

На правах рукописи

Тагирова Аният Руфатовна

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сичинава Ира Вениевна

Официальные оппоненты:

Сурков Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник; Институт подготовки кадров, кафедра педиатрии и общественного здоровья, профессор кафедры

Хавкин Анатолий Ильич – доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел гастроэнтерологии, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» марта 2021г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - группа хронических заболеваний (болезнь Крона и язвенный колит), характеризующихся воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которое проявляется периодами обострения и ремиссии [Carroll M.W. et al., 2018; Knowles S.R. et al., 2018]. Заболеваемость ВЗК во всем мире растет, в последние годы ее уровень составляет от 4 до 11 случаев на 100 000 населения [Lemberg D.A., Day A.S., 2015]. В возрасте до 20 лет приблизительно у 25-30% пациентов выявляется болезнь Крона (БК), у 20-25% - язвенный колит (ЯК) [Goldstein-Leever A. et al., 2019].

Достижения последних десятилетий в лечении ВЗК позволили значительно оптимизировать подходы к лечению данного контингента больных. В то же время отсутствие точных методов прогнозирования эффективной индивидуальной стратегии лечения этой патологии способствует активному поиску генетических, серологических и микробиологических маркеров, позволяющих осуществлять подобный прогноз [Goldstein-Leever A. et al., 2019; Ricci J.E. et al., 2018].

Результаты ряда наблюдательных исследований с участием взрослых пациентов с ВЗК, посвященных изучению исходов болезни, свидетельствуют о том, что молодой возраст дебюта заболевания ассоциирован с увеличением риска неблагоприятных исходов. Это в свою очередь подтверждает важность раннего начала лечебных мероприятий у детей с ВЗК, а также необходимость учета врачами такого аспекта, как качество жизни (КЖ) данной категории больных [Herzer M. et al., 2011; Goodhand J.R. et al., 2012; Ojeda C.Z., Cofré C.D., 2018]. Данные об уровне КЖ детей с ВЗК позволили бы усовершенствовать методы прогноза течения и исхода заболевания, а также мониторинга эффективности и безопасности проводимой терапии [Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф., 2017; Abdalla M.I. et al., 2017; Kim S. et al., 2018].

Степень разработанности темы. На сегодняшний день выполнен ряд исследований по оценке КЖ пациентов с ВЗК, согласно их результатам у большинства больных, в том числе с ЯК, показатели уровня КЖ были значимо

снижены по сравнению с соответствующими характеристиками в общей популяции населения [Ryan J.L. et al., 2013; Kalafateli M. et al., 2013; Gallo J. et al., 2014]. Показано, что дети и подростки с ВЗК, в том числе с ЯК, физически менее развиты и активны по сравнению со здоровыми сверстниками [Goodhand J.R. et al., 2012; Ojeda C.Z., Cofré C.D., 2018], для них характерны нарушения взаимоотношений в семье [Herzer M. et al., 2011; Gallo J. et al., 2014], ограниченное участие в общественной деятельности, расстройства эмоционального спектра, проблемы в учебе, более частые пропуски занятий [Goodhand J.R. et al., 2012].

Следует отметить, что сообщения об оценке уровня КЖ в педиатрической популяции больных ВЗК в доступной литературе единичны и не систематизированы. Зависимости характеристик качества жизни детей с ЯК и БК и параметров активности заболевания, до настоящего времени изучены недостаточно.

Цель исследования – изучение качества жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинических характеристик течения заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить качество жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника при оценке детьми и их родителями с помощью специализированного опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales при первичном осмотре.

2. Проанализировать клинические характеристики и показатели активности заболевания у детей с язвенным колитом и болезнью Крона при долгосрочном наблюдении в сопоставлении с динамикой параметров качества жизни пациентов.

3. Исследовать взаимосвязь показателей активности болезни Крона и язвенного колита у детей с основными характеристиками качества жизни пациентов.

4. Выявить факторы, влияющие на уровень качества жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

5. Оценить возможность использования показателей опросника качества жизни PedsQL 4.0 Generic Core Scales в качестве критериев оценки эффективности консервативного лечения и прогноза клинического течения воспалительных заболеваний кишечника.

Научная новизна исследования. Впервые в Российской Федерации выполнена комплексная оценка уровня качества жизни у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, а также их родителей с использованием специализированных опросников.

Впервые проанализирована динамика показателей качества жизни пациентов в сопоставлении с характеристиками активности болезни Крона и язвенного колита у этих детей.

Впервые выявлены клинические показатели, ассоциированные с уровнем качества жизни детей с ВЗК, по результатам регрессионного анализа разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать активность язвенного колита и болезни Крона на основании величин параметров опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales.

Обоснована возможность использования характеристик качества жизни в качестве критериев оценки эффективности консервативного лечения и прогнозирования клинического течения воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Полученные в работе сведения позволили обосновать использование метода оценки качества жизни детей с язвенным колитом и болезнью Крона для оценки эффективности диагностических и лечебно-реабилитационных программ у данного контингента пациентов. Показано, что результаты оценки качества жизни позволяют судить о физическом, психологическом и эмоциональном статусе детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Доказана необходимость использования методов оценки качества жизни у этих пациентов в процессе диспансерного наблюдения для контроля активности заболевания и коррекции терапии.

Предложено включение в алгоритм наблюдения за детьми с воспалительными заболеваниями кишечника метода оценки качества жизни ребенка.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

Результаты научных исследований включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Педиатрия».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для детей с воспалительными заболеваниями кишечника характерны выраженные нарушения качества жизни, проявляющееся статистически значимым снижением показателей всех шкал опросника PedsQL 4.0 по сравнению с соответствующими параметрами у здоровых детей, выявляемым при оценке как самими больными, а также их родителями.

2. Длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений при болезни Крона и язвенном колите являются важнейшими факторами, ассоциированными со снижением качества жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

3. Положительная динамика показателей качества жизни, наблюдаемая на фоне лечения больных язвенным колитом и болезнью Крона, а также наличие статистически значимых корреляционных связей клинических характеристик воспалительных заболеваний кишечника и показателей опросника PedsQL 4.0, свидетельствует о возможности использования параметров качества жизни для прогноза течения болезни и эффективности проводимого лечения у данного контингента больных.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на XIV научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики»

(Москва, 2019), XV Международной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики» (Москва, 2020).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 статьи – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личное участие автора в получении результатов. Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, проведено обследование и лечение 97 педиатрических пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и хроническим недифференцированным колитом, а также анкетирование 70 здоровых детей. Диссертантом освоены использованные в работе методы исследования, проанализированы данные клинического обследования детей, инструментальных и лабораторных исследований, показатели качества жизни больных, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 39 рисунками. Список литературы содержит 240 источников, из них 51 отечественная и 189 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В 2017-2019 гг. на базе гастроэнтерологического отделения УДКБ и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

(Сеченовский Университет) было проведено одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого обследовали 34 ребенка с ЯК (18 мальчиков и 16 девочек, средний возраст – $11,9 \pm 3,4$ года) и 28 детей с БК (17 мальчиков и 11 девочек, средний возраст – $12,3 \pm 5,2$ года). Также использованы результаты анкетирования 70 здоровых детей аналогичных возрастных групп - учащихся средних школ с 1-2 группой здоровья, не страдающие грубой соматической патологией (контрольная группа 1).

В группу 4 были включены 35 детей с хроническим недифференцированным (неклассифицируемым) хроническим колитом.

С целью дополнительной объективизации оценки межгрупповых различий во всех группах были выделены возрастные подгруппы от 8 до 12 лет и от 13 до 18 лет, анализ данных внутри которых проводился отдельно.

Отбор пациентов в основные группы исследования проводили в соответствии со следующими **критериями включения:**

- возраст старше 8 лет и моложе 18 лет;
- диагноз ЯК и БК, подтвержденный клинико-эндоскопическими и морфологическими данными;
- подписание родителями формы добровольного информированного согласия на участие ребенка в настоящем исследовании с выполнением всех врачебных предписаний.

В качестве не включения рассматривали:

- достигнутая стойкая ремиссия основного заболевания на момент начала исследования;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания, исказить клиническую картину и результаты лабораторно-инструментальной диагностики;
- отсутствие возможности (по любым причинам) выполнять все врачебные предписания, в том числе невозможность присутствия на запланированных визитах и выполнения всех необходимых процедур исследования;

- отказ ребенка или его родителей от участия в настоящем исследовании и/или отказ родителей от подписания формы добровольного информированного согласия.

Диагностику и лечение проводили на основании результатов комплексного обследования, включающего клинико-лабораторные и инструментальные данные, в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России по диагностике и лечению язвенного колита у детей (2016) и проекту Рекомендаций по диагностике и лечению болезни Крона у детей [Корниенко Е.А. и др., 2019].

Тяжесть атаки ЯК определяли у детей с использованием клинического индекса активности Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). Активность БК оценивали с применением клинико-лабораторного индекса Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Также использовали индексы эндоскопической активности заболевания.

Клиническую активность заболевания и показатели качества жизни оценивали через 6, 12 и 18 месяцев от начала наблюдения.

Характеристика клинического материала. Средний возраст появления первых симптомов заболевания у детей с ЯК в возрасте 8-12 лет составила 6,2 (3,1; 9,5) года, у детей с БК - 6,8 (4,4; 8,8) лет, в группе больных ХНК значение данного показателя было несколько выше - 8,3 (5,7; 10,2) года. Длительность заболевания была максимальной у пациентов с ЯК - 4,4 (2,0; 6,2) года, в группе с БК - 3,8 (1,8; 6,7) лет, у пациентов с ХНК - 2,5 (1,2; 6,3) года.

Анализ основных клинических проявлений заболевания у детей с ВЗК показал, что наиболее частым симптомом была боль в области живота и болезненность при пальпации живота. Анализ эндоскопических проявлений в дебюте ВЗК у детей показал, что у всех пациентов групп БК и ХНК, а также у 32 пациентов (94,1%) с ЯК были выявлены гиперемия и отек слизистой оболочки (СО) кишечника. У абсолютного большинства пациентов с ЯК и БК (соответственно 85,3% и 95,7%) также были выявлены эрозивно-язвенные изменения слизистой.

У части детей наблюдались внекишечные проявления заболевания: у 4 пациентов (11,8%) с ЯК - был выявлен первичный склерозирующий холангит (ПСХ), поражение суставов - в 11 (32,4 %) случаях, кожные поражения - у 2 (5,9 %) детей, у одного больного (2,9%) интерстициальное заболевание легких, также в одном случае (2,9%) - васкулит. В группе пациентов с БК было отмечено 2 случая (7,1 %) ПСХ, у 7 больных (25,0%) - поражения суставов.

Методы исследования. Выполнено полное физикальное обследование, направленное на оценку общего состояния пациентов, клиническую оценку активности ВЗК, выявление внекишечных проявлений основного заболевания и диагностику сопутствующей патологии. Также использовали инструментальные и лабораторные методы исследований.

Всем пациентам групп 2, 3 и 4 выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с помощью гастроскопа Olympus Q180 и видеоколоноскопия с множественными биопсиями для эндоскопического и морфологического подтверждения диагноза. Для видеоколоноскопии применяли колоноскоп Pentax EC-34 i 10F (Япония).

Для мониторинга активности заболевания использовали параметры клинического анализа крови: уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, гематокрит и СОЭ. При биохимическом анализе крови оценивали уровни общего белка и альбумина, С-реактивного белка, сывороточного железа.

Оценку качества жизни детей с ВЗК проводили с использованием опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Опросник достаточно широко применяется отечественными и зарубежными специалистами при клинических исследованиях в педиатрии [Винярская И.В. и др., 2011; Исаченко А.А., 2019; Degotardi P., 2003; Varni J.W. et al., 2002], что обусловлено его преимуществами, в частности, наличием форм для параллельного опроса детей и родителей; широкий возрастной диапазон респондентов (от 2 до 18 лет); хорошие психометрические свойства. Детям несложно отвечать на вопросы PedsQL.

В настоящем исследовании при анализе КЖ ребенка учитывали результаты заполнения опросника как самими детьми, так и их родителями. Анкетирование

пациентов и их родителей проводили в ходе первичного обследования, а также в динамике – через 6, 12 и 18 месяцев после начала терапии.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Оценивали распределение признаков по критерию Колмогорова-Смирнова. Поскольку выявленное распределение признаков отличалось от нормального, использовали непараметрические методы. Количественные данные были описаны в виде $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me – медиана; Q_{25} и Q_{75} - соответственно нижний и верхний квартили. Качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов в группах.

Сравнения значений количественных показателей в различные сроки наблюдения в исследуемых выборках осуществляли с использованием критерия Вилкоксона. Межгрупповые сравнения выполняли с использованием критерия Манна-Уитни.

Для анализа различий по качественным параметрам применяли критерий хи-квадрат либо точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах, составлявших менее 10).

Поиск взаимосвязей характеристик качества жизни с показателями активности заболевания проводили с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Проводили регрессионный анализ с расчетом формул прогноза ожидаемых уровней активности ВЗК, при этом в качестве независимых переменных использовали параметры оценки КЖ детей с ЯК и БК. Различия считались статистически значимыми при недостижении «р» порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая активность ВЗК и качество жизни у детей возрастной группы 8-12 лет. У детей с ЯК активность заболевания до начала наблюдения по индексу PUSAI составила 44,6 (37,1; 48,8) балла (рисунок 1). В дальнейшем в процессе лечения отмечалось выраженное снижение значений этого показателя -

через 6 мес его величина составила 29,4 (25,0; 38,4) балла и была статистически значимо ($p=0,026$) ниже соответствующего исходного уровня.

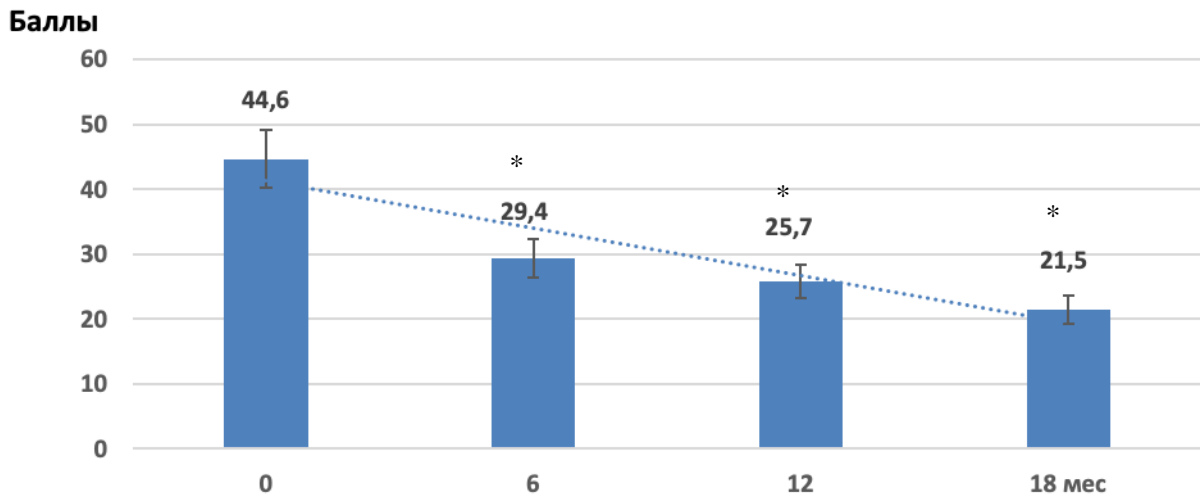


Рисунок 1. Динамика клинического индекса активности заболевания PUSAI у детей с ЯК 8-12 лет ($n=16$) в процессе лечения (* - $p<0,05$)

В динамике наблюдения выявленная тенденция продолжилась: спустя 12 и 18 месяцев после начала наблюдения значение индекса было статистически значимо ниже уровня PUSAI до включения пациентов в исследование.

У детей с БК в динамике наблюдения была выявлена аналогичная тенденция - снижение значений этого показателя в течение периода наблюдения.

Качество жизни у детей 8-12 лет. Результаты исходных оценок уровня качества жизни детей с ЯК возрастной группы 8-12 лет и их родителей приведены в таблице 1. Отмечено существенное снижение ($p<0,05$) уровня КЖ у детей с ЯК возрастной группы 8-12 лет по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales, что было характерно как для оценок, данных детьми, так и их родителями. Значения показателей «Физическая активность», «Настроение» и общего показателя опросника у детей с ЯК были статистически значимо ниже ($p<0,05$) соответствующих уровней в контрольной группе и группе детей с ХНК.

Изучение динамики показателей КЖ детей в процессе наблюдения показало повышение уровней показателей всех шкал опросников. При этом значение общего показателя опросника при оценке детьми с ЯК увеличилось с

69,1 (60,2; 75,8) балла до 71,3 (63,8; 77,1) через 6 мес, при этом статистически значимо не отличалось от такового до начала наблюдения (рисунок 2).

Таблица 1 – Показатели опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales до начала наблюдения у пациентов с ЯК (детей и родителей) и ХНК, Ме (Q₂₅; Q₇₅), баллы

Шкалы	Группа 1 (контроль) n=33	Группа 2 (ЯК) (оценка детьми) n=16	Группа 2 (ЯК) (оценка родителями) n=16	Группа 4 (ХНК) n=13
Общий показатель	84,8 (72,2; 95,6)	69,1* (60,2; 75,8)	63,1 (50,7; 75,2)	75,1*# (66,4; 92,1)
Психосоциальное функционирование	83,2 (73,7; 94,1)	67,7* (57,2; 79,1)	60,9 (52,4; 72,1)	73,8* (63,8; 85,3)
Физическая активность	90,6 (79,9; 97,7)	73,4* (59,4; 84,2)	58,8 (47,9; 69,4)	82,6*# (72,0; 86,8)
Настроение	79,3 (67,8; 92,2)	61,4* (56,3; 75,4)	56,4 (47,0; 70,8)	71,8*# (60,5; 85,4)

Примечание:

* - различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с показателями группы 1 (контроль) по критерию Манна-Уитни

- различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с показателями группы 2 (ЯК) по критерию Манна-Уитни

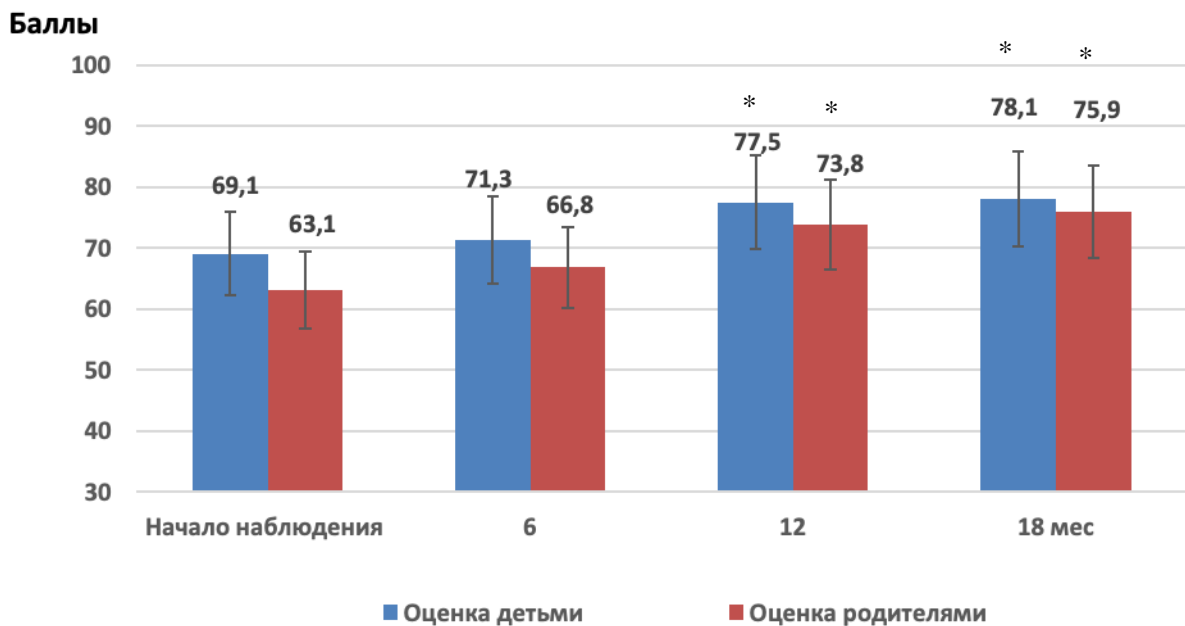


Рисунок 2. Динамика общего показателя опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales у детей с ЯК 8-12 лет, а также их родителей (* - $p < 0,05$)

Через 12 мес уровень этого параметра КЖ составил 77,5 (66,5; 84,2) балла и был значимо выше исходного уровня ($p=0,041$), через 18 мес - возрос до 78,1 (70,4; 85,9) балла, достоверно превышая значение исходного показателя ($p<0,001$).

Анализ оценок КЖ детей с ЯК, которые были даны их родителями, показал аналогичную динамику.

Сравнительная оценка КЖ детей с ЯК по окончании наблюдения показала, что через 1,5 года только значение показателя «Жизнь в школе» было статистически значимо ниже ($p=0,042$) соответствующего значения в контрольной группе. Уровни показателей остальных шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales, а также общего показателя опросника, были несколько ниже, но при этом достоверно не отличались от таковых у здоровых детей. Также не было отмечено межгрупповых отличий значений всех показателей КЖ детей с ЯК и детей с ХНК.

Результаты исходных оценок уровня качества жизни детей с болезнью Крона возрастной группы 8-12 лет и их родителей приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales пациентов с БК (детей и родителей) и ХНК до начала наблюдения, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), баллы

Шкалы	Группа 1 (контроль) n=33	Группа 3 (БК) (оценка детьми) n=7	Группа 3 (БК) (оценка родителями) n=7	Группа 4 (ХНК) n=13
Общий показатель	84,8 (72,2; 95,6)	67,5* (61,8; 74,6)	61,1 (49,7; 72,4)	75,1*# (66,4; 92,1)
Психосоциальное функционирование	83,2 (73,7; 94,1)	70,2* (60,7; 82,5)	60,7 (51,1; 74,6)	73,8* (63,8; 85,3)
Физическая активность	90,6 (79,9; 97,7)	71,3* (58,3; 84,7)	64,4 (54,3; 77,7)	82,6*# (72,0; 86,8)
Настроение	79,3 (67,8; 92,2)	65,3* (58,9; 77,5)	54,7 (45,8; 69,2)	71,8* (60,5; 85,4)
Жизнь в школе	79,3 (64,9; 93,6)	66,6* (52,3; 75,7)	57,8 (47,1; 78,6)	73,7 (64,3; 85,2)

Примечание:

* - различия статистически значимы (при $p<0,05$) по сравнению с показателями группы 1 (контроль) по критерию Манна-Уитни

- различия статистически значимы (при $p<0,05$) по сравнению с показателями группы 2 (ЯК) по критерию Манна-Уитни

Отмечено существенное снижение ($p < 0,05$) уровня КЖ у детей с БК по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales, что было характерно как для оценок, данных детьми, так и их родителями. Значения всех показателей были статистически значимо ниже параметров контрольной группы, а величины показателя «Физическая активность» и общего показателя опросника у детей с БК были достоверно ниже ($p = 0,007$ и $p = 0,031$), чем в группе пациентов с ХНК.

Изучение динамики показателей КЖ этой выборки пациентов показало повышение значений всех шкал опросников в процессе наблюдения (рисунок 3).

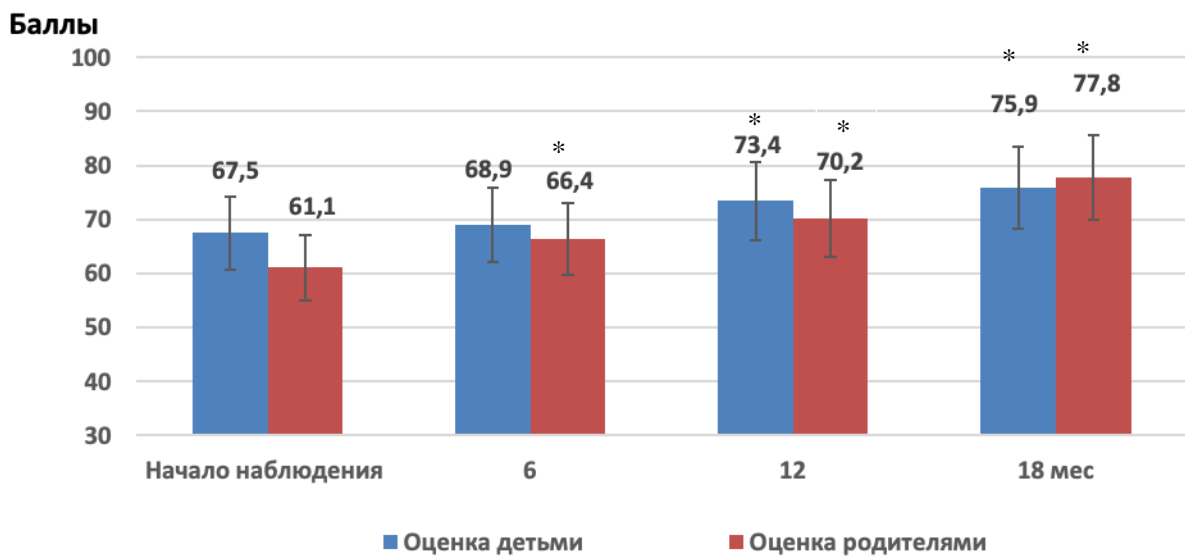


Рисунок 3. Динамика общего показателя опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales у детей с БК 8-12 лет, а также их родителей (* - $p < 0,05$)

Сравнительная оценка качества жизни детей с БК по окончании наблюдения показала, что значения шкал «Жизнь в школе», «Физическая активность», «Настроение» и общего показателя опросника были статистически значимо ниже ($p < 0,005$) соответствующих уровней этих показателей в контрольной группе. При этом значения показателей остальных шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales достоверно не отличались от соответствующих уровней у здоровых детей.

Клиническая характеристика и качество жизни детей с ВЗК возрастной группы 13-18 лет. Активность заболевания у детей с ЯК до начала наблюдения по индексу PUSAI составила 44,2 (32,1; 52,3) балла (рисунок 4). В

дальнейшем отмечалось выраженное снижение значений этого показателя - через 6 мес его величина составила 28,3 (21,9; 35,5) балла и была статистически значимо ($p=0,016$) ниже исходного уровня. Выявленная тенденция продолжилась: через 1 и 1,5 года. Так, через 18 мес величина показателя активности заболевания снизилась до 19,5 (13,5; 24,4) балла и была достоверно меньше исходного значения и уровня в предыдущий срок ($p=0,031$ и $0,011$ соответственно).

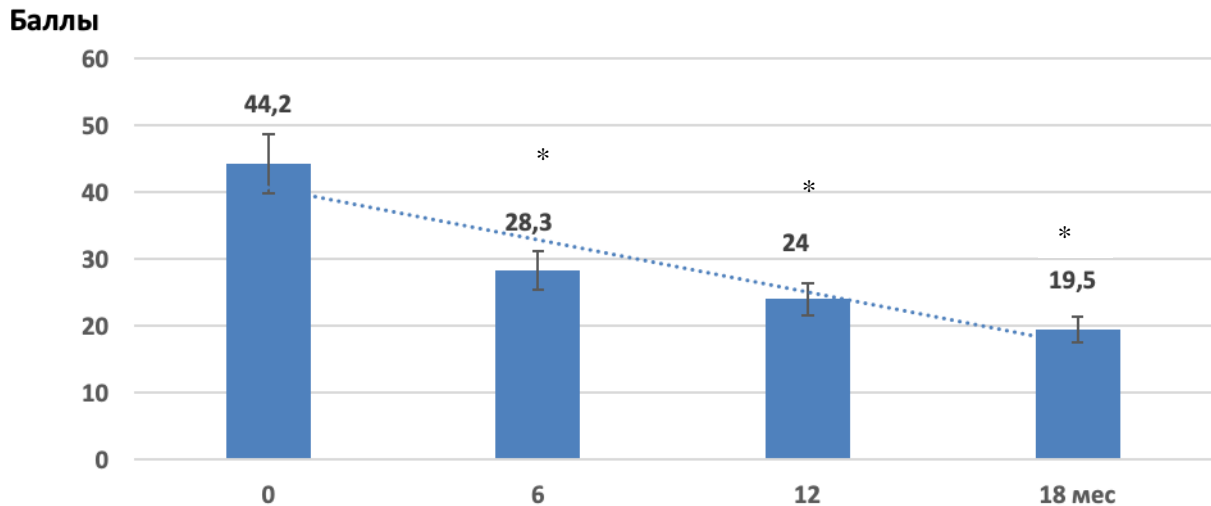


Рисунок 4. Динамика клинического индекса активности заболевания PUCAI у детей с ЯК 13-18 лет ($n=18$) в процессе лечения (* - $p<0,05$)

Исследование активности заболевания у пациентов с БК возрастной группы 13-18 лет свидетельствовало о том, что до начала исследования величина индекса PCDAI составила 34,8 (28,7; 30,1) балла. В дальнейшем отмечалось снижение этого показателя: через 6 мес - до 19,5 (13,6; 25,8) балла, что было статистически значимо ($p=0,043$) ниже исходного уровня. Спустя 1 год после начала наблюдения значение индекса снизилось до 14,9 (10,9; 18,3) балла, а через 18 мес - 12,2 (8,3; 15,9) балла и было статистически значимо меньше значения до начала наблюдения, а также величины показателя через 6 мес ($p=0,018$ и $0,004$ соответственно).

Качество жизни у детей 13-18 лет. Результаты исходных значений показателей КЖ детей с ЯК возрастной группы 13-18 лет и их родителей приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales до начала наблюдения у пациентов с ЯК (детей и родителей) и ХНК, Ме (Q₂₅; Q₇₅), баллы

Шкалы	Группа 1 (контроль) n=37	Группа 2 (ЯК) (оценка детьми) n=18	Группа 2 (ЯК) (оценка родителями) n=18	Группа 4 (ХНК) n=22
Общий показатель	82,5 (71,3; 94,2)	67,2* (59,2; 74,2)	65,2 (51,2; 77,4)	74,0* (64,3; 90,8)
Психосоциальное функциональное	82,9 (72,6; 93,0)	65,4* (55,0; 76,2)	61,4 (50,8; 74,0)	76,1*# (62,5; 86,0)
Физическая активность	91,9 (78,5; 98,2)	72,9* (61,4; 82,7)	59,7 (49,7; 66,2)	83,2*# (70,7; 89,5)
Настроение	78,2 (65,4; 90,7)	59,3* (51,8; 69,4)	55,2 (46,3; 68,5)	72,9*# (61,7; 82,6)
Жизнь в школе	76,9 (66,3; 87,6)	57,8* (47,1; 68,5)	57,2 (43,4; 69,5)	67,7*# (56,2; 78,0)

Примечание:

* - различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с показателями группы 1 (контроль) по критерию Манна-Уитни

- различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с показателями группы 2 (ЯК) по критерию Манна-Уитни

Отмечено статистически значимое уменьшение ($p < 0,05$) показателей КЖ у детей с ЯК возрастной группы 13-18 лет по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales, что было характерно как для оценок, данных детьми, так и их родителями. Значения показателей «Психосоциальное функционирование», «Физическая активность», «Настроение», «Жизнь в школе» и общего показателя опросника у детей с ЯК были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующих уровней в группе больных с ХНК.

Изучение динамики показателей КЖ детей с ЯК данной возрастной группы показало статистически значимое увеличение значения показателей большинства шкал. Оценка общего показателя опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales показала, что в начальный период наблюдения его уровень несколько возрос - с 67,2 (59,2; 74,2) до 69,3 (62,1; 76,2) балла, хотя при этом статистически значимых различий выявлено не было. Через 12 мес уровень этого параметра КЖ у детей данной группы увеличился до 74,6 (64,8; 82,5) балла, спустя 18 мес величина

показателя составила 75,8 (69,3; 82,1) балла. Значения данного показателя в эти сроки статистически значимо превышали исходные уровни ($p=0,014$ и $0,006$ соответственно). Анализ оценок КЖ детей с ЯК, которые были даны их родителями, показал аналогичную тенденцию.

Через 1,5 года наблюдения только значения показателей «Физическая активность» и «Настроение» были статистически значимо ниже ($p=0,026$ и $0,003$) соответствующих значений показателей контрольной группы. Уровни показателей остальных шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales, а также общего показателя были несколько ниже соответствующих значений контрольной группы, но при этом достоверных отличий выявлено не было.

Результаты исходных оценок уровня КЖ детей с **болезнью Крона** возрастной группы 13-18 лет и их родителей приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales пациентов с БК (детей и родителей) и ХНК до начала наблюдения, Me (Q₂₅; Q₇₅), баллы

Шкалы	Группа 1 (контроль) n=37	Группа 3 (БК) (оценка детьми) n=21	Группа 3 (БК) (оценка родителями) n=21	Группа 4 (ХНК) n=22
Общий показатель	83,5 (71,3; 94,2)	64,1* (56,7; 76,1)	60,8 (51,3; 74,8)	74,0*# (64,3; 90,8)
Психосоциальное функционирование	82,9 (72,6; 93,0)	67,3* (58,2; 80,9)	57,5 (48,1; 69,4)	76,1# (62,5; 86,0)
Физическая активность	91,9 (78,5; 98,2)	66,7* (55,9; 81,4)	60,7 (52,0; 74,9)	83,2*# (70,7; 89,5)
Настроение	78,2 (65,4; 90,7)	62,1* (51,0; 75,2)	52,9 (41,3; 67,5)	72,9# (61,7; 82,6)
Жизнь в школе	76,9 (66,3; 87,6)	61,4* (50,8; 74,5)	56,1 (43,7; 72,5)	67,7* (56,2; 78,0)

Примечание:

* - различия статистически значимы (при $p<0,05$) по сравнению с показателями группы 1 (контроль) по критерию Манна-Уитни

- различия статистически значимы (при $p<0,05$) по сравнению с показателями группы 2 (ЯК) по критерию Манна-Уитни

Отмечено существенное снижение ($p<0,05$) значений показателей КЖ детей с БК по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales, что было

характерно как для оценок, данных детьми, так и их родителями. Значения показателей всех шкал этих пациентов были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) таковых в контрольной группе, а показатели шкал «Психосоциальное функционирование», «Физическая активность», «Настроение» и общего показателя опросника были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующих уровней в группе больных с ХНК.

Анализ динамики показателей КЖ детей с БК показал увеличение значений по всем шкалам в процессе наблюдения, при этом были отмечены сходные тенденции при оценке детьми, а также результатов оценки КЖ их родителями.

Результаты корреляционного анализа. Следует отметить, что наблюдаемое в динамике повышение уровня КЖ у обследуемых детей с ВЗК происходило на фоне снижения активности патологического процесса,. Корреляционный анализ показал, что значения индекса PUCAI у обследуемых детей с ЯК имели обратные статистически значимые корреляции умеренной силы с рядом шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales (таблица 5).

Таблица 5 – Взаимосвязь показателей качества жизни детей с ЯК с активностью, длительностью заболевания и наличием внекишечных проявлений (коэффициенты корреляции Спирмена)

Показатели КЖ опросника PedsQL 4.0	PUCAI	Длительность заболевания	Наличие внекишечных проявлений
Психосоциальное функционирование	-0,334* ($p=0,008$)	-0,426* ($p < 0,001$)	-0,375* ($p=0,031$)
Физическая активность	-0,482* ($p=0,014$)	-0,412* ($p < 0,001$)	-0,357* ($p=0,019$)
Настроение	-0,383* ($p=0,029$)	-0,348* ($p=0,009$)	-0,284* ($p=0,032$)
Общение	-0,256 ($p=0,214$)	-0,305 ($p=0,176$)	-0,193 ($p=0,228$)
Жизнь в школе	-0,351* ($p=0,019$)	-0,208 ($p=0,124$)	-0,319* ($p=0,014$)
Общий показатель	-0,424* ($p=0,005$)	-0,444* ($p=0,003$)	-0,397* ($p=0,011$)

Примечание: * - статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена ($p < 0,05$)

Установлено, что длительность заболевания была статистически значимо отрицательно связана с показателем шкалы «Физическая активность», «Настроение», «Общение», «Психосоциальное функционирование» и общим показателем опросника PedsQL 4.0. Наличие внекишечных проявлений заболевания умеренно отрицательно коррелировало с уровнями шкал опросника: «Физическая активность», «Жизнь в школе», «Психосоциальное функционирование» и общим показателем опросника.

Аналогичные результаты были получены и при поиске взаимосвязей показателей качества жизни с характеристиками клинической активности БК с помощью корреляционного анализа.

Исследование связи между уровнем активности заболевания у больных ЯК и независимыми переменными - показателями уровня КЖ проводили с помощью множественного регрессионного анализа. При этом значение показателя активности заболевания рассматривали в качестве зависимой переменной, а в качестве независимых переменных рассматривали показатели качества жизни детей опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Установлено, что 3 фактора описывают 78% дисперсии зависимой переменной (ожидаемой активности ЯК по индексу PUCAI). Полученная регрессионная модель является высокоинформативной и достоверной (коэффициент информативности $R=0,78$; $p<0,0001$).

Чтобы рассчитать ожидаемую активность ЯК по индексу PUCAI, необходимо подставить в приведенную ниже формулу вместо переменных $X_1 \dots X_n$ значения для анализируемого случая:

$$Y = 58,0 - 0,1 X_1 - 0,13 X_2 - 0,15 X_3 \quad (1);$$

Где - Y - ожидаемая активность ЯК по индексу PUCAI;

X_1 - значение показателя шкалы «Физическая активность»;

X_2 - значение показателя шкалы «Психосоциальное функционирование»;

X_3 - значение общего показателя опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales.

Чувствительность модели составляет 93,1%, специфичность – 75,2%, прогностическая ценность положительного результата – 93,2%, прогностическая ценность отрицательного результата – 90,3%.

Также было проведено изучение связи между уровнем активности заболевания у больных БК и независимыми переменными (параметрами оценки КЖ пациентов), в результате была получена высокоинформативная и достоверная математическая модель ($R=0,75$; $p=0,0016$).

$$Y = 42,0 - 0,044X_1 - 0,059X_2 - 0,071X_3 - 0,106 X_4 \quad (2);$$

Где - Y - ожидаемая активность БК по индексу PCDAI;

X_1 - значение показателя шкалы «Физическая активность»;

X_2 - значение показателя шкалы «Настроение»;

X_3 - значение показателя шкалы «Жизнь в школе»;

X_4 - значение общего показателя опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales.

Чувствительность модели составляет 92,7%, специфичность – 76,9%, прогностическая ценность положительного результата – 92,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2%.

Разработанные математические модели могут быть положены в основу алгоритма оценки активности и эффективности лечения ВЗК у детей с ЯК и БК на основании показателей качества жизни больных.

ВЫВОДЫ

1. У педиатрических больных с воспалительными заболеваниями кишечника отмечается статистически значимое снижение показателей качества жизни опросника PedsQL 4.0 по сравнению с соответствующими показателями у здоровых детей, наиболее выраженное по шкалам «Физическая активность» (у пациентов с ЯК - на 19-21%, у пациентов с БК - на 21-27%), «Жизнь в школе» (у пациентов с ЯК - на 25-28%, у пациентов с БК - на 16-20%), «Настроение» (у пациентов с ЯК - на 23-25%, у пациентов с БК - на 18-21%).

2. Снижение активности патологического процесса в ходе лечения больных язвенным колитом (снижение величины индекса PUCAI через 18 мес наблюдения на 44-50 % относительно исходного уровня) и болезнью Крона (снижение величины индекса PCDAI через 18 мес наблюдения на 44-52 % относительно исходного уровня) сопровождается статистически значимым ($p < 0,05$) повышением значений показателей качества жизни детей, зафиксированным по ответам обследуемых детей, а также их родителей. Наиболее выраженная динамика наблюдается у пациентов с язвенным колитом в отношении показателей шкал «Психосоциальное функционирование», «Физическая активность», «Настроение», у пациентов болезнью Крона - в отношении шкал «Психосоциальное функционирование», «Настроение».

3. Значения показателей качества жизни педиатрических пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника коррелируют с основными клиническими характеристиками течения болезни, что подтверждают статистически значимые обратные связи умеренной силы, наиболее выраженные при язвенном колите: показателя «Длительность заболевания» - со шкалами «Физическая активность» ($R = -0,412$, $p < 0,001$), «Настроение» ($R = -0,348$, $p = 0,009$), общим показателем опросника ($R = -0,444$, $p = 0,003$); показателя «Наличие внекишечных проявления» - со шкалами «Физическая активность» ($R = -0,357$, $p = 0,019$), «Психосоциальное функционирование» ($R = -0,375$, $p = 0,031$), общим показателем опросника ($R = -0,397$, $p = 0,011$);

при болезни Крона: показателя «Длительность заболевания» - со шкалами «Физическая активность» ($R = -0,386$, $p = 0,029$), «Настроение» ($R = -0,423$, $p = 0,009$), общим показателем опросника ($R = -0,397$, $p = 0,023$), показателя «Наличие внекишечных проявлений» - со шкалами «Физическая активность» ($R = -0,342$, $p = 0,021$), «Жизнь в школе» ($R = -0,431$, $p = 0,005$), общим показателем опросника ($R = -0,372$, $p < 0,001$).

4. В качестве основных клинических характеристик, влияющих на уровень качества жизни детей с язвенным колитом и болезнью Крона, следует рассматривать длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений.

5. Показатели качества жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника могут быть использованы в качестве прогностических критериев течения патологического процесса у этого контингента больных. Это подтверждают полученные по результатам регрессионного анализа статистически значимые высокоинформативные математические модели, позволяющие рассчитать:

ожидаемую активность заболевания при язвенном колите по индексу PUCAI ($R=0,78$; $p<0,0001$) на основании показателей шкал «Физическая активность» и «Психосоциальное функционирование» опросника PedsQL 4.0;

ожидаемую активность болезни Крона по индексу PUCAI ($R=0,75$; $p=0,0016$) на основании значений шкал «Настроение», «Жизнь в школе» и общего показателя опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразным является включение определения показателей качества жизни с помощью опросника PedsQL 4.0 в план первичного обследования детей с воспалительными заболеваниями кишечника. При снижении уровня КЖ по результатам опросника на амбулаторном приеме пациентам может быть рекомендовано обследование или госпитализация в специализированный стационар.

2. Обязательным компонентом обследования и ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника должен стать мониторинг уровня качества жизни детей, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение относительно соответствующих показателей у здоровых сверстников.

3. В ходе обследования детей с язвенным колитом и болезнью Крона рекомендуется оценивать наличие социально-психологических стрессовых факторов у каждого ребенка, опрашивать родителей об успеваемости и посещаемости школы детьми. Следует учитывать, что детям с воспалительными заболеваниями кишечника может быть необходима помощь социального педагога, школьного психолога.

4. Прогрессирование и обострение воспалительных заболеваний кишечника у детей рекомендуется прогнозировать с использованием апробированных в работе математических моделей определения активности язвенного колита и болезни Крона,

основанных на использовании показателей качества жизни опросника PedsQL у этого контингента больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сичинава И.В., **Тагирова А.Р.**, Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Грамматопуло М.И. Изучение качества жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Сборник тезисов докладов XIII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики». – М., 2018.– С.30-31.

2. **Тагирова А.Р.**, Сичинава И.В., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю. Состояние качества жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Сборник тезисов XIV Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики». – М., 2019. – С.43.

3. **Тагирова А.Р.**, Сичинава И.В. Взаимосвязь показателей качества жизни и клинических характеристик при воспалительных заболеваниях кишечника у детей // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2019. – № 98 (6). – С.31-36.

4. **Тагирова А.Р.**, Сичинава И.В., Яблокова Е.А., Тюрина Е.Н., Крутихина С.Б., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Фролкова Е.В. Язвенный колит: особенности течения и приверженности назначенной терапии у подростков // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2019. – № 2. – С.125-130.

5. **Тагирова А.Р.**, Сичинава И.В., Савватеева О.А., Борисова Е.В. Качество жизни детей с болезнью Крона как потенциальный критерий мониторинга активности заболевания // **Доктор. Ру.** – 2020. – Т.19, № 10. – С.27-32.

6. **Тагирова А.Р.**, Сичинава И.В., Ивардава М.И. Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей // **Российский медицинский журнал.** – 2020. – № 2. – С.11-14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БК - болезнь Крона

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

КЖ - качество жизни

ПСХ - первичный склерозирующий холангит

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ХНК - хронический неспецифический колит

ЯК - язвенный колит

Me - медиана

Q₂₅ (Q₇₅) - верхний (нижний) квартиль