группы с ранним ЮИА не отличались от таковых у здоровых детей: по шкале физического функционирования балл повысился с 56 до 90 ( $p = 0,942$ ), по шкале эмоционального функционирования — с 60 до 85 ( $p = 0,889$ ). Во II группе также отмечена тенденция к повышению баллов, однако получено статистически значимое различие по всем шкалам опросника. Через 12 мес комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом ответы больных III группы с поздним ЮИА отличались от таковых у здоровых детей с вероятностью  $p = 0,001$  по шкалам физического, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу. По шкале эмоционального функционирования отмечено повышение балла с 60 до 85 ( $p = 0,789$ ). **Заключение.** Использование опросников для оценки качества жизни у детей с тяжелой хронической патологией может существенно повысить эффективность оценки проводимого лечения и обеспечить контроль заболевания.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, этанерцепт, качество жизни, PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module, HUI3.

**(Для цитирования:** 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)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных детских ревматических заболеваний с частотой встречаемости 0,07–4,01 на 1000 детей [1]. Болезнь проявляется хроническим воспалением в суставах, приводящим к физической нетрудоспособности, проблемам самообслуживания, социальной дезадаптации детей, хроническому болевому

синдрому и при неадекватном лечении к деструктивному процессу в суставах [2, 3]. Этиология ювенильного артрита до настоящего времени остается неизвестной.

ЮИА приводит как к временной, так и постоянной инвалидности, а также к ухудшению качества жизни [4–6]. В настоящее время целями лечения ЮИА являются достижение стадии неактивной болезни, предотвращение развития инвалидности, а также обеспечение

надлежащего развития детей и подростков относительно здоровых сверстников. Поскольку ЮИА влияет практически на все аспекты жизни ребенка и его семьи, достижение оптимального качества жизни, связанного со здоровьем, является важной целью клинической помощи.

Качество жизни — сложная многомерная концепция, которая охватывает физическое, эмоциональное и социальное благополучие. Индивидуальное восприятие здоровья пациентом зависит от его социального и культурного происхождения, а также личной системы ценностей [7–9]. В нескольких исследованиях [10–17] показано более низкое качество жизни у пациентов с ЮИА по сравнению со здоровыми детьми. Оценка качества жизни часто проводилась через несколько лет после установления диагноза [6, 13].

К. Оеп и соавт. [18] исследовали изменения в качестве жизни пациентов с ЮИА в Канаде. Было обнаружено, что качество жизни детей с ЮИА постепенно со временем улучшается. Е. Nordal и соавт. из Скандинавии [19] показали, что оценка физического здоровья снижалась лишь у 20% пациентов с ЮИА примерно через 8 лет от начала заболевания. Низкие показатели качества жизни были связаны с сохранением высокого уровня активности заболевания, наличием инвалидности и хронической боли у пациентов, а также с их низкими социальными и эмоциональными ресурсами [20–23]. Однако некоторые вопросы остаются без ответа: например, остается неясным, почему пациенты с клинически неактивным заболеванием сообщают, тем не менее, о снижении качества жизни [24]. Кроме того, изменения во всех

аспектах качества жизни недостаточно изучены у детей с ЮИА после начала лечения.

**Цель нашего исследования** — оценить влияние терапии метотрексатом и этанерцептом на качество жизни больных с ранним и поздним ЮИА.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное (в одном клиническом центре) наблюдательное исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА без системных проявлений;
- инициация терапии этанерцептом и/или метотрексатом;
- отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

#### Диагностические критерии

Диагноз ЮИА без системных проявлений устанавливали по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [25]: наличие > 2 активных суставов, > 2 суставов с ограничением подвижности и отсутствие системных проявлений заболевания, стабильные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом.

Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Anna N. Fetisova<sup>1</sup>, Tatyana M. Dvoryakovskaya<sup>1</sup>, Vladislav V. Chernikov<sup>1</sup>, Irina V. Vinyarskaya<sup>1</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Margarita A. Soloshenko<sup>1</sup>, Ksenia B. Isaeva<sup>1</sup>, Anna V. Mamutova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Effect of Monotherapy with Methotrexate, Etanercept and their Combination on the Quality of Life in Children with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Study

**Background.** An important goal of treating patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is to achieve the best quality of life associated with health. **Objective.** Our aim was to assess the impact of methotrexate plus etanercept therapy on the quality of life of patients with early and late JIA. **Methods.** The prospective study included patients with early and late JIA without systemic manifestations. The patients' quality of life was assessed with the help of questionnaires for children and parents: the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale, the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology Module, and the Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). The quality of life was assessed prior to the therapy and after one, six, and 12 months of treatment. **Results.** 150 children with JIA aged 5.1 (2.0; 17.7) years; 50 children aged 4.0 (2.3–11.4) years in the group of etanercept monotherapy, 50 children aged 5.0 (3.2–9.0) years in the group of methotrexate monotherapy, and 50 children aged 9.9 (6.4–13.0) years in the group of methotrexate plus etanercept combination therapy. All groups showed low scores on all questionnaires before treatment, compared to healthy children. In the course of therapy, there was a tendency for score increase to almost 1.0 according to the HUI3 questionnaire in all groups. After one year of etanercept therapy, the parameters of the quality of life of children with early JIA did not differ from healthy children; the score increased from 56 to 90  $p = 0.942$  according to the physical functioning scale and from 60 to 85  $p = 0.889$  according to the emotional functioning scale. In the 2nd group, there was a tendency for score increase, but a statistically significant difference was found across all scales of the questionnaire. After 12 months of etanercept plus methotrexate combination therapy in patients with late JIA, the questionnaire analysis showed that the responses of healthy children and children with JIA differed with probability  $p = 0.001$  for the physical functioning scale,  $p = 0.001$  for the social functioning scale,  $p = 0.001$  for role functioning, and  $p = 0.001$  for the total score. The score increase from 60 to 85  $p = 0.789$  was noted for emotional functioning scales. **Conclusion.** The use of questionnaires to assess the quality of life in children with severe chronic diseases can significantly improve the efficacy of treatment and ensure its control.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, etanercept, quality of life, PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module, HUI3.

**(For citation:** Alexeeva Ekaterina I., Fetisova Anna N., Dvoryakovskaya Tatyana M., Chernikov Vladislav V., Vinyarskaya Irina V., Denisova Rina V., Soloshenko Margarita A., Isaeva Ksenia B., Mamutova Anna V. Effect of Monotherapy with Methotrexate, Etanercept and their Combination on the Quality of Life in Children with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 289–300. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1922)

**Критерии не включения:**

- признаки туберкулеза, латентный туберкулез по результатам реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки;
- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя;
- 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 (пациенты должны были систематически — каждые 6 мес — госпитализироваться в ревматологическое отделение), 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.

**Условия проведения**

Исследование проведено в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ здоровья детей). В исследование включали пациентов, госпитализированных в период с сентября 2012 по сентябрь 2015 г.

**Методы регистрации исходов**

Оценка качества жизни проводилась до назначения метотрексата и этанерцепта и далее через 1; 6 и 12 мес лечения. Дети и родители заполняли опросник одновременно, порядок заполнения каждого из трех использованных опросников исследователями не контролировался. Опросник заполнялся на 1–2-й день поступления пациента в отделение. В ревматологическом отделении впервые использовался опросник HUI3 с целью оценки качества жизни и с последующим использованием его для расчета индекса QALY (Quality-Adjusted Life-Year). Учитывая, что данный опросник предназначен для оценки качества жизни пациентов в возрасте 5 лет и старше, нами также использовались инструменты PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module (валидированы для использования у детей начиная с двухлетнего возраста).

**Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale**

PedsQL Generic Core Scale является адаптированным общим опросником [26, 27], который имеет две формы — родительскую и детскую. Каждая форма включает 23 вопроса, которые объединены в 4 шкалы: физическое функционирование — 8 вопросов, эмоциональное функционирование — 5 вопросов, социальное функционирование — 5 вопросов, ролевое функционирование (жизнь в детском саду/школе) — 5 вопросов. Общее число баллов оценки качества жизни после процедуры перекодирования (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) приводилось к 100-балльной шкале, согласно которой, чем выше итоговая величина, тем

выше качество жизни ребенка. Обе формы опросника оценивают информацию за предшествующий месяц.

**PedsQL Rheumatology Module**

PedsQL Rheumatology Module является адаптированным специальным опросником для оценки качества жизни детей с ревматическими болезнями [10, 11]. Детская и родительская версии опросника состоят из 22 вопросов, которые объединены в 5 шкал: боль/утренняя скованность — 4 вопроса, ежедневные действия — 5 вопросов, лечение — 7 вопросов, беспокойство — 3 вопроса, общение — 3 вопроса. Формат, оценка ответов и процедура перекодирования идентичны опроснику PedsQL Generic Core Scale. Версии опросника оценивают информацию за предшествующий месяц.

**Health Utilities Index Mark 3**

Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) является адаптированным общим опросником. Ранее нами была проведена валидация русской версии опросника [28]. Детская форма HUI3 предназначена для самостоятельной оценки состояния здоровья детьми в возрасте 12 лет и старше, родительская — для сбора информации о состоянии здоровья детей в возрасте от 5 до 12 лет. Обе версии опросника оценивают информацию за прошедшие 2 нед. Каждая из версий опросника включает вопросы, которые объединены в 8 групп: зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные способности и боль. Баллы для определения связанного со здоровьем качества жизни рассчитывают с использованием авторской методики. Конечная оценка качества жизни находится в диапазоне от 0 до 1. Одновременно с определением качества жизни по каждой группе с помощью данного инструмента можно определить уровень функционального нарушения, который варьирует от 1 (нормальное функционирование) до 6 (тяжелое нарушение функционирования). Вычисление производят с использованием формул и таблиц [28–31].

**Этическая экспертиза**

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

**Статистический анализ**

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS v. 14.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медиан (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах до и на фоне терапии (через 1; 6 и 12 мес) проводилось с использованием критерия Вилкоксона.

Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. После получения статистически значимого различия (при  $p < 0,05$ ) для попарного сравнения групп применяли U-критерий Манна–Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Характеристика участников исследования**

В исследование были включены по 50 пациентов с ранним ЮИА, получавших этанерцепт или метотрексат, а также 50 больных с поздним ЮИА, получавших комбинированное лечение этанерцептом и метотрексатом. Группу сравнения составили 150 условно здоровых детей

(80 девочек и 70 мальчиков) в возрасте 6,8 (4,1; 12,3) года, не имеющих хронических заболеваний.

Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 1 (0; 1,16) и 0,98

(0; 1,25) года в I и II группе соответственно, в III группе — 4,5 (2; 12,6) года.

Нарушение функции суставов до начала исследования было выявлено у всех больных (табл. 1, 2).

**Таблица 1.** Характеристика больных и предшествующая терапия у пациентов с впервые установленным ЮИА без системных проявлений, получавших монотерапию этанерцептом/метотрексатом (ранний ЮИА) или комбинированное лечение (поздний ЮИА)

**Table 1.** Characteristics of patients and previous therapy with newly diagnosed JIA without systemic manifestations who received etanercept/methotrexate monotherapy (early JIA) or combined treatment (late JIA)

Показатель	Этанерцепт, n = 50	Метотрексат, n = 50	Этанерцепт + метотрексат, n = 50
Пол (девочки), абс. (%)	36 (72)	26 (52)	37 (74)
Возраст, лет min–max	4,0 (2,3; 11,4) 2,0–17,7	5,0 (3,2; 9,0) 2,0–17,0	9,9 (6,4; 13,0) 3,5–17,0
Возраст дебюта болезни, лет min–max	2,5 (1,7; 10,0) 0,5–16,0	3,5 (2,0; 9,0) 1,0–14	3,0 (2,0; 8,0) 1,0–13
Длительность заболевания, лет min–max	0,9 (0,4; 1,2) 0,3–1,9	0,9 (0,5; 1,9) 0,25–1,9	4,0 (3,0; 6,5) 2–15
Внутрисуставные инъекции ГКС, абс. (%)	18 (36)	21 (42)	34 (68)
НПВП, абс. (%)	50 (100)	50 (100)	50 (100)
Метотрексат, абс. (%) доза, мг/м <sup>2</sup> в неделю	13 (26) 12,5 (7,5; 10)	0	48 (96) 15 (9,5; 20)
Сульфасалазин, абс. (%) доза, мг/кг в сутки	9 (18) 35 (33; 37)	7 (14) 35 (32; 38)	2 (4) 35 (33; 38)

*Примечание.* ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГКС — глюкокортикостероид, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства.

*Note.* ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ГКС — glucocorticosteroids, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование

**Table 2.** Clinical characteristics of patients with JIA without systemic manifestations included in the study

Показатель	Этанерцепт, n = 50	Метотрексат, n = 50	Этанерцепт + метотрексат, n = 50
Олигоартикулярный ЮИА, абс. (%)	29 (58)	16 (56)	20 (40)
Полиартикулярный ЮИА, абс. (%)	14 (28)	28 (32)	27 (54)
Энтезитный ЮИА, абс. (%)	7 (14)	6 (12)	3 (6)
Число болезненных суставов, абс. min–max	3,5 (2; 6) 0–40	4 (2; 5) 1–18	4 (2; 16) 0–53
Число припухших суставов, абс. min–max	4,0 (2; 6) 1–38	4 (2; 4) 1–18	5 (2; 15) 1–44
Число суставов с активным артритом, абс. min–max	4,0 (2; 7) 1–40	4 (2; 4) 1–18	6 (3; 16) 1–53
Число суставов с нарушением функции, абс. min–max	4,0 (2; 7) 0–40	4 (2; 7) 1–18	7,5 (2; 19) 1–54
Длительность утренней скованности, мин min–max	30 (0; 60) 0–360	45 (25; 60) 0–180	30 (1; 60) 0–300
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по ВАШ, баллы min–max	69 (50; 87) 20–100	63 (52; 80) 30–100	70 (50; 80) 30–100
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы min–max	58 (45; 79) 25–100	60 (46; 80) 23–100	64 (48; 87) 25–100
Функциональная способность по CHAQ, баллы min–max	1 (0,5; 1,75) 0,1–3	1 (0,3; 1,5) 0–3	1,5 (0,88; 2,25) 0,13–3
СОЭ, мм/ч (норма до 15 мм/ч) min–max	20,5 (10; 33) 2–90	15 (8; 26) 2–70	20,5 (10; 32) 2–88
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л) min–max	4,8 (1; 19,77) 0–162,4	6,4 (1,3; 11) 0–56	3 (1; 10) 0–133,6

*Примечание.* ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ (от Childhood health assessment questionnaire) — опросник для оценки состояния здоровья детей, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

*Note.* ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ВАШ — visual analogue scale, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.



### Схема введения препаратов

Первые инъекции были сделаны в клинике под контролем исследователя.

Этанерцепт назначался в I и III группе по стандартной схеме 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 1 раз в неделю в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корректировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Метотрексат назначался в дозе 15 (15; 20) мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3 мес.

### Основной результат исследования

В I группе из исследования были исключены 4 (8%) пациента из 50: отмена препарата потребовалась вследствие аллергической реакции после первой инъекции (у 1); повышения уровня аминотрансфераз на 3-м мес терапии (у 1); вторичной неэффективности (у 1); развития увеита *de novo* на 6-м мес терапии (у 1).

Во II группе из исследования были исключены 16/50 (32%) пациентов: на сроке 6 мес наблюдения — 3 (6%) в связи с повышением уровня аминотрансфераз и 7 (14%) в связи с развитием вторичной неэффективности; на сроке 12 мес наблюдения — 6 (12%) из-за развития вторичной неэффективности.

В III группе на всем сроке наблюдения ни один ребенок не выбыл из исследования.

Таким образом, в группе пациентов, получавших монотерапию этанерцептом, оценка основного исхода исследования через 1 мес лечения выполнена у 49 (98%) больных, через 6 мес — у 46 (92%), через 12 мес — у 46 (92%); у больных, получавших монотерапию метотрексатом, — у 50 (100%), 40 (80%) и 34 (68%); в группе комбинированного лечения этанерцептом и метотрексатом — у 50, 50 и 50 соответственно.

Параметры качества жизни детей с ЮИА, включенных в исследование, по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми у здоровых детей ( $p = 0,001$ ) как по данным опроса детей, так и их родителей (табл. 3).

До начала лечения этанерцептом и метотрексатом у больных с ранним и поздним ЮИА показатели качества жизни по шкале физического, эмоционального, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу были низкими по мнению детей и родителей (см. табл. 3). Дети I и II группы до назначения терапии статистически значимо отличались по шкалам социального функционирования по мнению детей и родителей и суммарному баллу по мнению родителей, по физическому функционированию — по мнению детей. Дети I и III группы до назначения терапии статистически значимо отличались только по шкале физического функционирования по мнению детей: возможно, это связано с тем, что у детей III группы длительность болезни составила более 2 лет. Пациенты II и III группы статистически значимо отличались по шкале социального функционирования по мнению детей. По другим шкалам группы были сопоставимы.

Суммарный балл качества жизни всех больных ЮИА до начала терапии был низким (см. табл. 3). Монотерапия этанерцептом обеспечила его статистически значимое повышение через 1 мес от начала инъекций ( $p = 0,001$ ). По мнению детей суммарный балл повысился с 56 (44; 70) до 65 (57; 72), по мнению родителей — с 55 (40; 63) до 58 (43; 70). Через год терапии этот показатель повысился до 83 (81; 86) по детским и до 80 (67; 83) баллов по родительским формам опросника.

На фоне монотерапии метотрексатом также отмечено статистически значимое повышение суммарного балла качества жизни через 1 мес от начала инъекций

**Таблица 3.** Показатели качества жизни больных ЮИА до назначения терапии и здоровых детей по опроснику PedsQL Generic Core Scale

**Table 3.** Indicators of the quality of life of children with JIA before therapy and healthy children according to the PedsQL Generic Core Scale questionnaire

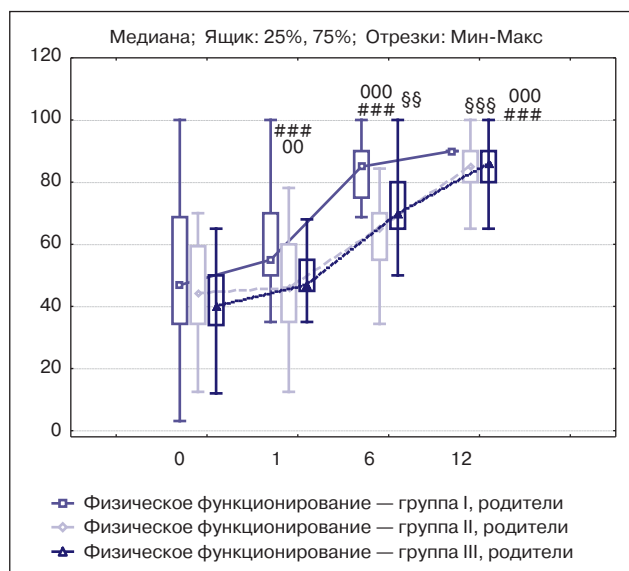
Показатели	Этанерцепт, n = 50	Метотрексат, n = 50	Этанерцепт + метотрексат, n = 50	Группа сравнения (условно здоровые дети)
<b>Детская форма</b>				
Физическое функционирование (min–max)	56 (43; 71,88) (18–96)	40 (30,00; 60,00) (25–71)	43 (30,00; 55,00) (3–85)	93 (87,00; 96,00) (71–100)
Эмоциональное функционирование (min–max)	60 (35,00; 80,00) (15–90)	45 (40,00; 70,00) (20–80)	60 (40,00; 80,00) (0–90)	85 (80,00; 90,00) (55–100)
Социальное функционирование (min–max)	80 (60,00; 90,00) (20–100)	60 (50,00; 65,00) (40–75)	80 (60,00; 85,00) (20–100)	95 (90,00; 95,00) (70–100)
Ролевое функционирование (min–max)	45 (40,00; 60,00) (10–85)	55 (40,00; 60,00) (25–75)	50 (40,00; 60,00) (0–90)	85 (75,00; 90,00) (60–100)
Суммарный балл качества жизни (min–max)	56 (44,06; 70,78) (0–89)	50 (41,25; 60,00) (33–73)	55 (45,00; 73,25) (0–81)	86 (83,25; 90,75) (80–98)
<b>Родительская форма</b>				
Физическое функционирование (min–max)	46 (34,38; 68,75) (3–100)	45 (35,00; 60,00) (12–78)	40 (34,00; 50,00) (3–100)	93 (87,00; 96,00) (81–100)
Эмоциональное функционирование (min–max)	52 (40,00; 65,00) (20–90)	50 (45,00; 60,00) (25–75)	45 (35,00; 70,00) (0–90)	85 (80,00; 90,00) (60–100)
Социальное функционирование (min–max)	67 (60,00; 80,00) (20–100)	55 (55,00; 65,00) (35–75)	55 (40,00; 85,00) (8–100)	95 (95,00; 100) (70–100)
Ролевое функционирование (min–max)	55 (40,00; 66,60) (0–90)	50 (40,00; 55,00) (25–70)	50 (35,00; 70,00) (0–90)	83 (75,00; 90,00) (65–100)
Суммарный балл качества жизни (min–max)	55 (40,94; 63,91) (18–90)	42 (39,21; 54,68) (23–70)	51 (33,50; 62,00) (3–90)	88 (83,75; 91,50) (80–100)

( $p = 0,001$ ): по мнению детей — с 50 (41; 60) до 58 (43; 70), по мнению родителей — с 42 (49; 54) до 48 (40; 62). Через год терапии этот показатель повысился до 73 (71; 77) по детским и до 67,5 (60; 77) баллов по родительским формам опросника.

Комбинированная терапия метотрексатом и этанерцептом обеспечила статистически значимое повышение суммарного балла: по мнению детей показатель повысился с 55 (45; 73) до 63 (50; 71), по мнению родителей — с 51 (33; 62) до 57 (44; 68) через 1 мес, до 82 (74; 85) и 79 (73; 83) баллов соответственно через 1 год лечения.

**Рис. 1.** Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале физического функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

**Fig. 1.** Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the physical functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

Примечание для рис. 1–4. # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$  — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением в группах I и II; 0 —  $p < 0,05$ , 00 —  $p < 0,01$ , 000 —  $p < 0,001$  — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением в группах I и III; \$ —  $p < 0,05$ , \$\$ —  $p < 0,01$ , \$\$\$ —  $p < 0,001$  — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением в группах II и III.

Note. # —  $p < 0.05$ , ## —  $p < 0.01$ , ### —  $p < 0.001$  — statistically significant differences in the indicator values as compared to the initial value between group I and group II; 0 —  $p < 0.05$ , 00 —  $p < 0.01$ , 000 —  $p < 0.001$  — statistically significant differences in the indicator values as compared to the initial value between group I and group III; \$ —  $p < 0.05$ , \$\$ —  $p < 0.01$ , \$\$\$ —  $p < 0.001$  — statistically significant differences in the indicator values as compared to the initial value between group II and group III.

Баллы увеличивались во всех группах: тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. На фоне терапии статистически отличались ( $p = 0,001$ ) группы I и II по суммарному баллу по мнению родителей. Группы I и III, II и III были сопоставимы. Статистически значимой разницы между I и III группами на всем сроке наблюдения не отмечено. Однако в I и III группах по мнению как детей, так и родителей отмечена статистически достоверная разница через 1; 6 и 12 мес ( $p = 0,0001$ ) по сравнению со II группой.

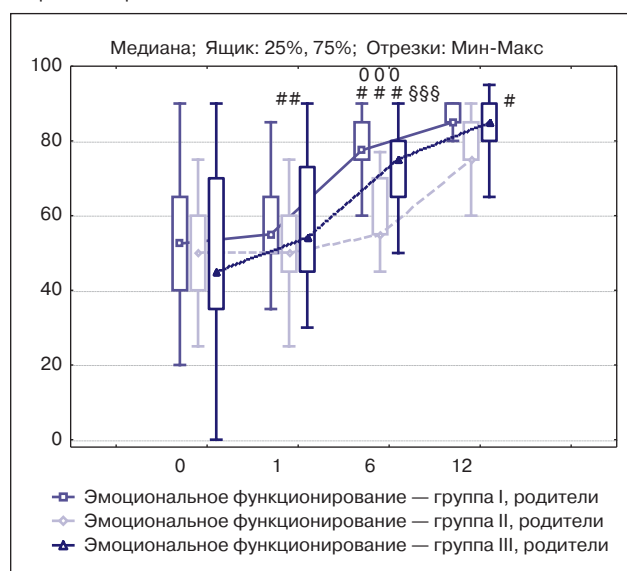
По шкале физического функционирования на фоне лечения отмечено статистически значимое повышение показателя во всех группах уже через 1 мес (рис. 1), такая же тенденция прослеживалась по шкалам эмоционального, социального и ролевого функционирования (рис. 2–4).

Параметры качества жизни детей с ранним и поздним началом ЮИА по всем шкалам опросника были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми у здоровых детей ( $p = 0,001$ ) как по данным опроса детей, так и их родителей. Через 1 и 6 мес терапии во всех группах статистически значимого различия получено не было.

К 1 году терапии этанерцептом параметры качества жизни детей с ранним ЮИА не отличались от показателей здоровых детей по шкалам физического и эмоционального функционирования. По данным родительских версий опросника показатели качества жизни здоровых детей и пациентов с ЮИА не отличались по шкалам физического и эмоционального функционирования. Однако

**Рис. 2.** Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале эмоционального функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

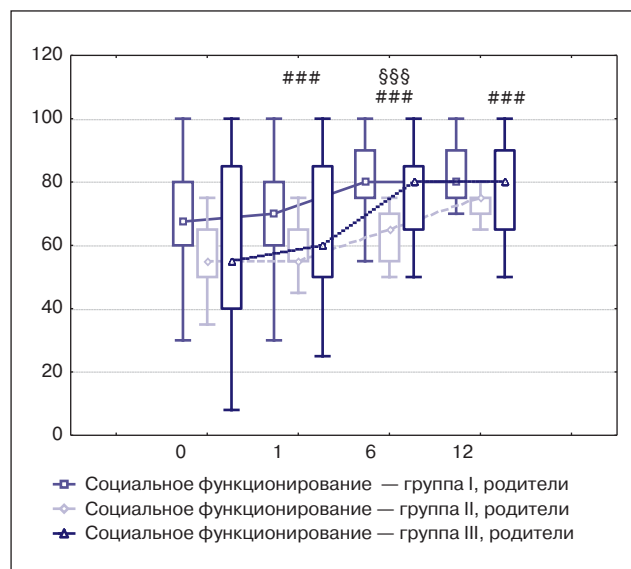
**Fig. 2.** Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the emotional functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

**Рис. 3.** Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале социального функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

**Fig. 3.** Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the social functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

достоверные различия получены по шкалам социального ( $p = 0,0001$ ), ролевого функционирования ( $p = 0,0001$ ) по мнению детей и по шкалам социального и ролевого ( $p = 0,001$ ) функционирования и суммарному баллу ( $p = 0,001$ ) по мнению родителей.

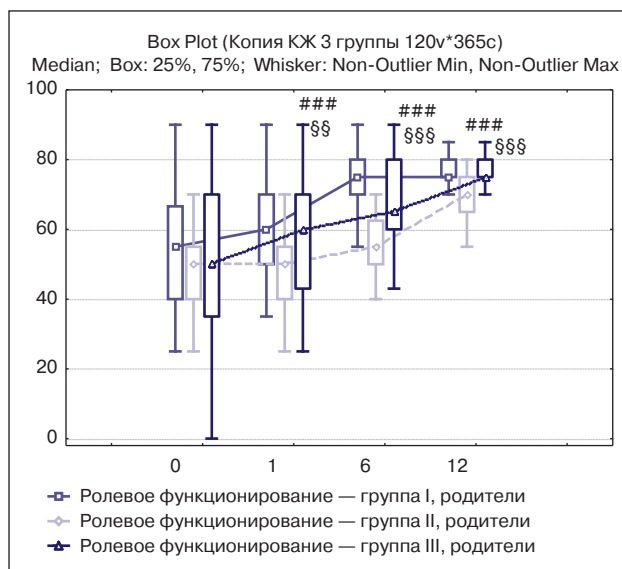
Анализ детских версий опросника во II группе показал, что через 1; 6 и 12 мес терапии метотрексатом параметры качества жизни детей с ранним ЮИА по всем шкалам опросника имели тенденцию к повышению баллов, однако с группой сравнения получены статистически значимые различия по всем шкалам ( $p = 0,001$ ) как по мнению детей, так и по мнению их родителей.

Через 12 мес на фоне комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом у больных с поздним ЮИА анализ опросника показал отличия в ответах по сравнению со здоровыми детьми с вероятностью  $p = 0,001$  по шкалам физического, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу. По шкалам эмоционального функционирования группы не отличались. По данным родительских версий опросника через 1 год комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом показатели качества жизни здоровых детей и детей с ЮИА отличались по шкалам физического ( $p = 0,001$ ), социального ( $p = 0,001$ ) и ролевого функционирования ( $p = 0,006$ ), а также суммарному баллу опросника ( $p = 0,001$ ). По шкале эмоционального функционирования по мнению родителей отличий не было.

До назначения терапии I и II группы статистически значительно различались по шкалам «боль» по мнению детей

**Рис. 4.** Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале ролевого функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

**Fig. 4.** Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the role functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

( $p = 0,0002$ ), «ежедневные действия» по мнению детей и родителей ( $p = 0,001$ ); по другим шкалам группы были сопоставимы. Дети I и III группы статистически значительно отличались по шкалам «боль» по мнению детей ( $p = 0,001$ ) и родителей ( $p = 0,004$ ), «ежедневные действия» — по мнению детей ( $p = 0,001$ ) и по мнению родителей ( $p = 0,002$ ), по «лечению» — по мнению родителей ( $p = 0,015$ ); по остальным шкалам группы были сопоставимы. Дети II и III группы статистически значительно отличались до назначения терапии по шкале «боль» по мнению родителей ( $p = 0,040$ ), по шкале «беспокойство» — по мнению детей ( $p = 0,006$ ), по шкале «общение» — по мнению детей ( $p = 0,007$ ); по другим шкалам группы были сопоставимы.

До назначения терапии у всех пациентов наблюдались выраженный болевой синдром и длительная утренняя скованность (см. табл. 2). Об этом свидетельствуют низкие значения балла качества жизни по шкале «боль»: в I группе 62 (56; 81) по мнению детей и 60 (37; 75) по мнению их родителей, во II группе — 45 (60; 85) и 50 (43; 62), в III группе — 43 (33; 55) и 40 (28; 55) соответственно. На фоне лечения в I группе через 1 год наблюдения показатели качества жизни по данной шкале составили 94 (90; 100) балла по мнению детей, а по мнению родителей — 90 (90; 100), во II группе — 85 (75; 90) и 80 (75; 90) баллов соответственно. В III группе на фоне комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом на протяжении всего периода наблюдения отмечена тенденция к уменьшению болей в суставах, через 1 год пока-

затели качества жизни по данной шкале по мнению детей составили 94 (90; 100), а по мнению родителей — 87 (80; 90) баллов. Более выраженный болевой синдром был во II и III группах: медиана показателей качества жизни по шкале «боль» составила 45 и 43 по мнению детей соответственно, тогда как в I группе медиана была 62. Анализ детских версий опросника показал статистически значимые различия через 6 мес между I и II ( $p = 0,0001$ ), I и III ( $p = 0,0001$ ), II и III ( $p = 0,0001$ ) группами; более раннее повышение баллов наблюдалось в I группе.

У всех больных, включенных в исследование, отмечалось значительное ограничение повседневной активности, о чем свидетельствуют низкие показатели качества жизни по шкале «ежедневные действия».

До включения в исследование обращало внимание значительное ограничение повседневной активности у больных с ранним и поздним началом ЮИА. Об этом свидетельствуют низкие показатели качества жизни по шкале, оценивающей ежедневные действия. А через 1 год наблюдения показатели качества жизни по данной шкале в I группе по мнению детей составили 90 (90; 90), по мнению родителей — также 90 (90; 95) баллов, во II группе — 80 (75; 80) и 75 (70; 85) баллов соответственно, что свидетельствует об отсутствии затруднений при выполнении повседневных действий. В III группе показатели 90 (90; 90) по мнению детей и 90 (80; 100) баллов по мнению родителей свидетельствовали об отсутствии затруднений при выполнении повседневных действий.

Во всех трех группах низкий балл по шкале «лечение» был обусловлен страхом перед визитом к врачу и обследованием (беспокойством перед взятием крови на анализ). У больных, включенных в исследование, путь введения препаратов был подкожным или внутримышечным (1–2 раза/нед): несмотря на инвазивный метод введения, а также частоту выполнения инъекций, через 1 мес наблюдения у детей во всех группах статистически значимо уменьшился страх перед очередным обследованием, медицинскими манипуляциями, визитом к врачу ( $p < 0,001$ ). Через 12 мес медиана качества жизни по шкале «лечение» в I группе составила 82 (75; 85) по мнению детей и 84 (75; 90) по мнению родителей, во II группе — 75 (67; 80) и 70 (65; 75), в III группе — 82 (75; 85) и 85 (75; 85) соответственно. Статистически значимых различий между группами до назначения терапии не было. Однако уже через 1 мес терапии между группами I и II по мнению как детей, так и родителей получена статистически значимая разница ( $p = 0,009$  и  $p = 0,004$  соответственно), которая сохранялась в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало о раннем достижении эффекта от монотерапии этанерцептом. Между группами I и III статистически значимая разница наблюдалась по мнению родителей на сроках до назначения терапии и через 1 мес лечения ( $p = 0,015$  и  $p = 0,012$  соответственно), более высокие баллы были в первой группе. Возможно, это связано с тем, что длительность болезни у детей III группы превышала 2 года, и родители оценивали лечение более низким баллом. Статистически значимая разница между II и III группами наблюдалась начиная с 6-го мес по мнению детей и родителей ( $p = 0,001$ ), а до 6 мес группы были сопоставимы.

У всех пациентов с ЮИА были невысокие баллы качества жизни по шкале «беспокойство»: дети беспокоились о возможных побочных явлениях препаратов и их эффективности. Страх перед побочными реакциями не уменьшился и на фоне лечения. К 12 мес медиана показателей качества жизни по шкале «беспокойство» в группах I и III составила 80, а в группе II — 70 по мнению детей и их родителей, что

свидетельствовало об отрицательном влиянии лечебно-диагностического процесса на качество жизни детей.

У всех детей до начала исследования отмечались трудности в общении: балл качества жизни по соответствующей шкале был низким и составил в I группе 55 (33; 70) по мнению детей и 66 (50; 83) по мнению родителей, в группе II — 45 (41; 50) и 58 (40; 70), в группе III — 66 (50; 75) и 60 (40; 75) соответственно. Через 12 мес на фоне терапии трудности в общении уменьшились, о чем свидетельствует статистически значимое повышение балла качества жизни по шкале «общение» ( $p < 0,001$ ) по мнению детей до 81 (80; 90), по мнению родителей — до 85 (80; 90) в I группе, до 70 (60; 78) и 75 (70; 78) во II группе, до 81 (80; 90) и 85 (85; 90) в III группе соответственно.

По данным опросника HUI во всех группах отмечены улучшения практически по всем атрибутам. Как и ожидалось, у пациентов с ранним и поздним ЮИА не отмечено нарушений по атрибутам «зрение», «слух» и «речь». Это связано с тем, что ЮИА не влияет на параметры «слух» и «речь», но при этом некоторые варианты болезни ассоциируются с поражением глаз — увеитом, который может провоцировать снижение остроты зрения и слепоту. Такие больные в исследование не включались. Положительная динамика наблюдалась уже через 1 мес лечения в I группе по атрибутам «способность передвигаться» — с 0,75 (0; 1) до 0,95 (0,3; 1),  $p = 0,027$ ; «мелкая моторика» — с 0,8 (0; 1) до 0,89 (0,2; 1),  $p = 0,039$ ; «эмоции» — с 0,80 (0,33; 1) до 0,91 (0,73; 1),  $p = 0,003$ ; «когнитивные способности» — с 0,80 (0,32; 1) до 0,92 (0,70; 1),  $p = 0,007$ ; «боль» — с 0,70 (0; 1) до 0,95 (0,9; 1),  $p = 0,003$ .

Через 1 мес лечения в группе II также наблюдалось статистически значимое улучшение 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),  $p = 0,045$ . Также отмечена положительная динамика по атрибутам «мелкая моторика» — с 0,93 (0,8; 1) до 0,93 (0,7; 1), однако доказательность составила  $p = 0,317$ ; «способность передвигаться» — с 0,87 (0,3; 1) до 0,91 (0,3; 1),  $p = 0,581$ ; «боль» — с 0,74 (0,4; 0,9) до 0,76 (0,1; 1),  $p = 0,972$ .

В группе III через 1 мес комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом наблюдалось улучшение по атрибутам «способность передвигаться» — с 0,85 (0; 1) до 0,92 (0,1; 1),  $p = 0,077$ ; «мелкая моторика» — с 0,93 (0,2; 1) до 0,96 (0,7; 1),  $p = 0,019$ ; «эмоции» — с 0,84 (0,33; 1) до 0,91 (0,73; 1),  $p = 0,001$ ; «когнитивные способности» — с 0,85 (0,32; 1) до 0,92 (0,32; 1),  $p = 0,001$ ; «боль» — с 0,80 (0,4; 1) до 0,90 (0,4; 1),  $p = 0,001$ .

Значимой разницы между группами I и III через 1 мес наблюдения не было. До назначения терапии по атрибуту «когнитивные способности» было выявлено статистически значимое различие между II и III группой — 0,71 (0,32; 1) и 0,85 (0,32; 1),  $p = 0,007$ .

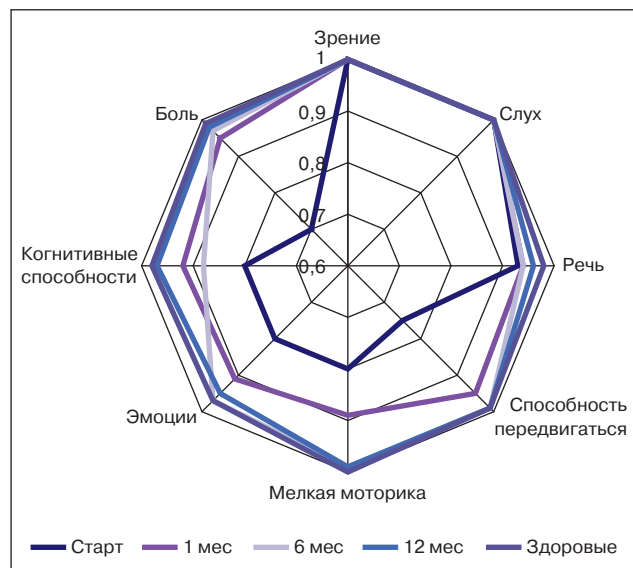
Через 6 мес в I группе получено статистически значимое увеличение по атрибутам «способность передвигаться» — 0,99 (0,8; 1),  $p = 0,026$ ; «мелкая моторика» — 0,97 (0,8; 1),  $p = 0,006$ ; «эмоции» — 0,97 (0,9; 1),  $p = 0,001$ ; «когнитивные способности» — 0,88 (0,7; 1),  $p = 0,038$ ; «боль» — 0,97 (0,92; 1),  $p = 0,001$ . А через 12 мес эти показатели достигли 0,99 (0,83; 1),  $p = 0,018$ , по атрибуту «способность передвигаться»; 0,97 (0,88; 1),  $p = 0,004$ , — по атрибуту «мелкая моторика»; 0,95 (0,9; 1),  $p = 0,001$ , — по атрибуту «эмоции»; 0,97 (0,7; 1),  $p = 0,001$ , — по атрибуту «когнитивные способности» и 0,98 (0,92; 1),  $p = 0,001$ , — по атрибуту «боль».

Во II группе к 6 мес лечения отмечено повышение показателей по атрибутам «способность передвигаться» — 0,91 (0,36; 1),  $p = 0,017$ , «мелкая моторика» — 0,94



**Рис. 5.** Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения этанерцептом у больных ранним ювенильным идиопатическим артритом по одноатрибутным признакам ( $n = 20$ )

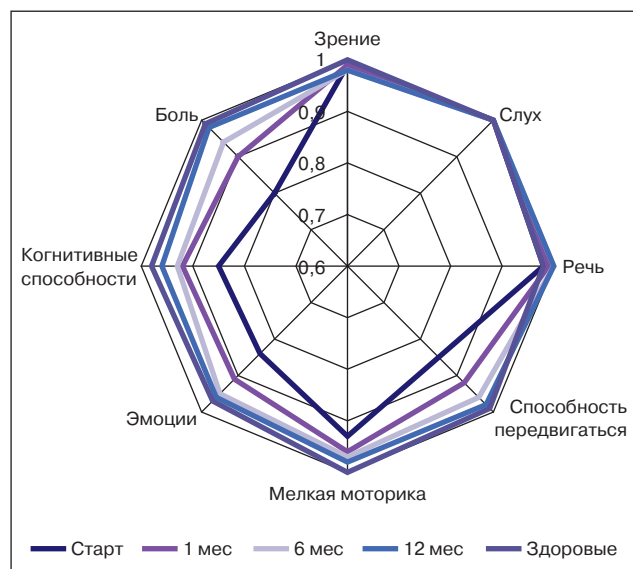
**Fig. 5.** Health Utilities Index Mark 3: Dynamics of the quality of life indicators in the course of etanercept treatment in patients with early JIA by single attribute traits ( $n = 20$ )



(0,88; 1),  $p = 0,257$ , «эмоции» — 0,91 (0,7; 1),  $p = 0,001$ , «когнитивные способности» — 0,85 (0,3; 1),  $p = 0,001$ , и «боль» — 0,76 (0,1; 1),  $p = 0,001$ . К 12 мес лечения получено статистически значимое увеличение по атрибутам «способность передвигаться» — 1 (1; 1),  $p = 0,023$ , «мелкая моторика» — 0,98 (0,88; 1),  $p = 0,046$ , «эмоции» — 0,96 (0,9; 1),  $p = 0,004$ , «когнитивные способности» — 0,97 (0,86; 1),  $p = 0,001$ , и «боль» — 0,96 (0,92; 1),  $p = 0,001$ .

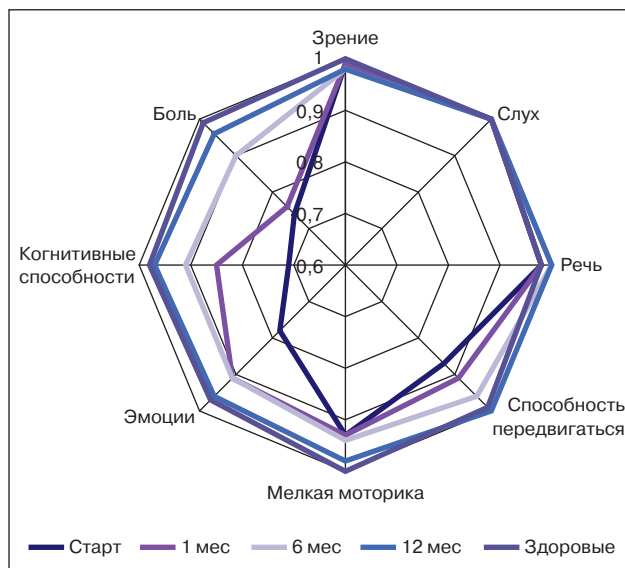
**Рис. 7.** Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения комбинацией метотрексатом и этанерцептом у больных с поздним ювенильным идиопатическим артритом по одноатрибутным признакам ( $n = 47$ )

**Fig. 7.** Health Utilities Index Mark 3: Dynamics of the quality of life indicators in the course of methotrexate plus etanercept combination treatment in patients with late JIA by single attribute traits ( $n = 47$ )



**Рис. 6.** Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения метотрексатом у больных ранним ювенильным идиопатическим артритом по одноатрибутным признакам ( $n = 26$ )

**Fig. 6.** Health Utilities Index Mark 3: Dynamics of the quality of life indicators in the course of methotrexate treatment in patients with early JIA by single attribute traits ( $n = 26$ )



У III группы детей, так же как и у I группы, к 6 мес наблюдения получено статистически значимое увеличение по атрибутам «способность передвигаться» — 0,96 (0,1; 1),  $p = 0,002$ , «мелкая моторика» — 0,97 (0,7; 1),  $p = 0,001$ , «эмоции» — 0,95 (0,7; 1),  $p = 0,001$ , «когнитивные способности» — 0,93 (0,3; 1),  $p = 0,001$ , «боль» — 0,94 (0,4; 1),  $p = 0,001$ . А через 12 мес эти показатели достигли 0,98 (0,67; 1),  $p = 0,001$ , по атрибуту «способность передвигаться», 0,98 (0,88; 1),  $p = 0,001$ , по атрибуту «мелкая моторика», 0,96 (0,7; 1),  $p = 0,001$ , по атрибуту «эмоции», 0,96 (0,7; 1),  $p = 0,001$ , по атрибуту «когнитивные способности» и 0,98 (0,92; 1),  $p = 0,001$ , по атрибуту «боль».

Статистически значимой разницы между I и III группой получено не было. Однако между I и II группой к 6 мес лечения было получено статистически значимое различие по атрибутам «способность передвигаться» ( $p = 0,015$ ), «эмоции» ( $p = 0,001$ ), «боль» ( $p = 0,001$ ); более раннее улучшение наблюдалось в группе I. К окончанию первого месяца лечения также была разница между II и III группой по атрибутам «способность передвигаться» ( $p = 0,034$ ), «мелкая моторика» ( $p = 0,006$ ), «эмоции» ( $p = 0,002$ ), «когнитивные способности» ( $p = 0,018$ ), «боль» ( $p = 0,001$ ); улучшение наступало раньше в III группе.

Через 1 мес в группе I на фоне терапии этанерцептом также статистически значимо повысилась мультиатрибутная функция — с 0,45 (0; 1) до 0,76 (0,13; 1),  $p = 0,001$ , к 6 мес — до 0,84 (0,6; 1),  $p = 0,001$ , а к 12 мес лечения — до 0,93 (0,58; 1),  $p = 0,001$  (рис. 5).

Во II группе через 1 мес на фоне терапии метотрексатом также повысилась мультиатрибутная функция — с 0,45 (0; 0,8) до 0,64 (0,4; 1),  $p = 0,001$ , к 6 мес — до 0,76 (0,4; 1),  $p = 0,010$ , а к 12 мес лечения — до 0,93 (0,82; 1),  $p = 0,001$  (рис. 6).

В III группе через 1 мес статистически значимо повысилась мультиатрибутная функция — с 0,60 (0,1; 1) до 0,76 (0,19; 1),  $p = 0,001$ , к 6 мес — до 0,85 (0,15; 1),  $p = 0,001$ , а к 12 мес лечения — до 0,92 (0,56; 1),  $p = 0,001$  (рис. 7).

Более раннее повышение мультиатрибутной функции отмечено в I группе. Статистически значимо отличались на старте II и III группы по мультиатрибутной функции ( $p = 0,009$ ).

Улучшение по мультиатрибутной функции между I и III группой получено в 6 мес ( $p = 0,009$ ). К 12 мес лечения все группы по показателям сравнивались.

Параметры качества жизни детей с ранним и поздним ЮИА по атрибутам «зрение», «слух» и «речь» были сопоставимы, однако по атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности» и «боль» были ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,001$ ).

Через 1 мес монотерапии этанерцептом получено статистически значимое улучшение по атрибуту «когнитивные способности» ( $p = 0,192$ ). Через 6 мес выявлены статистически значимые различия были по атрибуту «мелкая моторика» ( $p = 0,001$ ) и мультиатрибуту ( $p = 0,042$ ). По атрибутам «способность передвигаться», «эмоции», «когнитивные способности», «боль» качество жизни не отличалось по сравнению со здоровыми детьми. К 12 мес лечения статистически значимое различие сохранялось только по атрибуту «мелкая моторика» ( $p = 0,001$ ) (см. рис. 5).

Во II группе, сопоставляя результаты опросника с группой сравнения, через 6 мес терапии статистически значимые различия получены по шкалам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции» и «боль» ( $p = 0,001$ ). По атрибуту «когнитивные способности» получено улучшение. К 12 мес лечения, так же как и в I группе, статистически значимое различие сохранялось только по атрибуту «мелкая моторика» ( $p = 0,001$ ) (см. рис. 6).

В III группе, сопоставляя результаты опросника с группой сравнения, через 6 мес терапии статистически значимые различия получены по атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика» ( $p = 0,001$ ). По атрибутам «эмоции», «когнитивные способности», «боль» и мультиатрибуту получено улучшение. К 12 мес лечения, так же как в I и II группах, статистически значимое различие сохранялось только по атрибуту «мелкая моторика» ( $p = 0,001$ ) (см. рис. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Параметры качества жизни детей с ранним и поздним ЮИА по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и HUI3 были статистически ниже по сравнению с таковыми у здоровых детей по данным опроса детей и их родителей. Тенденция к увеличению баллов отмечена во всех группах уже через 1 мес терапии. К 12 мес статистически значимо повысился балл по шкале физического и эмоционального функционирования в группе I, и по шкале эмоционального функционирования — в группе III.

### Обсуждение основного результата

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинацией с метотрексатом была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях [32–35].

Качество жизни в проведенных исследованиях оценивали с помощью опросников Child Health Questionnaire (CHAQ), Health-Related Quality of Life (HRQoL), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) [29, 30]. Показано, что этанерцепт не только снижает воспалительную активность юношеского артрита, но и значимо 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.

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей ранее было проведено открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование без группы сравнения по оценке качества жизни пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом [35]. Качество жизни было оценено у 25 больных с ЮИА по опросникам CHAQ, PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale. По результатам исследования через 1 мес от начала лечения этанерцептом у 92% пациентов повысилось качество жизни (суммарный балл повысился с 53 до 59 по мнению детей и с 49 до 60 по мнению родителей,  $p = 0,001$ ). А к 1 году лечения у 68% детей уровень качества жизни достиг уровня качества здоровых детей, что свидетельствовало об эффективности этанерцепта у детей с выраженной функциональной недостаточностью и тяжелым течением заболевания. В нашем исследовании к 1 году терапии этанерцептом параметры качества жизни детей с ранним ЮИА не отличались от здоровых детей по шкалам физического (балл повысился с 56 до 90;  $p = 0,942$ ) и эмоционального функционирования (повышение балла с 60 до 85;  $p = 0,889$ ). В группе II отмечена тенденция к повышению баллов, однако получено статистически значимое различие по всем шкалам опросника. Через 12 мес на фоне комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом у больных с поздним началом ЮИА анализ опросника продемонстрировал отличия с вероятностью  $p = 0,001$  в ответах по сравнению со здоровыми детьми по шкалам физического, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу. По шкалам эмоционального функционирования отмечено повышение балла с 60 до 85 ( $p = 0,789$ ).

F. Prince и соавт. [36] проанализировали качество жизни 53 пациентов, которым проводилось лечение этанерцептом. Оценка проводилась с помощью опросников CHAQ, HRQoL и HUI3. Наблюдалась положительная динамика показателей качества жизни по всем данным опросника. На серьезные нарушения в состоянии здоровья пациентов с ЮИА указывал низкий исходный показатель по опроснику HUI3 — 0,51. По атрибутам «мелкая моторика», «боль», «способность передвигаться» доктора установили улучшения.

В нашем исследовании зарегистрирован низкий балл по мультиатрибутному индексу HUI (в I группе — 0,45, во II — 0,45, в III — 0,57), в течение 1 года отмечено статистически значимое его изменение ( $p = 0,001$ ). Мы, так же как и F. Prince и соавт., не отметили улучшения по атрибутам «зрение», «слух» и «речь». Это связано с тем, что ЮИА не влияет на параметры «слух» и «речь», однако некоторые варианты болезни сопровождаются поражением глаз — увеитом, при котором снижается острота зрения, что в дальнейшем может привести к слепоте. В исследовании таких пациентов не включали. Мы получили положительную динамику по атрибутам «боль», «способ передвигаться» и «когнитивные способности». В исследовании F. Prince и соавт. улучшения по атрибуту «эмоции» не наблюдалось: возможно, этот атрибут в HUI3 недостаточно чувствителен, поскольку соответствующие улучшения наблюдаются в шкалах CHQ, связанных с эмоцией [36], тем не менее в нашем исследовании по этому атрибуту было зарегистрировано улучшение.

В исследовании J. Klotzsche и соавт. [20] средний балл PedsQL составлял 75. Общий балл PedsQL увеличивался со скоростью 2,8 ед./мес ( $p < 0,001$ ) в первые 6 мес лечения до уровня 89,7. Низкий показатель Health-Related Quality of Life (HRQoL) был значительно связан с числом суставов с активным артритом, функциональными ограничениями, болью, повседневной активностью пациентов.

Больные, получавшие этанерцепт и метотрексат, имели меньший рост по шкалам HRQOL в сравнении с пациентами на монотерапии этанерцептом. Дети на комбинированной терапии сообщили о значительно более низком эмоциональном и социальном функционировании. Наши результаты по различиям в HRQOL между моно- и комбинированной терапией этанерцептом и метотрексатом следует рассматривать с осторожностью. Пациенты, находящиеся на комбинированном лечении, вероятнее, имели более высокую активность болезни на исходном уровне. Авторы не исключают предвзятость такого результата лечения, хотя они производили контроль для базовых различий между двумя группами. В нашем исследовании были получены схожие данные: раннее улучшение показателей качества жизни наблюдали в группе монотерапии этанерцептом, чем в группах монотерапии метотрексатом или комбинированной с этанерцептом.

В исследовании A. der Meer и соавт. [37] обследовано 29 детей с ЮИА. Вследствие побочных эффектов метотрексата (тошнота, беспокойство) 10 детей были переданы под наблюдение педиатрическому психологу. В работе показано, что дети с ЮИА, которые лечатся метотрексатом, часто развивают психологические побочные эффекты в ожидании лечения, такие как тошнота и поведенческое расстройство. В нашем исследовании также были дети с подобными жалобами (тошнота, рвота), и баллы по шкалам социального и ролевого функционирования к 12 мес терапии были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения.

#### Ограничения исследования

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

Следует также отметить, что авторы проводили не клиническое, а наблюдательное исследование, не позволяющее с уверенностью судить о том, что результат лечения — это результат именно применения указанных препаратов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех группах отмечены низкие баллы по всем опросникам до лечения по сравнению со здоровыми детьми.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002;29(7):1520–1530.
2. Broughton T, Armon K. Defining juvenile idiopathic arthritis remission and optimum time for disease-modifying anti-rheumatic drug withdrawal: why we need a consensus. *Pediatr Drugs*. 2012;14(1):7–12. doi: 10.2165/11595980-000000000-00000.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., и др. Применение этанерцепта у пациента с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №6 — С. 72–77. [Bzarova TM, Alexeeva EI, Lomakina OL, et al. Use of etanercept in patients with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Current pediatrics*. 2014;13(6): 72–77. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1206.

На фоне терапии во всех группах наблюдалась тенденция к повышению баллов по всем шкалам. У детей уменьшается выраженность болевого синдрома: они становятся более активными, могут сами одеваться без помощи родителей, повышается уровень самообслуживания, они могут помогать родителям. Статистически значимо улучшается эмоциональный статус ребенка, повышаются его когнитивные способности. Восстановление физического функционирования больных является следствием модифицирующего влияния этанерцепта на течение ЮИА, которое позволяет остановить прогрессирование заболевания, развитие тяжелой инвалидности в раннем возрасте и оптимизировать прогноз заболевания. Низкие баллы качества жизни по шкалам социального и ролевого функционирования во всех группах свидетельствуют о необходимости комплексной противоревматической терапии, включающей не только лекарственное лечение, но и работу с психологом и организацию детской ревматологической школы, которая позволит улучшить комплаентность, социальную и профессиональную адаптацию пациентов, повысить качество жизни детей с ЮИА.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова** — получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

**Р. В. Денисова** — получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Centocor, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Bzarova** — receiving research funding from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

**Rina V. Denisova** — receiving research funding from Roche, Centocor, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Е. И. Алексеева** <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

**Р. В. Денисова** <https://orcid.org/0000-0002-1317-991>

**М. А. Солошенко** <http://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

**А. Н. Фетисова** <http://orcid.org/0000-0002-8959-1606>

4. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labo E, et al. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1159–1164. doi: 10.1136/ard.2007.078121.
5. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1428–1435. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1428.
6. Tollisen A, Selvaag AM, Aulie HA, et al. Physical functioning, pain and health-related quality of life in adults with juvenile idiopathic arthritis: a longitudinal 30-year follow-up study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):741–749. doi: 10.1002/acr.23327.



7. Bullinger M, Hasford J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials*. 1991;12(4 Suppl): 91S–105S. doi: 10.1016/S0197-2456(05)80015-7.
8. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–1409. doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-k.
9. Saxena S, Orley J; WHOQOL Group. Quality of life assessment: the World Health Organization perspective. *Eur Psychiatry*. 1997; 12 Suppl 3:263s–266s. doi: 10.1016/S0924-9338(97)89095-5.
10. Foster HE, Marshall N, Myers A, et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):767–775. doi: 10.1002/art.10863.
11. Haverman L, Grootenhuis MA, van den Berg JM, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):694–703. doi: 10.1002/acr.21609.
12. Manczak M, Rutkowska-Sak L, Raciborski F. Health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis—child's and parent's point of view. *Reumatologia*. 2016;54(5):243–250. doi: 10.5114/reum.2016.63665.
13. Bertilsson L, Andersson-Gare B, Fasth A, et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol*. 2013;40(5):715–724. doi: 10.3899/jrheum.120602.
14. Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1): 35–43. doi: 10.1002/art.22473.
15. Barth S, Haas JP, Schlichtiger J, et al. Long-term health-related quality of life in German patients with juvenile idiopathic arthritis in comparison to German general population. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153267. doi: 10.1371/journal.pone.0153267.
16. Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2): 314–320. doi: 10.1093/rheumatology/kel218.
17. Solari N, Viola S, Pistorio A, et al. Assessing current outcomes of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1571–1579. doi: 10.1002/art.24202.
18. Oen K, Guzman J, Dufault B, et al. Health-related quality of life in an inception cohort of children with juvenile idiopathic arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1): 134–144. doi: 10.1002/acr.23236.
19. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2809–2818. doi: 10.1002/art.30426.
20. Klotsche J, Minden K, Thon A, et al. Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):253–262. doi: 10.1002/acr.22112.
21. Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(2):199–207. doi: 10.1002/art.21852.
22. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1996–2005. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205265.
23. Seid M, Huang B, Niehaus S, et al. Determinants of health-related quality of life in children newly diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):263–269. doi: 10.1002/acr.22117.
24. Seid M, Opiari L, Huang B, et al. Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):393–399. doi: 10.1002/art.24477.
25. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
26. Денисова Р.В., Альбицкий В.Ю., Алексеева Е.И. Психометрические характеристики русских версий опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale для оценки качества жизни детей в возрасте 2–4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7. — № 5 — С. 39–45. [Denisova RV, Al'bitsky VYu, Alexeeva EI, et al. Psychometrical characteristics of Russian versions of PEDSQL Rheumatology Module and PEDSQL Generic Core Scale questionnaires for the estimation of quality of life of children aged from 2 to 4 years old with juvenile rheumatoid arthritis. *Current pediatrics*. 2008;7(5):39–45. (In Russ).]
27. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8. — № 1 — С. 30–40. [Denisova RV, Alexeeva EI, Al'bitsky VYu, et al. Reliability, validity and sensitivity of Russian versions of PEDSQL Generic Core Scale and PEDSQL Rheumatology Module questionnaires. *Current pediatrics*. 2009;8(1):30–40. (In Russ).]
28. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl*. 1999;57:16–21.
29. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*. 2002;40(2):113–128. doi: 10.1097/00005650-200202000-00006.
30. Torrance GW, Furlong W, Feeny D, Boyle M. Multi-attribute preference functions. Health Utilities Index. *Pharmacoeconomics*. 1995; 7(6):503–520. doi: 10.2165/00019053-199507060-00005.
31. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., и др. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 4 — С. 20–25. [Vinyarskaya IV, Chernikov VV, Terletskaya RN, et al. Validation of the Russian version of a questionnaire for the assessment of utilitarian indices in pediatric practice. Stage II. *Current pediatrics*. 2014;13(4):20–25. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1080.
32. Hunt SM, Alonso J, Bucquet D, et al. Cross-cultural adaptation of health measures. European Group for Health Management and Quality of Life Assessment. *Health Policy*. 1991;19(1):33–44. doi: 10.1016/0168-8510(91)90072-6.
33. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519–525. doi: 10.1136/ard.2007.087593.
34. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1496–1504. doi: 10.1002/art.23427.
35. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Цурикова Н.А., Денисова Р.В. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 6 — С. 26–34. [Alexeeva EI, Bzarova TM, Tsurikova NA, Denisova RV. Results of an open, monocentered non-randomised, without control group, observational quality of life evaluation study in patients with idiopathic juvenile arthritis treated with etanercept in combination with methotrexate. *Current pediatrics*. 2011;10(6):26–34. (In Russ).]
36. Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):138–142. doi: 10.1136/ard.2009.111260.
37. van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, et al. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(3):480–485.