

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина, Н.С. Пряничникова, С.А. Горюнов, Н.В. Лагода

Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность абатацепта в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита

## Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 99, тел.: (846) 332-16-34, e-mail: keltsev@mail.ru

Статья поступила: 25.09.2012 г., принята к печати: 06.12.2012 г.

103

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности абатацепта в комбинации с метотрексатом ( $n = 12$ ) и монотерапии метотрексатом ( $n = 41$ ) у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Длительность наблюдения составила 1 год. Абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела вводили внутривенно на 1-й, 2-й нед и далее через каждые 4 нед. Через 48 нед клиническая ремиссия и снижение лабораторных показателей активности болезни наблюдались у 35% больных, лечившихся абатацептом с метотрексатом, и у 16% пациентов, получавших только метотрексат.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, лечение, абатацепт, метотрексат.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 103–109)

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей, которое характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1]. В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные

процессы и реакции, которые приводят к развитию клинической картины деструктивного артрита, снижению качества жизни и нередко к тяжелой инвалидизации [2]. ЮИА инициируется множеством экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне генетической предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [1–3]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т клетки, эндотелиальные

V.A. Kel'tsev, L.I. Grebenkina, N.S. Pryanichnikova, S.A. Goryunov, N.V. Lagoda

Samara State Medical University, Russian Federation

## Efficacy and safety of combination treatment with abatacept and methotrexate and monotherapy with methotrexate in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

The results of efficacy and safety study of abatacept and methotrexate combination therapy ( $n = 12$ ) in comparison with methotrexate monotherapy ( $n = 41$ ) in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis at the age of 4–17 years old are shown in this article. The duration of the observation was 1 year. Abatacept was introduced at a dose of 10 mg/kg at 1st, 2d and then — every 4th week. In 48 weeks clinical remission and decrease of laboratory markers of activity was registered in 35% of patients treated with abatacept and methotrexate and in 16% of patients treated only with methotrexate.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, treatment, abatacept, methotrexate.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 103–109)

клетки и фибробласты, принимают участие в течении воспалительного процесса [2]. Вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается как результат взаимодействия всех перечисленных клеточных популяций [1, 4].

По современным представлениям, Т клетки имеют фундаментальное значение в патогенезе ЮИА [5]. Установлено, что для полной активации Т лимфоцитов требуется как минимум 2 сигнала. Основной сигнал реализуется в процессе взаимодействия Т клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессированными на мембране антигенпрезентирующих клеток, несущих антиген. Второй — неспецифический костимулирующий сигнал — проходит за счет взаимодействия рецепторов CD28 на Т клетках и соответствующих лигандов (CD80/CD86) на антигенпрезентирующих клетках. CD28 постоянно экспрессируется на наивных CD4+ и CD8+ Т клетках, а CD80 и CD86 — только после стимуляции антигенпрезентирующих клеток [5]. При получении обоих сигналов Т лимфоциты вступают в фазу пролиферации и синтезируют цитокины, которые, в свою очередь, активируют другие клетки иммунной системы, прежде всего макрофаги. В отсутствие костимулирующего сигнала Т лимфоциты теряют способность эффективно отвечать на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [5].

Наиболее мощным физиологическим ингибитором взаимодействия CD28-CD80/CD86 является CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) — рецептор для CD80/CD86, который экспрессируется после активации Т лимфоцита и взаимодействует с этими лигандами с более высокой авидностью (примерно в 500–2500 раз выше, чем CD28). Эту молекулу рассматривают в качестве негативного регуляторного рецептора, который ограничивает неконтролируемую активацию Т клеток в процессе иммунного ответа [5].

Учитывая важную роль Т лимфоцитов в развитии ЮИА, одним из перспективных направлений лечения этого заболевания является блокирование их костимуляции. На основании данной концепции был разработан препарат абатацепт. Абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA-4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG<sub>1</sub>. Важно отметить, что модифицированный Fc-фрагмент очень слабо связывается с CD64 и не связывается с CD16 и CD32, что препятствует развитию антитело-зависимой и комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности, которая могла бы привести к цитолизу [6–8]. Как и нативный CTLA-4, этот белок отличается более высокой авидностью к CD80/CD86, чем CD28, что позволяет осуществлять блокаду активации Т лимфоцитов [8–11]. За счет угнетения активации и пролиферации Т клеток абатацепт способствует снижению уровня секреции провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лимфоциты и другие лейкоциты [12–15]. Эффективность абатацепта была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮИА [16–20].

Практический опыт применения абатацепта в российской педиатрической ревматологии пока непродолжителен и включает ограниченное число наблюдений.

Настоящее исследование было проведено с учетом неуклонно прогрессирующего агрессивного течения ЮИА, быстрого развития деструкции суставов, ранней инвалидизации и значительного снижения качества жизни пациентов.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность абатацепта в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В исследование вошли 53 пациента с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА, из них 41 девочка и 12 мальчиков. Возраст наблюдаемых составил от 4 до 17 лет. Для постановки диагноза использовали классификационные критерии ЮИА ILAR (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001).

Больные были разделены на 2 группы. В первую группу был включен 41 пациент, лечившийся метотрексатом в дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup> в нед, во вторую — 12 детей, получавших метотрексат в комбинации с абатацептом. До назначения абатацепта пациенты лечились только метотрексатом в дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup> в нед внутримышечно в течение не менее 2 мес. Несмотря на лечение метотрексатом, у детей персистировала высокая активность болезни, нарастала функциональная недостаточность суставов. Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сыровоточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, нормальная активность печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением абатацепта было выполнено обследование на туберкулез, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенологическое исследование органов грудной клетки. В случае исключения туберкулезной инфекции с разрешения фтизиатра больному начинали лечение абатацептом. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществляли каждые 2 нед.

Абатацепт назначали на фоне лечения метотрексатом, доза которого оставалась неизменной минимум в течение 4 нед. Абатацепт вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела на 1-й, 15-й и 29-й день, а затем ежемесячно. Инфузия продолжалась 30 мин. Инфузионных реакций при введении абатацепта не отмечалось.

Пациентов, получавших глюкокортикоиды, в исследование не включали в связи со сложностью интерпретации данных иммунологических исследований. Внутрисуставные введения глюкокортикоидов больным не проводились в течение 3 мес до их включения в исследование.

### Методы исследования

#### Оценка состояния клеточного и гуморального иммунитета

При оценке иммунологического статуса пациентов для сравнения использовали данные контрольной группы из 30 здоровых детей данного региона проживания, относившихся к тем же возрастным группам, что и больные дети.

Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили стандартным методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к их поверхностным антигенам (cluster of differentiation, CD). С помощью этого метода можно осуществлять одномоментное определение двух и более поверхностных молекул на каждой из исследуемых клеток. Это позволяет получить информацию о субклассе лимфоцитов, стадии их дифференцировки и активации.

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ) по стандартной методике (Фримель, 1987).

Для определения фенотипа использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные флуоресцеина изотиоцианатом (FITC) Fab-фрагменты антимышиных иммуноглобулинов производства МедБиоСпектр (Россия).

Типировали Т хелперы/индукторы (CD4+), Т цитотоксические/супрессорные клетки (CD8+), натуральные киллеры (CD16+), зрелые В лимфоциты (CD19+) и лимфоциты, экспрессирующие специализированный рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген (CD95+).

Учет результатов производили при помощи люминесцентного микроскопа, определяя процентное отношение светящихся клеток из 200 подсчитанных.

Для оценки функционального состояния системы гуморального иммунитета использовали количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке крови. Исследование основных классов иммуноглобулинов (G, A, M) осуществляли методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини (1965) в модификации Фехея (1965) с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека. Цитокины (интерлейкин  $1\beta$ , 4, 6, 8, 10, фактор некроза опухолей  $\alpha$ ) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов производства ТОО «Протеиновый контур» (Россия) для *in vitro* диагностики согласно инструкциям; результаты выражали в пг/мл.

#### Оценка эффективности терапии

Индивидуальную эффективность лечения оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>): изменение показателя состояния здоровья — по оценке пациентом и/или родителями по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); показателя активности болезни — по оценке врачом по ВАШ; индекса качества жизни — по CHAQ (анкета оценки здоровья); а также число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции и скорость оседания эритроцитов. Продолжительность исследования составила 1 год, поскольку эффективность большинства препаратов можно начинать оценивать в период от 6 нед до 6 мес от старта терапии. Кроме того, достоверно оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии можно только в течение года.

Функциональную активность пациентов оценивали по функциональному классу в соответствии с критериями Штейнброкера.

Эффект терапии абатацептом оценивался через 2, 4, 12, 24 и 48 нед от начала лечения. Основным критерием эффективности лечения считали достижение как минимум 50% улучшения по АКР<sub>педи</sub>, т.е. улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 вышепредставленных показателей при возможном ухудшении на 30% не более, чем 1 из 6 показателей. По указанным критериям также оценивали 70% улучшение. Эффект считали отличным в случае достижения 70% улучшения, хорошим — при улучшении на 50% и удовлетворительным — при 30% улучшении. Критериями ремиссии (неактивная фаза болезни) являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения скорости оседания эри-

троцитов и сывороточной концентрации С-реактивного белка, а также отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев. Безопасность терапии абатацептом оценивали путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей.

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — по критерию Уилкоксона. Для установления зависимости между изучаемыми признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что абатацепт оказывал быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия, активности болезни по ВАШ и функциональной способности по опроснику CHAQ. У всех больных выраженный противовоспалительный эффект наблюдался уже после 2-й инфузии абатацепта (табл. 1). Число суставов с активным артритом сократилось на 36% после 2-го введения препарата (4-я нед). После 3-й инфузии (8-я нед) активный суставной синдром сохранялся лишь у 32% больных. Через 24 нед суставы с активным артритом регистрировали у 11% детей. На фоне монотерапии метотрексатом через 24 нед число суставов с активным артритом уменьшилось на 16%, через 48 нед — на 19%.

Статистически значимое различие между группами по числу суставов с ограничением функции ( $p < 0,05$ ) наблюдалось через 6 нед терапии. У детей, получавших метотрексат, значительное уменьшение числа суставов с нарушением функции отмечали с 12-й нед терапии ( $p < 0,01$ ), тогда как у пациентов, получавших абатацепт с метотрексатом, восстановление функции в суставах было зафиксировано уже после 2-го введения абатацепта (через 4 нед) ( $p < 0,001$ ). Спустя 12 нед терапии у половины больных, получавших абатацепт с метотрексатом, уже не фиксировали ограничения функции в суставах, в то время как в группе метотрексата ограничение функции сохранялось у 68% наблюдаемых. Через 48 нед терапии абатацептом и метотрексатом ограничение движений в суставах определялось лишь у 3 из 12 пациентов, в группе сравнения — у 1/2 больных.

Восстановление функции суставов также положительно сказывалось на состоянии здоровья детей (оценка по опроснику CHAQ). Следует отметить, что в условиях терапии абатацептом с метотрексатом имела место более быстрая положительная динамика показателя CHAQ, чем у пациентов, лечившихся только метотрексатом (см. табл. 1). После 6-го введения абатацепта (20-я нед) медиана индекса CHAQ у всех детей, получавших комбинацию препаратов, снизилась до 0, тогда как у пациентов, лечившихся метотрексатом, она составила 0,6 балла ( $p < 0,05$ ). Исходные показатели субъективной оценки

**Таблица 1.** Динамика показателей активности заболевания у больных ювенильным идиопатическим артритом, находящихся на лечении метотрексатом и абатацептом в комбинации с метотрексатом

Показатель	Лечение	Время наблюдения					
		До лечения	2-я нед	4-я нед	12-я нед	24-я нед	48-я нед
Число суставов с активным артритом, абс.	МТ	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 6)
	Аба + МТ	7 (6; 12)	1 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Число суставов с нарушением функции, абс.	МТ	6 (6; 11)	6 (5; 11)	5 (5; 10)	4 (4; 9)	3 (3; 9)	3 (3; 8)
	Аба + МТ	8 (7; 14)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), мм	МТ	70 (62; 90)	65 (54; 80)*	60 (50; 76)*	60 (51; 72)*	57 (54; 71)*	55 (52; 70)*
	Аба + МТ	76 (64; 85)	41 (22; 68)**	22 (11; 49)**	12 (0; 34)**	0 (0; 23)**	0 (0; 22)**
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), мм	МТ	76 (56; 68)	71 (53; 68)	48 (51; 60)	60 (47; 54)*	59 (46; 55)*	58 (44; 56)*
	Аба + МТ	78 (60; 87)	34 (23; 54)*	11 (6; 23)**	12(0; 23)**	0 (0; 12)**	0 (0; 4)*

Примечание. \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$  — достоверные различия по сравнению с показателями до лечения. МТ — метотрексат, Аба — абатацепт, ВАШ — визуальная аналоговая шкала. Значения представлены в виде среднего и интерквартильного размаха (в круглых скобках).

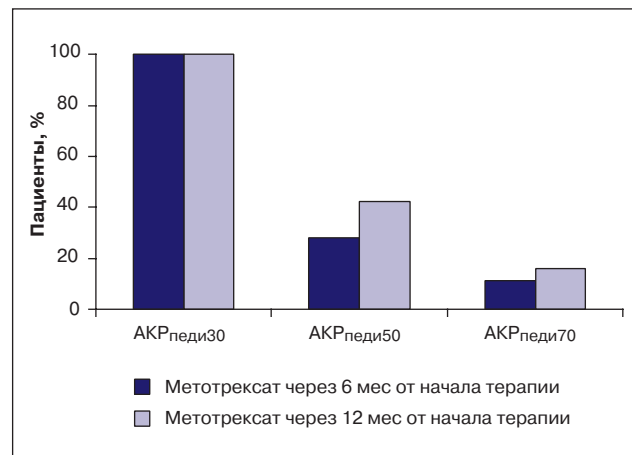
общего самочувствия по ВАШ у всех больных составили более 30 мм. Через 2 нед от начала лечения абатацептом у всех пациентов выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ ( $p < 0,001$ ). У детей, получавших метотрексат, показатели субъективной оценки активности болезни и общего самочувствия имели слабо выраженную динамику по сравнению с исходными значениями.

Оценка эффективности терапии метотрексатом и комбинацией абатацепта и метотрексата по критериям АКР<sub>педи</sub> у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА представлена на рис. 1 и 2. В группе метотрексата показатель АКР<sub>педи50</sub> был получен у всех (100%) детей через 6 мес от начала терапии и сохранялся в течение года; АКР<sub>педи70</sub> достигнут у 28% больных спустя 6 мес и у 42,4% — через 1 год лечения, ремиссия — у 11,2 и 16% через 24 и 48 нед, соответственно.

На фоне лечения абатацептом в комбинации с метотрексатом показатель АКР<sub>педи50</sub> был достигнут у 96% больных через 6 мес от начала лечения и у 100% пациентов через 1 год терапии. АКР<sub>педи70</sub> — у 69 и 76%, а ремиссия — у 31 и 35% больных, соответственно.

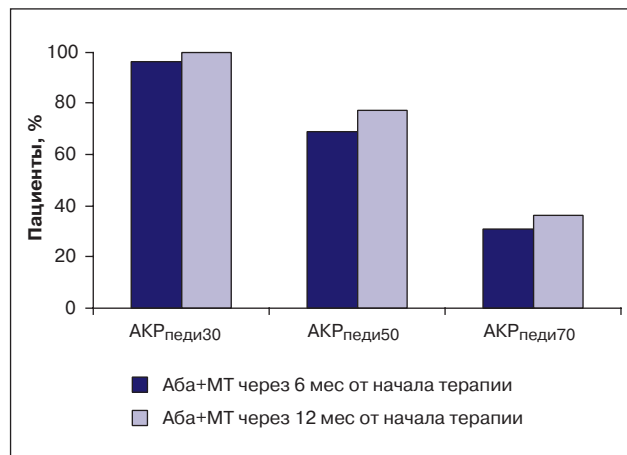
Анализ иммунологических показателей у больных ЮИА (в обеих группах) до начала лечения продемонстрировал существенное повышение содержания в сыворотке крови Т-хелперов CD4+, повышение числа CD16+, CD95+ лимфоцитов, а также общих IgG, IgM (табл. 2). Концентрация интерлейкинов 1 $\beta$ , 4, 6, 8, 10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  значительно превышала таковую у здоровых детей. В группе метотрексата через 6 мес от начала лечения иммунологические показатели, как клеточные, так и гуморальные, достоверно снизились по сравнению с исходными, но тем не менее были значительно выше, чем у здоровых детей. Во 2-м полугодии терапии метотрексатом не было установлено отчетливой положительной динамики изучаемых иммунологических

**Рис. 1.** Эффективность метотрексата в лечении пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита



Примечание. АКР<sub>педи</sub> — критерии Американской коллегии ревматологов.

**Рис. 2.** Эффективность абатацепта в комбинации с метотрексатом в лечении пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита



Примечание. АКР<sub>педи</sub> — критерии Американской коллегии ревматологов.

**Таблица 2.** Показатели иммунного и цитокинового статуса у здоровых детей и больных ювенильным ревматоидным артритом через 6 мес и 1 год от начала лечения метотрексатом и абатацептом в сочетании с метотрексатом

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	До лечения (n = 53)	MT (n = 41)		Аба + MT (n = 12)	
			Через 6 мес	Через 1 год	Через 6 мес	Через 1 год
Мальчики/девочки	9/21	12/41	8/33	8/33	4/8	4/8
CD4+, %	35,1 ± 1,1	49,4 ± 1,2*	40,4 ± 1,3**	39,6 ± 1,2**	36,8 ± 1,3***	35,9 ± 1,6***
CD8+, %	22,5 ± 0,5	23,6 ± 0,4	22,9 ± 2,1	23,4 ± 2,4	21,6 ± 0,3	21,6 ± 0,4
CD4+/CD8+	1,7 ± 0,5	2,3 ± 0,6	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,6
CD16+, %	14 ± 0,2	14,6 ± 1,1*	13,5 ± 0,5	13,9 ± 0,4	11,1 ± 0,3***	10,6 ± 0,4***
CD95+, %	27,5 ± 1,5	49,6 ± 1,6*	37,6 ± 1,5**	36,1 ± 1,6**	30,2 ± 1,9***	30,1 ± 1,1***
IgG, г/л	9,8 ± 1,2	13,5 ± 0,2*	12,5 ± 0,8	12,4 ± 0,9	10,6 ± 1,1***	9,8 ± 1,1**
IgM, г/л	0,94 ± 0,7	2,4 ± 0,5*	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,7***	0,9 ± 0,6***
ИЛ 1β пг/мл	46,8 ± 3,7	106,5 ± 3,6*	85,5 ± 2,3**	71,6 ± 2,6**	57,3 ± 2,1**	56,6 ± 4,2***
ИЛ 4, пг/мл	45,5 ± 3,1	52,3 ± 1,5*	47,8 ± 1,8**	48,9 ± 1,9**	44,2 ± 2,1***	43,4 ± 1,2***
ИЛ 6, пг/мл	7,5 ± 1,1	12,3 ± 1,3*	11,6 ± 1,2	11,3 ± 1,3	13,2 ± 1,4***	12,6 ± 0,6***
ФНО α, пг/мл	43,2 ± 1,1	99,6 ± 2,8*	78,4 ± 2,1**	73,1 ± 2,6**	37,1 ± 1,3***	26,9 ± 1,6***
ИЛ 8, пг/мл	19,8 ± 1,2	42,1 ± 2,8*	35,4 ± 1,3**	27,6 ± 1,4**	19,6 ± 1,4***	19,1 ± 1,7***
ИЛ 10, пг/мл	9,8 ± 1,2	26,6 ± 2,8*	20,4 ± 1,5**	16,6 ± 1,6**	12,8 ± 1,4***	11,7 ± 1,2***

*Примечание.* \*  $p < 0,05$  — достоверные различия по сравнению с нормальными значениями показателя; \*\*  $p < 0,05$  — достоверные различия при лечении пациентов метотрексатом по сравнению с показателями до начала терапии; \*\*\*  $p < 0,05$  — достоверные различия при лечении пациентов абатацептом в сочетании с метотрексатом по сравнению с показателями при монотерапии метотрексатом. MT — метотрексат, Аба — абатацепт, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухолей, CD — cluster of differentiation (маркеры лимфоцитов). Значения представлены в виде среднего ± ошибка среднего.

параметров. В группе комбинированной терапии абатацептом с метотрексатом уже к 6-му мес лечения была выявлена стабилизация клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулинов, близкая к показателям здоровых детей. К этому моменту содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ 4 и 10) практически нормализовалось, а уровень ФНО α значительно снизился, и его значение было почти в 2 раза ниже, чем у пациентов контрольной группы (здоровые дети). Концентрации ИЛ 1β, 6 и 8 в сыворотке крови через 6 мес достоверно снизились ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями. Положительная динамика данных параметров сохранялась в течение всего года лечения. Таким образом, в группе комбинированной терапии абатацептом с метотрексатом продемонстрированы лучшие результаты по сравнению с группой монотерапии метотрексатом. Однако, несмотря на хорошие клинические данные, концентрация провоспалительных цитокинов в крови оставались повышенной, что, вероятно, является одним из факторов нестабильности иммунологического статуса больных ЮИА и говорит о возможности развития обострения заболевания.

Помимо анализа клинической эффективности, важной составляющей в определении предпочтений при назначении лечения является безопасность и переносимость препаратов. В ходе исследования с этой целью проводили следующие клинко-инструментальные и лабораторные тесты:

- клиническое обследование больных для выявления нежелательных реакций;
- клинический анализ крови, биохимическое исследование крови (общий белок, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, калий), клинический анализ мочи 1 раз в мес;
- офтальмологическое обследование 1 раз в 3 мес;

- рентгенологическое исследование органов грудной клетки 1 раз в 6 мес.

Все нежелательные явления, установленные в ходе наблюдения за больными, представлены в табл. 3.

У больных, получавших только метотрексат, отмечено больше нежелательных явлений (118 случаев в группе из 41 пациента), чем у пациентов, лечившихся абатацептом с метотрексатом (4 случая в группе из 12 больных).

Таким образом, переносимость комбинированной терапии абатацептом с метотрексатом можно считать удовлетворительной. Тяжелых и серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было. У 2 пациентов отмечалось повышение активности трансаминаз. Эти показатели нормализовались при назначении гепатопротекторов на фоне продолжающейся терапии абатацептом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА абатацепт в сочетании с метотрексатом был более эффективен, чем монотерапия метотрексатом. У подавляющего большинства пациентов при лечении абатацептом в сочетании с метотрексатом достоверное уменьшение выраженности клинических проявлений, снижение лабораторных и иммунологических показателей активности болезни отмечалось уже через 2 нед от начала терапии, тогда как у детей, получавших метотрексат, — только спустя 24 нед лечения. При оценке эффективности абатацепта в комбинации с метотрексатом по АКР<sub>педи</sub> отмечен более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем при монотерапии метотрексатом. Абатацепт в сочетании с метотрексатом через 1 год от начала лечения способствовал развитию стойкой клинко-лабораторной ремиссии (по критериям Wallace) у 35% больных, в то время как при монотерапии метотрексатом через 1 год лече-

**Таблица 3.** Нежелательные явления, установленные в ходе лечения метотрексатом и абатацептом в сочетании с метотрексатом у больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Нежелательные явления	MT (n = 41)	Аба + MT (n = 12)
Гастралгии	12	0
Диспепсические расстройства	18	0
Эритематозные высыпания	10	0
Лейкопения, агранулоцитоз	4	0
Микрогематурия	6	0
Головная боль	9	1
Головокружения	11	1
Артериальная гипертензия	0	0
Алоpecia	19	0
Повышение активности трансаминаз	29	2
Всего:	118	4

Примечание. МТ — метотрексат, Аба — абатацепт.

ния ремиссия отмечена у 16% детей. Наряду с высокой терапевтической эффективностью абатацепта в сочетании с метотрексатом отмечена хорошая переносимость этой комбинации препаратов.

Таким образом, быстрое снижение клинических, лабораторных, иммунологических показателей активно-

сти болезни, полное восстановление функции суставов у подавляющего большинства больных, стойкий эффект, достигаемый при применении абатацепта, свидетельствуют в пользу целесообразности его назначения детям с полиартикулярным вариантом ЮИА в случае недостаточной эффективности метотрексата.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R. (eds). Textbook of paediatric rheumatology. N.-Y.: Churchill Livingstone. 2002.
- Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007.
- Кельцев В. А. Ювенильный идиопатический артрит. Самара: Содружество. 2005. 214 с.
- Кельцев В. А. Клиническая артрология (руководство для врачей). Самара: Содружество. 2010. 616 с.
- Hashkes P. J., Laxer R. M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA. 2005; 294: 1671–1684.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007; 369: 767–778.
- Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. Autoimmunity. 2008; 41: 224–229.
- Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Аутоиммунные заболевания. М. 2002. 127 с.
- Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е. Применение блокатора стимуляции Т лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2010; 4 (2): 9–27.
- Амирджанова В. Н., Насонов Е. Л. Абатацепт и качество жизни больных ревматоидным артритом (результаты международных исследований). Научно-практическая ревматология. 2010; 4 (2): 32–35.
- Никишина И. П. Применение абатацепта в лечении ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010; 4 (2): 42–45.
- Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Фетисова А. Н., Клочкова О. А. Опыт применения абатацепта у больной серопозитивным вариантом идиопатического ювенильного артрита. Вопр. совр. пед. 2012; 2: 155–162.
- Насонов Е. Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада стимуляции Т лимфоцитов. РМЖ. 2009; 17 (3): 2–7.
- Davies R., Zhou L., Abraham R. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. J. Rheumatol. 2007; 34: 280–289.
- Linsley P. S., Brady W., Urnes M., Grosmaire L. S., Damle N. K., Ledbetter J. A. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. J. Exp. Med. 1991; 174 (3): 561–569.
- Webb L. M., Walmsley M. J., Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7–1 and B7–2. Eur. J. Immunol. 1996; 26: 2320–2328.
- Moreland L. W., Alten R., Van den Bosch F. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum. 2002; 46: 1470–1479.
- Kremer J. M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1907–1915.
- Kremer J. M., Dougados M., Emery P., Durez P., Sibilia J., Shergy W., Steinfeld S., Tindall E., Becker J. C., Li T., Nuamah I. F., Aranda R., Moreland L. W. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2263–2271.
- Kremer J. M., Genant H. K., Moreland L. W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2006; 144: 865–876.