

Оригинальная статья / Original article

УДК: 616.72-002: 616-08:053.2:612.017.1:616.082.5:616-08-035

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-4-22-27>

Влияние санаторно-курортной реабилитации на цитокиновый профиль и параметры качества жизни при ювенильном ревматоидном артрите

Соболева Е.М., Каладзе Н.Н.

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Резюме

Цель. Оценить динамику показателей цитокинового профиля и качества жизни у больных ювенильным ревматоидным артритом под влиянием стандартного комплекса санаторно-курортной реабилитации.

Материал и методы. На этапе санаторно-курортной реабилитации обследовано 112 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст $13,2 \pm 3,7$) с ювенильным ревматоидным артритом. Динамику основных показателей качества жизни оценивали по опроснику SNAQ (детская версия). Изменения провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) оценивали во взаимосвязи с показателями качества жизни. Контрольную группу составили 25 здоровых сверстников.

Результаты. При ювенильном ревматоидном артрите происходит изменение цитокинового профиля, выражающееся в достоверно более высоких показателях как про-, так и противовоспалительных цитокинов, ассоциированных с функциональными нарушениями и, как следствие, более низкие показатели КЖ по сравнению со здоровыми сверстниками. Под влиянием санаторно-курортного лечения уменьшались функциональные нарушения, повышалось КЖ, достоверно ($p < 0,05$) снижались уровни ФНО- α , ИЛ-1, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-4. В отношении других как про-, так и противовоспалительных цитокинов отмечалась лишь недостоверная тенденция к снижению.

Заключение. Установлено, что перед началом санаторно-курортного лечения у пациентов с ЮРА показатели качества жизни были ниже, а значения как провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе контроля. При этом изменения исследуемых параметров коррелировали с активностью воспалительного процесса и выраженностью функциональной недостаточности суставов. Отмечено положительное влияние стандартного комплекса санаторно-курортного лечения на исследуемые параметры качества жизни и тенденцию к нормализации показателей цитокинового профиля у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, дети, санаторно-курортное лечение, цитокины, качество жизни

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Соболева Е.М., Каладзе Н.Н. Влияние санаторно-курортной реабилитации на цитокиновый профиль и параметры качества жизни при ювенильном ревматоидном артрите. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (4): 22-27. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-4-22-27>

Для корреспонденции: Соболева Елена Михайловна, e-mail: alex_sobolev64@mail.ru

Статья получена: 10.07.2021
Статья принята к печати: 11.08.2021

The Influence of Sanatorium-Resort Rehabilitation on the Cytokine Profile and Quality of Life Parameters in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Elena M. Soboleva, Nikolay N. Kaladze

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Abstract

Aim. To study was to assess the dynamics of cytokine profile indicators and quality of life in patients with juvenile rheumatoid arthritis under the influence of the standard sanatorium-resort rehabilitation complex.

Material and methods. At the stage of sanatorium rehabilitation, 112 patients aged from 8 to 17 years (mean age 13.2 ± 3.7) with juvenile rheumatoid arthritis were examined. The dynamics of the main quality of life indicators were assessed using the CHAQ questionnaire (pediatric version). Changes in proinflammatory (TNF- α , IL-1, IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) were evaluated in correlation with quality of life indices. The control group consisted of 25 healthy equals in age.

Results. In juvenile rheumatoid arthritis, the cytokine profile changes, expressed in significantly higher indices of both pro- and anti-inflammatory cytokines associated with functional disorders and, as a consequence, lower quality of life indicators as compared with healthy equals in age. Under the influence of sanatorium-resort treatment, functional disorders decreased, quality of life increased, levels of TNF- α , IL-1 as well as anti-inflammatory cytokine IL-4 significantly ($p < 0,05$) decreased. As for other both pro- and anti-inflammatory cytokines, only non-significant tendency to decrease was registered.

Conclusion. It has been established that before the beginning of sanatorium-resort treatment, the quality of life parameters were lower in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA), while the values of both proinflammatory (TNF- α , IL-1, IL-6) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines were significantly ($p < 0,01$) higher than in the control group. At the same time, changes in the studied parameters correlated with the activity of the inflammatory process and the severity of the functional insufficiency of the joints. There were noted the positive influence of the standard complex of sanatorium-resort treatment on the examined quality of life parameters and the tendency to normalization of cytokine profile indexes in patients with JRA.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, children, sanatorium-resort treatment, cytokines, quality of life

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Soboleva E.M., Kaladze N.N. The Influence of Sanatorium-Resort Rehabilitation on the Cytokine Profile and Quality of Life Parameters in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (4): 22-27. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-4-22-27>

For correspondence: Elena M. Soboleva, e-mail: alex_sobolev64@mail.ru

Received: Jul 10, 2021

Accepted: Aug 11, 2021

Введение

В последние годы понятие «качество жизни» (КЖ) привлекает внимание представителей различных областей медицины. Известно, что любое заболевание приводит к изменениям физиологических процессов, психологического статуса и эмоциональных реакций, что отражается на КЖ и диктует необходимость всестороннего изучения этих проявлений [1].

Быстрый темп развития общества, особенно в медицинском сегменте, привел к расшифровке патогенетических аспектов многих хронических заболеваний. Было установлено, что большинство из них являются полиэтиологическими. В связи с этим, этиотропная терапия не разработана. В основном, в данных условиях, лечение является патогенетическим, приводящим к нивелированию основных симптомов и достижению длительной ремиссии. Так как полное выздоровление невозможно, появляется необходимость в объективной и субъективной оценке эффективности лечения. При этом главной составляющей субъективной оценки становится КЖ. При рассмотрении ревматологического аспекта безусловным является сохранение двигательных функций, влияющих на формирование основных показателей КЖ. Именно улучшение параметров данного маркера становится основным критерием, позволяющим сравнить эффективность проводимой терапии, реабилитационного и профилактического лечения, особенно тогда, когда клинические и лабораторные изменения не имеют достоверно значимых различий [2-4]. Относительно педиатрического аспекта оценки КЖ имеются некоторые отличия, связанные, в большей степени, с психологическими особенностями детского возраста. Но, несмотря на это, для многих опросников, изучающих КЖ, имеются валидизированные версии, адаптированные к детскому возрасту и позволяющие в полном объеме оценить физическое, психологическое и социальное функционирование ребенка [5, 6].

Более 40 лет прошло со времени проведения I конференции Американской ассоциации ревматологов по проблемам ревматических заболеваний детского возраста, на которой было предложено выделить новую нозологическую единицу – ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). За это время значительно расширились представ-

ления о патофизиологических механизмах заболевания, появились новые подходы к диагностике и терапии [7]. В то же время этиология заболевания остается до конца не выясненной, что предопределяет преимущественно патогенетическую и симптоматическую направленность, проводимых лечебных мероприятий.

Лечение данного заболевания является комплексным и пролонгированным [8]. Основная цель терапии – достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии, снижение активности воспалительного процесса, повышение функциональных возможностей пациентов, и, как следствие, улучшение качества жизни [9, 10].

Достижения последних десятилетий, касающиеся иммунологических, биохимических и генетических аспектов генеза заболевания, предоставили практической медицине новые векторы для эффективной и безопасной терапии ЮРА [11, 12]. На современном этапе основными точками приложения для таргетной терапии являются провоспалительные цитокины. Бесспорным является факт необходимости реабилитационных мероприятий, в том числе и санаторно-курортной реабилитации, направленной не только на улучшение функциональных возможностей, но и восстановление нейро-иммунно-эндокринных регуляторных механизмов. Усовершенствование диагностики и индивидуализация комплексного лечения пациентов, включающего как стационарный и поликлинический этапы, так и санаторно-курортную реабилитацию, будет способствовать улучшению прогноза заболевания [13-15].

Цель. Оценка изменений параметров основных про- и противовоспалительных цитокинов, а также показателей, характеризующих качество жизни пациентов, страдающих ювенильным ревматоидным артритом, на этапе санаторно-курортной реабилитации.

Материал и методы

На базе санатория «Здравница» (г. Евпатория) прошли обследование и лечение 112 пациентов с подтвержденным диагнозом ЮРА. Средний возраст обследованных составил $13,2 \pm 3,7$ лет (возрастной интервал от 8 до 17 лет). В контрольную группу (КГ) вошли 25 практически здоровых сверстников. Гендерное распределение было следующим: мальчиков – 59 (51,79%), девочек – 54 (48,21%). Преобладали пациенты с суставной формой заболева-

ния – 98 (87,50%) человек, системный вариант диагностирован у 14 (12,50%) больных. Наибольший процент составили пациенты с минимальной степенью активности – 60 (53,57%) человек; у 20 больных, составивших 17,85%, диагностирована умеренная степень активности процесса; в стадии ремиссии находилось 32 (28,58%) ребенка. По продолжительности течения заболевания пациенты распределились следующим образом: у 49 (43,75%) детей с длительностью болезни от 1 до 3 лет; 21 ребенок (18,75%) – от 3 до 6 лет и у 42 (37,50%) пациентов стаж болезни был более 6 лет. Влияние санаторно-курортного лечения (стандартного комплекса), длительностью 21-24 дня, оценивали по изменениям параметров цитокинового статуса и показателей КЖ.

Стандартный комплекс санаторно-курортного лечения включал следующие мероприятия:

1. Санаторно-курортный режим;
2. Климатотерапия и закаливание по I и II режиму (в соответствии с сезоном года): воздушные, солнечно-воздушные ванны при температуре внешней среды не ниже 20°C, морские купания при температуре воды не ниже 22-24°C, прогулки возле моря, игры на воздухе;
3. Массаж пораженных конечностей и разработка контрактур (в случае необходимости);
4. Сбалансированная диета (№9-10);
5. Аппаратная физиотерапия на пораженные суставы и рефлектогенные зоны (электро-, фонофорез; СМТ-терапия; биорезонансная вибростимуляция).

В условиях санатория пациенты продолжали получать симптом- и болезнь-модифицирующие препараты.

Для количественной оценки показателей сывороточных концентраций цитокинов про- и противовоспалительного профиля (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) использовался метод «двухступенчатого» иммуноферментного анализа (ELISA). Тест-системы «Вектор-Бест» (производитель: Россия). Все исследуемые образцы хранились в условиях холодильной камеры при температуре -20°C.

Для оценки КЖ и функциональных нарушений использовали валидизированную детскую версию опросника CHAQ, включающую 4 варианта (категории) функциональных нарушений. При значении CHAQ равном 0 – констатировали отсутствие функциональных нарушений. В том случае, если данный показатель имел значение равное 0,13, изменения расценивались как минимальные

(mild). Умеренные изменения (moderate) соответствовали CHAQ 1,5, а тяжелые (severe) – CHAQ >1,5. Данный опросник является высокочувствительным инструментом при оценке функционального статуса пациентов при выполнении привычных, повседневных манипуляций, самообслуживания.

Все показатели оценивались дважды – до начала и после окончания санаторно-курортного лечения. Первичное обследование проводилось на 2-4 день, после периода адаптации.

Математическая обработка, полученных в ходе исследования данных, проводилась с использованием сертифицированного программного пакета для статистического анализа «STATISTICA-6» (StatSoft). Так как исследуемые переменные не подчинялись нормальному распределению, использовались методы непараметрической статистики, как для проверки гипотезы о равенстве двух средних, так и для оценки степени взаимосвязей. При изучении корреляций вычислялся парный коэффициент корреляции (r) Спирмена. При $p < 0,05$ отличия признавались достоверными.

Результаты и обсуждение

По окончании адаптационного периода (2-3 дня), была проведена оценка исследуемых параметров, которая показала, что перед началом санаторно-курортного лечения у пациентов с ЮРА были выявлены достоверные изменения в содержании исследуемых цитокинов, как провоспалительной (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6), так и противовоспалительной (ИЛ-4, ИЛ-10) направленности. Все исследуемые показатели значительно превышали данные, полученные при изучении КГ. В свою очередь, оценка функционального статуса и уровня дискомфорта выявила умеренную функциональную недостаточность, что приводило к снижению параметров, характеризующих КЖ (согласно опроснику CHAQ). Все полученные нами данные представлены в таблице 1.

Более детальный анализ исследуемых параметров выявил значительное повышение в сыворотке крови уровня основного провоспалительного цитокина ФНО-α до $71,25 \pm 3,17$ пг/мл, что практически в 35 раз превышало показатели КГ ($2,23 \pm 0,68$ пг/мл). Аналогичная динамика была выявлена и в отношении двух других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6). Их сывороточные уровни были соответственно: ИЛ-1 – $11,73 \pm 1,86$ пг/мл (в КГ – $4,12 \pm 0,98$ пг/мл), уровень ИЛ-6 составил – $15,96 \pm 2,07$

Таблица 1. Показатели цитокинового профиля и КЖ у больных ЮРА
Table 1. Cytokine profile and quality of life in patients with JRA

Показатели / Indicators	Здоровые дети / Healthy children (n=25)	Дети с ЮРА / Children with JRA (n=112)	P ₂₋₁
	1	2	
ФНО-α(пг/мл) / TNF-α(pg/ml)	2,23±0,68	71,25 ± 3,17	p<0,01
ИЛ-1 (пг/мл) / IL-1 (pg/ml)	4,12±0,98	11,73 ± 1,86	p<0,01
ИЛ-6 (пг/мл) / IL-6 (pg/ml)	5,24±1,27	15,96 ± 2,07	p<0,01
ИЛ-4 (пг/мл) / IL-4 (pg/ml)	6,39±2,03	49,76 ± 4,24	p<0,01
ИЛ-10 (пг/мл) / IL-10 (pg/ml)	10,02±2,34	19,56 ± 6,28	p<0,01
CHAQ	0	1,25±0,34	p<0,01

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей у больных ЮРА в процессе санаторно-курортного лечения
Table 2. Dynamics of the studied indexes in patients with JRA in the process of sanatorium-resort treatment

Показатели / Indicators	Здоровые дети / Healthy children (n=25)	Дети с ЮРА (до лечения) / Children with JRA (before treatment) (n=112)	P ₂₋₁	Дети с ЮРА (после лечения) / Children with JRA (after treatment) (n=112)	P ₃₋₁	P ₂₋₃
	1	2		3		
ФНО-α(пг/мл) / TNF-α(pg/ml)	2,23±0,68	71,25 ± 3,17	p<0,01	59,82 ± 4,28	p<0,01	p<0,05
ИЛ-1 (пг/мл) / IL-1 (pg/ml)	4,12±0,98	11,73 ± 1,86	p<0,01	8,07 ± 1,24	p>0,05	p<0,05
ИЛ-6 (пг/мл) / IL-6 (pg/ml)	5,24±1,27	15,96 ± 2,07	p<0,01	16,43 ± 3,42	p<0,01	p>0,05
ИЛ-4 (пг/мл) / IL-4 (pg/ml)	6,39±2,03	49,76 ± 4,24	p<0,01	32,04 ± 4,0	p<0,01	p>0,05
ИЛ-10 (пг/мл) / IL-10 (pg/ml)	10,02±2,34	19,56 ± 6,28	p<0,01	25,68 ± 9,12	p<0,01	p>0,05
СНАQ	0	1,25±0,34	p<0,01	0,81±0,17	p<0,05	p>0,05

пг/мл, что было выше показателей здоровых сверстников в 3 раза (в КГ- 5,24±1,27 пг/мл).

Уровни противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови у пациентов с ЮРА, также достоверно превышали показатели здоровых сверстников. Содержание ИЛ-10 составило 19,56±6,28 пг/мл (в КГ-10,02±2,34 пг/мл), а уровень ИЛ-4 более чем в 7 раз превышал показатель КГ и составил 49,76±4,24 пг/мл (в КГ- 6,39±2,03 пг/мл).

Средний показатель функциональных нарушений (по опроснику СНАQ) был 1,25±0,34, что соответствовало умеренным нарушениям. Наиболее низкие показатели данного параметра регистрировались в фазе ремиссии заболевания (0,54±0,12), и при олигоартикулярном варианте (0,74±0,12). КЖ ухудшалось при повышении активности заболевания (1 степень-1,31±0,21) и полиартикулярном варианте (1,46 ±0,12)

Внутрисистемный корреляционный анализ, проведенный между показателями провоспалительных цитокинов, выявил прямые корреляционные связи средней силы. Так, фактор некроза опухоли-α коррелировал с интерлейкином-1 (r=0,43; p<0,05), а изменение уровня интерлейкин-1, в свою очередь, было сопряжено с изменением уровня ИЛ-6 (r=0,61; p<0,05), основного провоспалительного цитокина, обладающего не только аутокринным, но и паракринными эффектами и играющим главную роль в системных проявлениях болезни. Полученные нами данные иллюстрируют развитие цитокинового каскада и факт определённой последовательности при развитии местных и системных эффектов активации провоспалительных цитокинов.

В системе противовоспалительных цитокинов нами также были выявлены корреляционные последовательности. Так, интерлейкины 4 и 10 были связаны достоверной прямой корреляционной связью средней силы (r=0,59; p<0,05). Проведенное нами исследование не выявило достоверных корреляционных связей между про- и противовоспалительными цитокинами.

Межсистемный корреляционный анализ показал, что клинические проявления заболевания и параметры КЖ коррелировали только с показателями противовоспалительных цитокинов. Степень активности заболевания обратно коррелировала с содержанием ИЛ-4 (r=-0,46; p<0,05). У показателя ИЛ-10 были выявлены взаимосвязи средней силы с двумя параметрами: первая – с про-

явлениями функциональной недостаточности (r=-0,43; p<0,05), вторая – с показателем СНАQ (r=-0,41; p<0,05). Наличие обратных корреляционных связей демонстрирует зависимость, при которой снижение противовоспалительного потенциала может приводить к прогрессированию функциональной недостаточности, повышению активности заболевания и ухудшению КЖ пациентов с ЮРА.

Влияние санаторно-курортной реабилитации на исследуемые параметры представлено в таблице 2.

После окончания реабилитационных мероприятий была проведена повторная оценка исследуемых клинико-лабораторных показателей. Отмечалась общая тенденция к нормализации исследуемых параметров. Однако, достоверное снижение было выявлено только в отношении таких показателей как фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-1 (p<0,05). При этом, уровень ИЛ-6, основного цитокина, связанного с системными проявлениями заболевания, практически не изменился. Данный факт согласуется с клиническими проявлениями, а именно, ни у одного ребенка не было констатировано ухудшения самочувствия на фоне проводимых реабилитационных мероприятий. Недостоверная тенденция к росту ИЛ-10 ассоциировалась с уменьшением функциональных нарушений, что отражалось в снижении индекса (по опроснику СНАQ) на 35,2% с 1,25±0,34 до 0,81±0, что соответствовало умеренным функциональным нарушениям.

Заключение

1. Проведенное на санаторно-курортном этапе исследование выявило более высокие концентрации цитокинов, как про-, так и противовоспалительной направленности у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом.
2. Снижение ИЛ-4 и ИЛ-10, как основных противовоспалительных индикаторов, сопряжено с повышением активности заболевания и прогрессированием функциональной недостаточности, что подтверждается наличием обратных корреляционных связей и демонстрирует факт значительного вклада противовоспалительного потенциала в развитие клинических проявлений болезни.
3. Установлено, что имеющиеся функциональные нарушения, прогрессирующие по мере повы-

шения активности (лежащие в интервале умеренных), снижают показатели качества жизни у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом.

4. Проведенное санаторно-курортное лечение позитивно влияет на функциональное состояние, качество жизни и динамику показателей цитокинового профиля у пациентов с ЮРА.

Выявлено достоверное снижение основных провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1. Повышение функциональных возможностей пациентов ассоциировалось со снижением индекса (по опроснику CHAQ) на 35,2%, при этом оставаясь в интервале умеренных.

Список литературы

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Валиуллина С.А. Изучение качества жизни детей важнейшая задача современной педиатрии. *Российский педиатрический журнал*. 2005; (5): 30-34.
2. Соболева Е.М. Исследование качества жизни в педиатрической ревматологии. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2013; 19(2): 105-112.
3. Kwon H.J., Kim Y.L., Lee S.M. Relation between functional ability and health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Physical Therapy Science*. 2015; 27(3): 837-840. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.837>
4. Шелепина Т.А., Федоров Е.С., Шелепина Т.А., Федоров Е.С. Качество жизни больных ювенильным артритом (по данным анкеты SF-36). *Современная ревматология*. 2011; 5(2): 26-31. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2011-664>
5. Nikishina I., Ruperto N., Kuzmina N. et al. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001; 19(13): 131-135.
6. Klepper S.E. Measures of pediatric function: Child Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), and Activities Scale for Kids (ASK). *Arthritis Care Research*. 2011; (11): 371-382. <https://doi.org/10.1002/acr.20635>
7. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(2): 133-140.
8. Alam J., Jantan I., Bukhari S.N.A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; (92): 615-633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>
9. Криволапова И.М., Пашнина И.А., Черешнев В.А. Концентрация противовоспалительных цитокинов в супернатантах культур цельной крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Медицинская иммунология*. 2019; 21(4): 725-736. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-725-736>
10. Денисова Р., Алексеева Е., Альбицкий В., Винярская И., Валиева С., Бзарова Т., Алексеева А., Черников В. Динамика качества жизни на фоне лечения инфликсимабом детей 2-4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7(6): 30-38.
11. Никишина И.П., Калада М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(1): 84-93. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-84-93>
12. Сорока Н.Ф., Потопнев М.П., Мартусевич Н.А. Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(6): 685-692. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-685-692>
13. Алексеева Е.И., Ломкина О.Л., Валиева С.И. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(1): 59-67.
14. Шелепина Т.А., Бородачева О.И., Федоров Е.С. Эффективность реабилитационной терапии на стационарном этапе лечения больных ювенильным идиопатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 46(3): 95-101.
15. Каратеев А.Е., Сухарева М.В., Лиля А.М. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(5): 584-596. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-584-596>

References

1. Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu., Valiullina S. A. Izuchenie kachestva zhizni detey vazhneyshaya zadacha sovremennoy pediatrii [The study of the quality of life of children the most important task of modern pediatrics]. *The Russian Pediatric Journal*. 2005; (5): 30-34 (In Russ.).
2. Soboleva E.M. Issledovanie kachestva zhizni v pediatricheskoy revmatologii [The study of quality of life in pediatric rheumatology]. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2013; 19(2): 105-112 (In Russ.).
3. Kwon H.J., Kim Y.L., Lee S.M. Relation between functional ability and health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Physical Therapy Science*. 2015; 27(3): 837-840. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.837>
4. Shelepina T.A., Fedorov E.S., Shelepina T.A., Fedorov E.S. Kachestvo zhizni bol'nykh yuvenil'nym artritom (po dannym ankety SF-36) [Quality of life in patients with juvenile arthritis (according to the SF-36 questionnaire)]. *Modern Rheumatology Journal*. 2011; 5(2): 26-31. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2011-664> (In Russ.).
5. Nikishina I., Ruperto N., Kuzmina N. et al. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001; 19(13): 131-135.
6. Klepper S.E. Measures of pediatric function: Child Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), and Activities Scale for Kids (ASK). *Arthritis Care Research*. 2011; (11): 371-382. <https://doi.org/10.1002/acr.20635>
7. Nasonov E.L. Dostizheniya revmatologii v XXI v [Advances in rheumatology in the 21st century]. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2014; 52(2): 133-140 (In Russ.).
8. Alam J., Jantan I., Bukhari S.N.A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; (92): 615-633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>
9. Krivolopova I.M., Pashnina I.A., Chereshev V.A. Koncentraciya protivovospalitel'nykh citokinov v supernatantah kul'tur cel'noj krvi u detey s yuvenil'nym idiopaticeskim artritom [Concentration of anti-inflammatory cytokines in whole blood culture supernatants in children with juvenile idiopathic arthritis]. *Medical Immunology*. 2019; 21(4): 725-736. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-725-736> (In Russ.).
10. Denisova R., Alekseeva E., Al'bitskiy V., Vinyarskaya I., Valieva S., Bzarova T., Alekseeva A., Chernikov V. Dinamika kachestva zhizni na fone lecheniya infliksimabom detey 2-4 let, stradayushchikh yuvenil'nym revmatoidnym artritom [Dynamics of quality of life against the background of infliximab treatment of children 2-4 years old suffering from juvenile rheumatoid arthritis]. *Current Pediatrics*. 2008; 7(6): 30-38 (In Russ.).
11. Nikishina I.P., Kaleda M.I. Sovremennaya farmakoterapiya sistemnogo yuvenil'nogo artrita [Modern pharmacotherapy of systemic juvenile arthritis]. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2015; 53(1): 84-93. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-84-93> (In Russ.).
12. Soroka N.F., Potopnev M.P., Martusevich N.A. Kletochnye tekhnologii v lechenii revmaticheskikh zabolevaniy [Cell technologies in the treatment of rheumatic diseases]. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2019; 57(6): 685-692. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-685-692> (In Russ.).

13. Alekseeva E.I., Lomakina O.L., Valieva S.I. i dr. Osobennosti lekarstvennoy terapii detey s sistemnym yuvenil'nym idiopatcheskim artritom: rezul'taty analiza Obshcherossiyskogo registra Soyuzu peditrov Rossii [Features of drug therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: the results of the analysis of the All-Russian register of the Union of Pediatricians of Russia]. *Current Pediatrics*. 2016; 15(1): 59-67 (In Russ.).
14. Shelepina T.A., Borodacheva O.I., Fedorov E.S. Effektivnost' reabilitatsionnoy terapii na statsionarnom etape lecheniya bol'nykh yuvenil'nym idiopatcheskim artritom [The effectiveness of rehabilitation therapy at the inpatient stage of treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis]. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2008; 46(3): 95-101 (In Russ.).
15. Karateev A.E., Sukhareva M.V., Lila A.M. Meditsinskaya reabilitatsiya v kompleksnom lechenii revmaticsikh zabolevaniy: obzor dannykh literatury [Medical rehabilitation in the complex treatment of rheumatic diseases: a review of the literature]. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2019; 57(5): 584-596. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-584-596> (In Russ.).

Информация об авторах:

Соболева Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского.

E-mail: alex_sobolev64@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4813-8936>

Каладзе Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского.

E-mail: evpediatr@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5259-1530>

Вклад авторов:

Соболева Е.М. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Каладзе Н.Н. – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, научная редакция текста рукописи, утверждение рукописи для публикации.

Information about the authors:

Elena M. Soboleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

E-mail: alex_sobolev64@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4813-8936>

Nikolay N. Kaladze, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

E-mail: evpediatr@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5259-1530>

Contribution:

Soboleva E.M. – review of publications on the topic of the article, development of the study design, selection and examination of patients, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, manuscript text writing; Kaladze N.N. – development of the study design, critical content verification, scientific revision of the manuscript text, approval of the manuscript for publication.

