

В.А. Кельцев

Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Опыт лечения абатацептом близнецов, больных ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 332-16-34, e-mail: info@samsmu.ru

Статья поступила: 22.06.2014 г., принята к печати: 25.06.2014 г.

В статье представлен случай клинического наблюдения за братьями-близнецами (мальчики Е. и Н.), страдающими ювенильным идиопатическим артритом. Мальчики заболели с разницей 1 год 5 мес в возрасте 1 года 9 мес и 3 лет 2 мес, соответственно. Заболевание протекало волнообразно, с периодами ремиссий и обострений. Стойкий суставной синдром развился в июле и ноябре 2009 г., соответственно. Оба ребенка получали нестероидные противовоспалительные средства, комбинацию метотрексата в дозе 10 мг/м² в нед и сульфасалазина в дозе 20 мг/кг массы тела в сут. Мальчику Е. также был назначен преднизолон в дозе 10 мг/сут. Длительность противоревматической терапии составила 7 и 3 мес, соответственно. В связи с неэффективностью лечения иммунодепрессантами и преднизолоном у мальчика Е. близнецам была инициирована терапия блокатором костимуляции Т лимфоцитов абатацептом. Через 6 нед лечения было зарегистрировано 50%, через 24 нед — 90% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). Нежелательных явлений не наблюдалось.

Ключевые слова: дети, близнецы, ювенильный идиопатический артрит, абатацепт, лечение.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 104–109)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и 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 характеризуются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко — тяжелой инвалидизацией пациента [2]. ЮИА — Т- и В-клеточное аутоиммунное заболевание, которое 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 клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса [2]. Точный вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не известен. Вероятно, заболевание развивается вследствие взаимодействия всех перечисленных клеточных популяций [1, 4].

По современным представлениям, Т клетки имеют фундаментальное значение в патогенезе ЮИА [5]. Установлено, что для оптимальной активации Т лимфоцитов требуется как минимум два сигнала. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т-клеточных

V.A. Kel'tsev

Samara State Medical University, Russian Federation

Experience of Treatment of the Twins Sick with Juvenile Idiopathic Arthritis by Abatacept

The case of clinical observation over twin brothers (boys E. and N) suffering juvenile idiopathic arthritis is presented in the article. Boys fell ill with a difference in 1 year and 5 months at the age of 1 year and 9 months and 3 years 2 months, respectively. The disease proceeded wavyly with the periods of remissions and exacerbations. Resistant articulate syndrome developed in July and November, 2009, respectively. Both children received NSAID, methotrexate combination in a dose of 10 mg/m²/week and sulphasalazine in a dose of 20 mg/kg of body weight per day. To the boy E. it was also prescribed prednisolon in a dose of 10 mg per day. Duration of antirheumatic therapy made 7 and 3 months, respectively. The therapy with a blocker of T-lymphocytes costimulation, abatacept, was initiated for the twins due to the inefficiency of treatment by immunodepressants and prednisolon at the boy E. In 6 weeks of the treatment 50% improvement, in 24 weeks — 90% improvement by criteria of the American College of Rheumatologists (ACR_{pedi}) were registered. The undesirable phenomena weren't observed.

Key words: children, twins, juvenile idiopathic arthritis, abatacept, treatment.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (3): 104–109)

рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующихся на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), другой — за счет взаимодействия т. н. костимулирующих рецепторов на Т клетках и соответствующих лигандов на АПК. Ключевой костимуляторный сигнал обеспечивается за счет взаимодействия CD28 на Т лимфоцитах и CD80/CD86 на АПК. CD28 постоянно экспрессируется на наивных CD4+ и CD8+ Т клетках, а CD80 и CD86 — только после стимуляции АПК [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 отсутствии костимуляторного сигнала Т лимфоциты теряют способность эффективно отвечать на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [5].

Наиболее мощным физиологическим ингибитором взаимодействия CD28-CD80/CD86 является cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) — рецептор для CD80/CD86, который экспрессируется после активации АПК и взаимодействует с этими лигандами с более высокой авидностью (примерно в 500–2500 раз выше, чем CD28). Эту молекулу рассматривают как негативный регуляторный рецептор, ограничивающий 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 костимуляции Т лимфоцитов, для чего и был создан препарат абатацепт. Абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG₁. Важно отметить, что модифицированный Fc-фрагмент очень слабо связывается с CD64 и не связывается с CD16 и CD32, что препятствует развитию антитело- и комплементзависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [6–8]. Как и нативный CTLA4, этот белок связывается с более высокой авидностью с CD80/CD86, чем с CD28, и блокирует активацию Т лимфоцитов [8–11]. За счет угнетения активации и пролиферации Т лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лимфоциты и другие лейкоциты [12–15]. Эффективность абатацепта была продемонстрирована в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮИА [16–25].

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения абатацепта больным близнецам Н. и Е., истории болезни которых представлены ниже.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Из анамнеза известно, что дети родились от 2-й беременности, 2-х родов. Первая беременность женщины закончилась мертворождением. В течение последующих 3 лет женщина продолжала получать лекарственные препараты по поводу бесплодия. Беременность наступила от экстракорпорального оплодотворения, причем женщина продолжала получать терапию по поводу бесплодия, уже будучи беременной, на протяжении 1,5 мес. Дети рождены посредством кесарева сечения 04.09.2005. Масса мальчика Е. при рождении составила 2450 г, длина тела — 52 см; масса мальчика Н. — 2360 г, длина тела — 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. К груди приложены на 2-е сут. Дети находились на смешанном вскармливании до 6 мес жизни,

затем переведены на искусственное питание. Ранее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Вакцинации проводили согласно календарю. Перенесенные заболевания: частые респираторные инфекции (4–5 раз в год). В декабре 2007 г. близнецы заболели инфекционным мононуклеозом, причем Е. заболел остро, температура тела в течение 14 сут находилась в пределах 37,5–38°C, гепатоспленомегалия наблюдалась до 38 нед, полиадения — в течение 30 нед. У Н. заболевание протекало в стертой форме: температура была субфебрильной в течение 2 нед, гепатоспленомегалия — 3 нед, полиадения — 6 нед. Пациенты находились в детской инфекционной клинике в течение 3 нед, где было проведено полное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование (табл. 1, 2). Этот период условно назван «мононуклеозным». В июне 2007 г. у мальчика Е. без видимых провоцирующих факторов появились отеки и болезненность в коленных и голеностопных суставах. Родители ребенка обратились в детскую поликлинику по месту жительства, где педиатром был поставлен диагноз «Реактивный артрит». Ребенка госпитализировали в детское кардиоревматологическое отделение Самары. В стационаре пациенту назначили антибактериальную терапию препаратами цефалоспоринового ряда, нестероидные противовоспалительные средства. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось, и больной был выписан домой. В ноябре 2008 г. у Н. на фоне острой респираторной инфекции вирусной этиологии, которая протекала с субфебрильной температурой и катаральными явлениями, появились отеки и болезненность в коленных и лучезапястных суставах. Родители также обратились в детскую поликлинику по месту жительства, где был поставлен диагноз «Реактивный артрит». Ребенка также госпитализировали в детское кардиоревматологическое отделение Самары. На фоне лечения его состояние улучшилось, и ребенок был выписан домой. Пациенты находились в детской клинике в течение 3 нед, где было проведено полное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование (см. табл. 1). Период условно назван «Реактивный артрит». В течение этого времени обращало на себя внимание нарастание числа Т лимфоцитов в периферической крови (а именно CD4+ и CD95+) по сравнению с «мононуклеозным» периодом. Концентрация провоспалительных цитокинов в периферической крови продолжала повышаться. В течение последующего года у пациентов отмечались преходящие артралгии в суставах. Со слов родителей, боли в суставах были непродолжительными, после тепловых процедур и приема нестероидных противовоспалительных средств быстро купировались.

У мальчика Е. в июле 2009 г. после длительного (в течение 3 ч) пребывания на солнце появились боли в лучезапястных, голеностопных, коленных суставах, а также отеки и болезненность в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах кистей, боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью более 2 ч. Он был госпитализирован в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера. При обследовании выявлены высокие лабораторные показатели активности заболевания (см. табл. 1). При этом число Т лимфоцитов (CD4+ и CD95+) в периферической крови продолжало увеличиваться, концентрация цитокинов также повышалась. Был поставлен диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, полиартрит». Назначен метотрексат в дозе 10 мг/м²

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей близнецов Н. и Е., больных ювенильным идиопатическим артритом, в зависимости от периода заболевания

Показатели	Контроль	Периоды заболевания									
		Мононуклеозный		Реактивный артрит		Дебют ЮИА		Через 6 нед лечения абатацептом		Через 24 нед лечения абатацептом	
		Н.	Е.	Н.	Е.	Н.	Е.	Н.	Е.	Н.	Е.
CD4+, %	35,1 ± 1,1	39	43	41	44	53	62	37	39	34	36
CD8+, %	22,5 ± 0,5	21	25	23	27	26	28	24	25	21	20
CD4+/CD8+	1,70 ± 0,5	1,8	1,7	1,8	1,6	2,2	2,2	1,6	1,6	1,6	1,8
CD16+, %	9,4 ± 0,2	13	15	14	15	15	16	13	14	9,2	9,4
CD95+, %	27,5 ± 1,5	44	57	48	58	59	76	35	36	28	29
IgG, г/л	9,8 ± 1,2	13,5	14,6	13,8	14,9	14,1	15,2	11,4	12,2	10,0	10,1
IgM, г/л	0,94 ± 0,07	1,4	1,8	1,6	1,9	1,7	2,1	1,1	1,2	0,91	0,91
IgA, г/л	1,37 ± 0,1	1,60	1,91	1,81	2,11	1,91	2,4	1,61	1,82	1,41	1,48
ИЛ 1β, пг/мл	46,8 ± 3,7	69,1	81,2	102,3	108,4	121,3	148,6	61,2	67,2	53,4	58,2
ИЛ 4, пг/мл	45,5 ± 3,1	47,4	52,3	49,8	54,2	57,4	64,2	47,2	56,2	47,1	49,3
ИЛ 6, пг/мл	7,51 ± 1,04	12,7	15,6	13,4	15,8	17,4	21,6	10,7	11,8	8,2	8,8
ФНО α, пг/мл	43,21 ± 1,31	73,1	98,9	84,5	101,6	114,2	126,9	54,6	63,5	47,1	48,5
ИЛ 8, пг/мл	19,8 ± 1,2	38,4	48,6	27,5	29,6	28,4	32,3	25,1	27,2	21,2	23,6
ИЛ 10, пг/мл	9,8 ± 1,2	16,7	25,7	14,5	16,6	18,5	21,6	13,5	14,7	10,5	11,2
ИФН γ, пг/мл	43,6 ± 1,9	102,2	106,4	112,2	126,6	68,1	71,2	51,2	54,2	44,2	45,2

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания до терапии и на фоне лечения абатацептом близнецов Н. и Е., больных ювенильным идиопатическим артритом

Показатель	До терапии		Через 6 нед лечения		Через 24 нед лечения	
	Н.	Е.	Н.	Е.	Н.	Е.
Длительность утренней скованности, мин	28	36	0	0	0	0
Число болезненных суставов, абс.	14	20	0	0	0	0
Число суставов с экссудацией, абс.	4	6	0	0	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	12	14	0	0	0	0
Индекс боли Ричи, баллы	42	46	0	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), мм	64	68	12	14	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителей), мм	58	60	32	36	10	12
Индекс качества жизни SНАQ, баллы	1,4	1,2	0	0	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	55	68	18	22	12	14
Гемоглобин, г/л	90	88	108	104	116	114
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,9	3,7	4,1	4,0	4,4	4,3
С-реактивный белок, мг% (N < 5 мг%)	16,6	18,2	6,2	7,2	4,4	4,6
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (N < 10 ЕД/мл)	88,6	92,1	12,2	14,4	< 6	< 6

в нед, сульфасалазин из расчета 20 мг/кг массы тела. Несмотря на лечение, у больного сохранялись высокая воспалительная активность заболевания, скованность и нарушение функций в пораженных суставах. Недостаточная эффективность терапии послужила основанием для назначения преднизолона в дозе 10 мг/сут. На фоне комбинированной терапии отмечено улучшение состояния больного: продолжительность утренней ско-

ванности сократилась до 30 мин, уменьшилась интенсивность болевого синдрома в суставах, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника. Ребенок выписан из отделения в удовлетворительном состоянии.

В ноябре 2009 г. после эпизода острой респираторной инфекции манифестировал суставной синдром у мальчика Н.: боль и отечность в коленных, голеностопных, лучезапястных, пястно-фаланговых, межфаланговых суставах,

боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью более 1,5 ч. Он также был госпитализирован в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера. При обследовании зарегистрированы высокие значения иммунологических и других лабораторных параметров (см. табл. 1, 2). Ребенку поставлен диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, полиартрит». Назначен метотрексат в дозе 10 мг/м² в нед, сульфасалазин из расчета 20 мг/кг массы тела. На фоне комбинированной терапии отмечено улучшение состояния пациента: продолжительность утренней скованности сократилась до 30 мин, уменьшилась интенсивность болевого синдрома в суставах, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника. Пациент был выписан из отделения в удовлетворительном состоянии. Следует отметить, что клиническая картина ЮИА у Н. была менее яркая, чем у Е. Этот период заболевания был назван «дебют ЮИА».

В феврале 2010 г. ребенок Е., а в марте 2010 г. — мальчик Н. поступили в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера с обострением ЮИА. В табл. 2 представлены клинические и лабораторные показатели активности заболевания близнецов при поступлении на лечение. Признаки свидетельствовали о максимальной активности воспалительного процесса и тяжелом состоянии детей, несмотря на проводимое лечение.

Учитывая сохраняющийся активный полиартикулярный вариант ЮИА и неэффективность проводимой терапии, а также высокие показатели Т-клеточного иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов, было принято решение о назначении блокатора стимуляции Т лимфоцитов — препарата абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb, США).

15 апреля 2010 г. пациентам было проведено первое введение абатацепта в дозе 10 мг/кг массы тела на введение путем внутривенной инфузии в течение 30 мин в дни 1, 15 и 29-й, а далее — ежемесячно. При этом дети продолжали получать метотрексат в дозе 10 мг/м² поверхности тела в нед внутримышечно; сульфасалазин был отменен. Также была назначена фолиевая кислота в рекомендуемых для данного возраста дозах. Нежелательных явлений в ответ на введение абатацепта зарегистрировано не было. В дальнейшем пациенты поступали в отделение 1 раз в мес для выполнения инфузий абатацепта.

Анализ эффективности лечения абатацептом показал, что уже через 2 нед после 2-й инфузии значительно уменьшилась интенсивность боли в суставах. Через 6 нед купировалась утренняя скованность. Следует отметить, что у Н. эффект от лечения абатацептом наступил более быстро, чем у Е.

Через 24 нед лечения отмечена выраженная положительная динамика в состоянии обоих пациентов: полностью восстановился объем движений в шейном отделе позвоночника, движения в суставах стали безболезненными, купировались экссудативные явления во всех суставах. Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) как врачом, так и родителями пациентов. В клиническом анализе крови повысилась концентрация гемоглобина, нормализовалась скорость оседания эритроцитов. Иммунологические показатели стабилизировались. Анализ качества жизни показал, что к 24-й нед лече-

ния абатацептом повысилось качество жизни пациентов по опроснику SNAQ (см. табл. 2). По критериям АКР_{педи} к 6-й нед лечения удалось достичь 50%, а к 24-й — 90% улучшения в состоянии здоровья детей, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии. На фоне терапии абатацептом удалось отменить преднизолон у мальчика Е. Нежелательных явлений в процессе лечения зафиксировано не было. К настоящему моменту близнецы продолжают терапию абатацептом. Состояние детей удовлетворительное, жалоб нет.

Таким образом, с учетом высоких показателей Т-клеточного иммунитета назначение абатацепта позволило индуцировать клинико-лабораторную ремиссию у близнецов и обеспечить им удовлетворительное качество жизни. Следует также отметить, что абатацепт ребенку Н. был назначен на 4 мес раньше, чем Е., т.е. в ранние сроки заболевания, что в дальнейшем привело к более быстрой индукции ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи представляют очень большой интерес. Братья-близнецы заболели ЮИА с разницей в 1 год 5 мес, были резистентны к стандартной противоревматической терапии метотрексатом, сульфасалазином и преднизолоном (у мальчика Е.), но хорошо ответили на лечение блокатором стимуляции Т лимфоцитов — абатацептом. Высокий эффект абатацепта, который мы наблюдали, в клинической практике подтверждает результаты клинических исследований эффективности и безопасности препарата у пациентов с ЮИА. Одним из основных является рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности абатацепта, в которое были включены 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с различными вариантами ЮИА (олиго-, полиартрит, РФ- или РФ+, системный вариант без системных проявлений) [11]. Критериями включения в открытую фазу были неэффективность одного из иммунодепрессантов или генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), наличие не менее 2 суставов с активным артритом и 2 суставов с нарушением функции при скрининге, а также поражение не менее 5 суставов в анамнезе. Критериями исключения были наличие системных проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, плеврит, перикардит, синдром активации макрофагов), вакцинация в течение 3 мес до начала исследования, острая или хроническая бактериальная инфекция, частые острые или хронические бактериальные инфекции в анамнезе, необходимость в протезировании сустава во время исследования или протезирование более 5 суставов в анамнезе. Абатацепт вводили внутривенно из расчета 10 мг/кг массы тела, но не более 1000 мг, в течение 30 мин по схеме: 0, 2, 4-я нед, и далее каждые 4 нед. Первую фазу исследования завершили 170 (90%) из 190 пациентов. К окончанию открытой фазы исследования (через 4 мес) 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}30) было зарегистрировано у 123 (65%), 50% улучшение (АКР_{педи}50) — у 95 (50%), 70% (АКР_{педи}70) — у 54 (28%), 90% (АКР_{педи}90) — у 24 (13%) детей. Из 133 (70%) детей, ранее не лечившихся ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α, 30% и более улучшение по АКР_{педи} наблюдали у 101 (76%) больного и лишь у 22 (39%) из 57 детей, ранее получавших анти-ФНО-терапию. В двойную слепую плацебоконтролируемую фазу из 190 человек были включены 122 ребенка, у которых зарегистрировали АКР_{педи}30; из них 60 получали абатацепт, 62 — плацебо. Целью второй фазы иссле-

дования являлось сравнение интервала времени до развития обострения у больных, лечившихся абатацептом и плацебо. Через 6 мес наблюдения доля детей с обострением, получавших абатацепт, была статистически значимо меньше, чем доля детей, лечившихся плацебо (20 и 53% в конце двойного слепого периода, соответственно) [11]. Показатели активности болезни несколько снизились или были стабильными в группе детей, лечившихся абатацептом, и ухудшились у пациентов в группе плацебо. Через 6 мес терапии улучшение АКР_{педи}30 было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом, и у 69% человек, получавших плацебо. Согласно критериям АКР_{педи} 50, 70 и 90% улучшение было достигнуто у 77, 53 и 40% детей, лечившихся абатацептом. В группе детей, получавших плацебо, ответ на терапию был хуже в сравнении с аналогичным показателем на момент включения в двойную слепую фазу исследования [11]. Наряду с высокой эффективностью в проведенном исследовании отмечалась и хорошая переносимость препарата.

В исследовании N. Ruperto и соавт. показан благоприятный профиль безопасности абатацепта. На протяжении всего периода исследования инфекционных заболеваний, случаев развития аутоиммунных заболеваний, увеита или анафилактических реакций зафиксировано не было. У 8 (4,2%) пациентов в первой открытой фазе исследования наблюдали реакции на введение препарата, причем только у 1 ребенка эти реакции были умеренно выраженными, а у остальных — слабовыраженными. Ни у кого не отмечено серьезных инфузионных реакций. В подавляющем большинстве случаев острые реакции были однократными и при повторных инфузиях не возникали. Не наблюдали также и каких-либо существенных и/или длительных изменений в периферической крови, а также колебаний показателей функции печени и почек. Ни у одного пациента не обнаружено антинуклеарных антител, и/или антител к нативной двуспиральной ДНК, и/или соответствующих клинических симптомов. При длительном применении абатацепта в расширенной открытой фазе исследования у одного подростка в возрасте 12 лет развились признаки рассеянного склероза. В открытой фазе периода А зарегистрировали 1 случай острого лимфоцитарного лейкоза у пациента, исходно (до начала терапии) имевшего выраженную анемию.

Интересными и перспективными представляются отдельные наблюдения и серии наблюдений [15, 16] эффективности абатацепта в лечении тяжелого, рефрактерного к применению ингибиторов ФНО α увеита у больных ЮИА. Теоретическим обоснованием этого феномена является сообщение о биологических моделях животных, на которых доказана способность CTLA4-1g к подавлению активности экспериментального увеита [17, 18]. Впрочем, поражение глаз у пациентов с ЮИА по-прежнему представляет собой *terra incognita* в педиатрической ревматологии. Это наглядно проявилось в эру ГИБП, в т.ч. на примере парадоксальных эффектов ингибиторов ФНО [19, 20], применение которых у детей с ЮИА способно как подавить активность рефрактерного увеита, так и вызвать его обострение и даже развитие *de novo*.

В Научном центре здоровья детей (Москва) было проведено исследование эффективности и безопасности абатацепта в российской популяции детей. В исследовании участвовали 15 пациентов в возрасте 13 (11; 14,5) лет; средняя длительность болезни составила 4 (3; 5) года. Эффективность терапии оценивали по АКР_{педи}. Через 4 мес улучшение по АКР_{педи}30/50 было достигнуто у 60/30%; через 6 мес по критериям 30/50/70 — у 80/40/40%, соответственно; через 12 мес по критерию АКР70 — у 80% пациентов. Статус неактивной болезни через 6 и 12 мес зарегистрирован у 6/15 (30%) и 10/15 (60%) больных, соответственно, ремиссия — у 10/15 (60%) детей через 12 мес лечения. Нежелательные явления развились у 6/15 (40%) пациентов и характеризовались легкой степенью тяжести [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье показана высокая эффективность блокатора костимуляции Т лимфоцитов абатацепта у братьев-близнецов с полиартикулярным серонегативным ювенильным идиопатическим артритом. Абатацепт индуцировал клинико-лабораторную ремиссию болезни и обеспечил повышение качества жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology, 5th Edn. J. Cassidy, R. Petty (eds). Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005. 541 с.
2. Кельцев В.А. Клиническая артрология. Рук-во для врачей, преподавателей, науч. сотр. Самара. 2010. 616 с.
3. Woo R., Southwood T.R., Prieur A.M. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (8): 1849–1857.
4. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369: 767–778.
5. Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов. *ПМЖ.* 2009; 17 (3): 2–7.
6. 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.
7. Linsley P.S., Brady W., Urnes M., Genant H.K. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J. Exp. Med.* 1991; 174 (3): 561–569.
8. 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.
9. Moreland L.W., Alten R., Bosch F., Vissor K. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, doubleblind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1470–1479.
10. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M., Korpela M. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1907–1915.
11. Kremer J.M., Dougados M., Emery P., Kuper H., Vermeer M. 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.
12. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W., Buch M.H. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 865–876.
13. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M., Scott D. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1114–1123.

14. Schiff M.H., Pritchard C., Huffstutter J.E., Buch M.N. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (11): 1708–1714.

15. Schiff M., Keiserman M., Codding C., Buch M.N. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1096–1103.

16. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W., Zhou L., Abraham R. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 953–963.

17. Genant H.K., Peterfy C.G., Westhovens R., Dougados M. Abatacept inhibits structural damage progression in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1084–1089.

18. Weinblatt M., Combe B., Covucci A., Hernan M.N. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2807–2816.

19. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A., Becker J.C., Genant H.K., Kelly C. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 228–234.

20. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.D., Moreland L. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (12): 1870–1877.

21. Emery R., Durez P., Dougados M., Westake P., Smolen J.S. Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA [OP-0130]. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 89.

22. Westhovens R., Kremer J., Moreland L., Robles M. Durable impact on disease activity and consistent safety through 5 years in abatacept-treated RA patients background methotrexate [FR10171]. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 341.

23. Weisman M.H., Durez P., Hallegua D., Buch D.P. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2162–2166.

24. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Результаты открытого клинического исследования IV фазы по изучению эффективности и безопасности абатацепта у детей и подростков с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений в России. *Вопр. совр. педиатрии.* 2013; 4: 64–72.

25. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Пряничникова Н.С., Горюнов С.А., Лагода Н.В. Эффективность и безопасность абатацепта в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. *Вопр. совр. педиатрии.* 2012; 11 (6): 103–110.

Из истории медицины



История зубной щетки: от древности до наших дней

Человечество давно начало заботиться о гигиене полости рта. Проведя экспертизу останков зубов, возраст которых более 1,8 млн лет, археологи установили, что мелкие изогнутые ямки на них не что иное, как результат воздействия первобытной щетки. Правда, представляла она всего лишь пучок травы, которым древние люди терли зубы. Со временем зубочистки стали не просто предметом гигиены, но и показателем статуса своего владельца — в Древней Индии, Китае, Японии их изготавливали из золота и бронзы.

Самым древним образцом зубной щетки можно назвать деревянную палочку, размочаленную с одного конца и заостренную с другого. Острый конец использовали для удаления волокон пищи, другой разжевывали зубами, при этом грубые древесные волокна удаляли с зубов налет. Делали такие «щетки» из специальных пород дерева, содержащих эфирные масла и известных своими дезинфицирующими свойствами.

Для того чтобы появился более или менее похожий на современную зубную щетку инструмент, потребовались века. Только в 1498 г. в Китае придумали прикрепить к ручке из бамбука небольшое количество щетинок сибирского вепря. Использовалась эта щетка «всухую», т.е. без зубной пасты или очищающего порошка. Щетинки выбирали самые твердые и прочные — с хребта вепря. Крепили щетинистую головку не параллельно ручке, как мы привыкли, а перпендикулярно, чтобы было удобнее чистить.

Постепенно азиатскую «новинку» начали «экспортировать» и в другие страны мира, дошла мода на чистку зубов и до России. Уже при Иване Грозном бородач бояре в конце бурного пира пользовались «зубной метлой» — деревянной палочкой с пучком щетины.

При Петре I щетку царским указом велено было заменить тряпочкой и щепотью толченого мела. В деревнях же

по-прежнему зубы натирали березовым углем, который отлично отбеливал зубы.

В Европе зубная щетка только к середине XVII века стала завоевывать позиции, чему способствовало появление книги «Дантист-хирург, или Трактат о зубах» французского дантиста Пьера Фошара. Автор раскритиковал бытовавшее тогда мнение, что причиной зубных болезней являются какие-то загадочные «зубные черви». Он выделил 102 разновидности зубных болезней, а также разработал более гуманный метод удаления зубов. Доктор прославился еще и тем, что он избрал вставные и штифтовые зубы, колпачки для зубов с покрытием фарфоровой эмалью, начал использовать примитивные брекет-системы. Фошар утверждал, что зубы нужно чистить обязательно, причем ежедневно, но рекомендации ограничивались наставлением протирать зубы и десны натуральной морской губкой.

Доказательство того, что для зубной щетины нужен революционно новый материал, человечество получило в конце XIX века, когда выдающийся французский микробиолог Луи Пастер выдвинул гипотезу о том, что причиной многих зубных болезней являются микробы и вирусы. В 1937 г. специалистами американской химической компании «DuPont» был изобретен нейлон — синтетический материал, появление которого знаменовало начало новой эры в развитии зубных щеток.