

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1779

А.В. Карасёва¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. 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: 01.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Представлен случай полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита, резистентного к терапии метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Ребенку был назначен ингибитор фактора некроза опухоли α этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела 2 раза/нед. Лечение этанерцептом индуцировало ремиссию заболевания, обеспечило восстановление функции в суставах. Предикторами хорошего ответа на этанерцепт являлись младший возраст, непродолжительное течение заболевания, применение малого числа иммунодепрессантов до назначения этанерцепта, отсутствие сопутствующего применения глюкокортикостероидов, отсутствие увеита.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, терапия, этанерцепт предикторы ответа.

(Для цитирования: Карасёва А. В., Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М. Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 321–325. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1779)

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в воз-

расте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 нед, при исключении другой патологии суставов [1, 2]. ЮИА является одним из наиболее распространенных аутоагрессивных заболеваний костно-мышечной системы в детском возрасте [3, 4]. Болезнь требует своевременного лечения, поскольку часто приводит

Anna V. Karaseva¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Successful Use of Etanercept in a Patient With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis With an Overview of the Predictors of a Good Response to Ongoing Therapy

The article presents a case of polyarticular juvenile idiopathic arthritis resistant to methotrexate therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The child was prescribed a tumor necrosis factor- α inhibitor etanercept at a dose of 0.4 mg/kg body weight 2 times/week. The treatment with etanercept induced remission of the disease, ensured the function restoration in the joints. The predictors of a good response to etanercept were the younger age, the short course of the disease, the use of a small number of immunosuppressants before prescription of etanercept, the absence of concomitant use of glucocorticosteroids, and the absence of uveitis.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, therapy, etanercept, response predictors.

(For citation: Karaseva Anna V., Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M. Successful Use of Etanercept in a Patient With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis With an Overview of the Predictors of a Good Response to Ongoing Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 321–325. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1779)

к инвалидизации, снижению качества жизни детей и их семей [4].

Первая линия терапии для детей с ЮИА без системных проявлений обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также болезньюмодифицирующий противоревматический препарат, в частности метотрексат [5]. Детям, которые не отвечают на терапию или не переносят метотрексат, могут быть назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Фактор некроза опухоли (ФНО) α был первым цитокином, роль которого в качестве мишени для лечения ГИБП была доказана при воспалительных заболеваниях суставов [6]. Этанерцепт стал первым из анти-ФНО препаратов [7]. Эффективность ингибиторов ФНО α этанерцепта и адалимумаб при ЮИА подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, в которых более 70% пациентов достигли 30% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [8, 9].

Рис. 1, А. Общий вид ребенка до терапии этанерцептом

Fig. 1, A. General appearance of the child before etanercept therapy



Рис. 1, Б. Общий вид ребенка спустя 1 год терапии этанерцептом

Fig. 1, B. General appearance of the child after 1 year of etanercept therapy



Рис. 2, А. Функциональная способность коленного сустава до терапии этанерцептом

Fig. 2, A. Functional capacity of the knee joint before etanercept therapy



Рис. 2, Б. Функциональная способность коленного сустава спустя 1 год терапии этанерцептом

Fig. 2, B. Functional capacity of the knee joint after 1 year of etanercept therapy



Рис. 3, А. Вид межфаланговых суставов до терапии этанерцептом

Fig. 3, A. Appearance of interphalangeal joints before etanercept therapy



Рис. 3, Б. Вид межфаланговых суставов спустя 1 год терапии этанерцептом

Fig. 3, B. Appearance of interphalangeal joints after 1 year of etanercept therapy



Несмотря на то, что более широкое использование ГИБП обеспечило достижение 70 и 90% улучшения по критериям АКР_{педи}, до сих пор в большом числе случаев не удается достичь минимальной активности заболевания и клинической ремиссии [8]. Это определяет актуальность изучения предикторов ответа на проводимую противоревматическую терапию [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М., возраст 4,5 года, наблюдается в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, Москва, ранее — НЦЗД РАМН) с февраля 2014 г. Страдает юношеским полиартритом: серонегативным, М08.3 — по классификации МКБ-10; полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, негативный по ревматоидному фактору (РФ) — по классификации ILAR (2007).

Девочка больна с октября 2013 г. (с возраста 1 года 5 мес), когда без видимой причины в течение 3 сут отмечалась лихорадка до 39,2°C с последующим присоединением боли в правом коленном суставе, утренней скованности, хромоты. По месту жительства педиатром установлен диагноз «Реактивный артрит». Получала антибактериальные препараты и НПВП. Эффекта от терапии не было, у девочки прогрессировал суставной синдром, в процесс были вовлечены левый коленный, голеностопные суставы, проксимальные межфаланговые суставы обеих рук. В ноябре 2013 г. госпитализирована в кардиологическое отделение краевой клинической больницы, где был установлен диагноз «Юношеский артрит, полиартикулярный вариант». Был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Выписана спустя 1 нед от начала лечения. После выписки на фоне терапии метотрексатом в течение 1 мес состояние ребенка улучшилось, купировались экссудативные проявления, боль в суставах, однако в последующем вновь отмечено прогрессирование суставного синдрома, девочка отказывалась ходить.

В связи с неэффективностью терапии метотрексатом в феврале 2014 г. пациентка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН (НМИЦ здоровья детей). При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое ввиду выраженной функциональной недостаточности. Девочка не ходила, в коленных, голеностопных, проксимальных межфаланговых суставах обеих рук отмечались экссудативно-пролиферативные изменения, боль, сгибательные контрактуры, ограничение движений (рис. 1–3, А). Длительность утренней скованности составляла 5 ч.

Девочке было проведено полное лабораторно-инструментальное исследование в соответствии с клиническими рекомендациями [9, 11]. Выявлено незначительное повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) — 13,08 мг/л (норма до 5). Показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) соответствовал референсным значениям (10 мм/ч, норма до 20). По результатам компьютерной томографии коленных суставов костно-деструктивных изменений не обнаружено. При проведении магнитно-резонансной томографии коленных суставов установлена картина умеренного синовита, а также выраженного неравномерного утолщения синовиальной оболочки (паннус) с двух сторон. Офтальмологом исключен увеит. На основании результатов обследования подтвержден диагноз «Юношеский полиартрит, серонегативный».

Учитывая отсутствие улучшения в состоянии пациентки в течение 3 мес лечения метотрексатом, прогрессирующий суставной синдром, в соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями [9, 11] ребенку был назначен ингибитор ФНО α этанер-

цепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза/нед. В связи с тем, что на момент инициации лечения этанерцептом ребенок был младше 2 лет, назначение препарата было вынесено на обсуждение и одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Первая инъекция этанерцепта произведена 05.03.2014 г. Побочных реакций на введение ингибитора ФНО α не зафиксировано. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² внутримышечно продолжена.

Уже на следующий день после первого введения этанерцепта у девочки уменьшились длительность утренней скованности и выраженность болевого синдрома, через 3 сут пациентка начала самостоятельно ходить, в контрольных анализах крови отмечена нормализация концентрации СРБ. Через 1 мес от начала лечения купировались экссудативные изменения в межфаланговых суставах рук, вырос объем движений во всех группах пораженных суставов, значительно увеличилась общая активность ребенка. Спустя 3 мес наблюдения утренняя скованность не превышала 5 мин, практически полностью восстановился объем движений пораженных суставов, что позволило констатировать стадию неактивной болезни [1]. К 9-му мес зарегистрирована лекарственная ремиссия [1]. Через 1 год состояние ребенка оставалось стабильным, обострения заболевания в этот период не зарегистрировано. Согласно АКР_{педи}, через 1 мес лечения этанерцептом было зарегистрировано 30%, к концу 3-го мес — 90% улучшение (табл.) [2].

На фоне лечения этанерцептом на протяжении 1 года девочка стала более активной, купировались экссудативные проявления, значительно увеличился объем движений в пораженных суставах, купировалась утренняя скованность (рис. 1–3, Б); уменьшилась активность болезни согласно оценкам врача и родителей пациентки по визуальной анало-

говой шкале (ВАШ); уровни островоспалительных маркеров крови (СОЭ, СРБ) нормализовались. Повысилась функциональная активность, которая определялась по вопроснику Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ): до начала терапии этанерцептом CHAQ составил 2,25, что говорило о выраженной функциональной недостаточности; на фоне терапии этанерцептом показатель CHAQ составил 1, что свидетельствовало о значительном улучшении функциональной активности ребенка (см. табл.).

Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА у пациентки М. на фоне терапии этанерцептом представлена в табл.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказаны эффективность и безопасность терапии этанерцептом, однако в клинической практике крайне важно достижение минимальной/неактивной стадии болезни при ЮИА, что заставляет искать факторы, позволяющие прогнозировать ответ на терапию ГИБП, в связи с чем появляется все больше научных работ, изучающих предикторы ответа на лечение ГИБП [7, 12, 13].

В нескольких зарубежных обсервационных исследованиях (размер выборки от 61 до 863 пациентов) все стороны изучали демографические, клинические, лабораторные и генетические факторы, связанные с ответом на терапию этанерцептом у детей с ЮИА [12–14]. Чаще всего исследователи изучали предикторы хорошего ответа на терапию, но в некоторых работах [5, 15] проведен анализ факторов, связанных с отсутствием ответа. К числу предикторов хорошего ответа на терапию были отнесены возраст (лучший ответ у младших детей), оценка функционального состояния детей по вопроснику CHAQ (лучший ответ у лиц с более низким показателем CHAQ в начале лечения этанерцептом), категория ЮИА по ILAR (худший ответ у детей с системным вариантом ЮИА) [2, 7].

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности ювенильного идиопатического артрита у пациентки М. на фоне терапии этанерцептом

Table. Dynamics of clinical and laboratory indices of the activity of juvenile idiopathic arthritis in patient M. during etanercept therapy

Показатели	Длительность терапии этанерцептом, мес					
	До лечения	1	3	6	9	12
Утренняя скованность	5 ч	30 мин	5 мин	Нет	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом, абс.	14	4	0	0	0	0
СОЭ, мм/ч (норма до 20)	10	2	3	2	2	2
СРБ, мг/л (норма до 5)	13,08	4,32	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	90	52	20	10	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителей), баллы	94	61	23	14	5	5
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,25	1,75	1	1	1	1
Улучшение по критериям АКР _{педи} , %	-	30	90	90	90	90
Достижение стадии неактивной болезни/ремиссии по Wallace	-	-	Стадия неактивной болезни	Стадия неактивной болезни	Медикаментозная ремиссия	Медикаментозная ремиссия

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ (от Children Health Assessment Questionnaire) — вопросник для оценки функциональной активности, АКР_{педи} — педиатрические критерии улучшения Американской коллегии ревматологов.

Note. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ВАШ — visual analogue scale, CHAQ (from Children Health Assessment Questionnaire) — questionnaire for evaluation of the functional activity, АКР_{педи} — pediatric criteria for improvement of the American College of Rheumatology.

В немецком регистре BIKER изучена наибольшая группа детей с ЮИА ($n = 863$), получавших этанерцепт [13]. Исследователями был определен ряд факторов, связанных с достижением улучшения по критерию АКР_{педи} 70 через 6 мес лечения: более низкое значение показателя СНАQ, более высокий уровень островоспалительных маркеров крови (СОЭ или СРБ), отсутствие применения глюкокортикостероидов (ГКС) в начале терапии, вариант ЮИА без системных проявлений и более младший возраст [13, 16]. Также обращают на себя внимание предикторы, связанные с прекращением терапии этанерцептом вследствие недостаточного ответа на терапию, — системный вариант ЮИА и хронический передний увеит [12, 15].

Несмотря на эти исследования, между специалистами до сих пор отсутствует консенсус относительно того, связаны ли клинические факторы с ответом на терапию. Абсолютно достоверных предикторов ответа на терапию большинством препаратов не обнаружено ввиду противоречивости полученных результатов. Повтор исследований в разных когортах пациентов и в разных странах крайне важен для описания и понимания спектра ответов, наблюдаемых при лечении этанерцептом. Для создания достоверной модели прогноза прогрессирования заболевания и ответа на терапию ГИБП помимо выявления определенных параметров необходимо изучение полной клинической картины болезни. Такая модель прогноза для каждого типа ЮИА должна быть исследована в условиях клинической практики.

На базе ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей также было проведено исследование, включившее 198 пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших этанерцепт [17]. У всех пациентов производилась оценка возможных предикторов ответа на лечение этанерцептом:

- демографические характеристики (пол, возраст в дебюте заболевания, длительность заболевания до начала терапии);
- вариант ЮИА по классификации ILAR (олигоартрит персистирующий; олигоартрит распространившийся; полиартрит, отрицательный по РФ; полиартрит положительный по РФ, псориатический артрит; энтезисассоциированный артрит);
- показатели активности болезни (число пораженных суставов, индекс функциональной недостаточности по вопроснику СНАQ, оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ, оценка состояния здоровья пациентом или его родителем по ВАШ, длительность утренней скованности, лабораторные показатели — СОЭ, СРБ);
- предшествующая противоревматическая терапия (число иммунодепрессантов и ГИБП), фоновая терапия (пероральные ГКС, НПВП, сульфасалазин, метотрексат). В последующем оценивалась взаимосвязь предикторов ответа и терапии в течение 12 мес:
- в соответствии с критериями улучшения для пациентов детского возраста АКР_{педи} 30/50/70/90, включая общую оценку пациентом или его родителями состояния здоровья, глобальную оценку активности болезни врачом по ВАШ, функциональную способность по вопроснику СНАQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции, СОЭ или СРБ (АКР_{педи} 30/50/70/90 означают как минимум 30/50/70 или 90% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя по сравнению с исходным значением) [18];
- в соответствии с критериями стадии неактивной болезни/ремиссии по С. Wallace (включают отсутствие суставов с активным артритом, системных проявлений в виде лихорадки, воспаления серозных оболочек, сыпи,

спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, увеита, а также нормальные значения СОЭ и СРБ) [1];

- в соответствии с индексом активности ЮИА в 71 суставе (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71: включает число суставов с активным артритом, общую оценку пациентом или его родителями состояния здоровья, глобальную оценку активности болезни врачом по ВАШ, показатель СОЭ; пороговое значение < 2 баллов) [14].

По результатам исследования было установлено, что факторами наилучшего ответа на терапию этанерцептом можно считать минимальное число применявшихся иммунодепрессантов (в 46% случаев) и низкий показатель СРБ до назначения этанерцепта, а предиктором низкой эффективности ГИБП является большая (более 2 лет) продолжительность заболевания до начала лечения этанерцептом. Ни один из диагнозов по классификации ILAR среди суставных форм ЮИА не был достоверным предиктором плохого или хорошего ответа на этанерцепт [19]. Следует отметить, что в данном исследовании проанализирована самая многочисленная когорта российских пациентов с ЮИА, получавших этанерцепт.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективное и безопасное лечение пациента этанерцептом, что позволяет на примере данной истории болезни проанализировать предикторы хорошего ответа на терапию в соответствии с результатами представленных исследований.

По результатам нашего исследования с учетом данных мировых литературных источников можно определить совокупность немногочисленных клинических параметров, необходимых для успешного лечения пациентов с ЮИА без системных проявлений. Это младший возраст, непродолжительное течение заболевания и применение малого числа иммунодепрессантов до назначения этанерцепта, отсутствие сопутствующего применения ГКС, отсутствие увеита. Это также подтверждает и описанный клинический пример успешного применения терапии этанерцептом: возраст ребенка при назначении этанерцепта составил 1 год 9 мес, длительность заболевания — 4 мес; ранее в терапии использовались НПВП и метотрексат без применения ГКС; офтальмологом исключен увеит.

Что касается лабораторных данных, в настоящее время результаты исследований противоречат друг другу. В ряде работ указывается, что предиктором хорошего ответа является высокий уровень островоспалительных маркеров (СОЭ, СРБ) [13, 16]. В других исследованиях, в т. ч. в исследовании, проведенном на базе нашего центра, предиктором хорошего ответа оказался низкий уровень этих показателей [17]. В представленном клиническом случае значения острофазовых показателей воспаления разнонаправленные: концентрация СРБ в сыворотке крови была повышена в 3 раза, а показатель СОЭ находился в пределах нормы.

Учитывая указанные разногласия в результатах исследований, требуется дальнейшее исследование лабораторных показателей в качестве предикторов ответа на терапию ГИБП. В настоящее время идет активное изучение сывороточного содержания кальпротектина (белок S100, MRP8/14) как предиктора ответа на противоревматическую терапию [19]. Однако целью нашей работы являлось в первую очередь определение клинических параметров в качестве факторов, влияющих на успешность лечения ГИБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибитор ФНО α этанерцепт является эффективным и безопасным препаратом, который обеспечивает достижение значимого улучшения по критериям АКР_{педи} и стадии неактивной болезни/ремиссии по С. Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений. Лишь немногие изученные анамнестические и клинические показатели

являются предикторами хорошего ответа на терапию. Не установлено единственного достоверного предиктора ответа на лечение этанерцептом, однако при сочетании вышеописанных параметров (младший возраст, непродолжительное течение заболевания, применение малого числа иммунодепрессантов до назначения этанерцепта, отсутствие сопутствующего применения ГКС, отсутствие увеита) эффективность применения этанерцепта достаточно высока. Это подтверждает описанный клинический пример: возраст ребенка при назначении этанерцепта составил 1 год 9 мес, длительность заболевания — 4 мес, ранее в терапии использовались НПВП и метотрексат без применения ГКС; офтальмологом исключен увеит.

В настоящее время необходимо продолжение исследований по выявлению факторов, влияющих на ответ при терапии ГИБП. Такие исследования должны привести к персонализированному подходу в выборе лечения у пациентов с ЮИА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена по материалам исследований, проведенных при поддержке компании «Пфайзер».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1991–1994.
- Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977; 20(2 Suppl):195–199.
- Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet*. 1998; 351(9107):969–973. doi: 10.1016/s0140-6736(05)60640-x.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1093–1101. doi: 10.1002/art.10885.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
- Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5): 840–847. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
- Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306(21):2340–2347. doi: 10.1001/jama.2011.1671.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
- van Dijkhuizen EH, Wulfraat 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.

FINANCING SOURCE

The article is based on research supported by Pfizer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Т. М. Дворяковская — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Novartis.

А. В. Карасёва подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Novartis.

Anna V. Karaseva confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

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

- Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. — М.: Союз педиатров России; 2017. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s yunosheskim artritom. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf. Ссылка активна на 18.07.2017.
- Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2): 192–200. doi: 10.3899/jrheum.120842.
- Geikowski T, Becker I, Horneff G; German BIKER Registry Collaborative Study Group. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1245–1249. doi: 10.1093/rheumatology/ ket490.
- Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):635–641. doi: 10.1136/ard.2007.087411.
- Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, et al. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):189–195. doi: 10.1093/rheumatology/keq308.
- Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):214–221. doi: 10.1093/rheumatology/keq292.
- Alexeeva EI, Namazova-Baranova LS, Bzarova TM, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):51. doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.
- Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2366–2374. doi: 10.1002/art.34373.
- Anink J, Van Suijlekom-Smit LW, Otten MH, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:200. doi: 10.1186/s13075-015-0723-1.