Л.А. Балыкова[1], Н.В. Щёкина[2], А.В. Краснопольская[1], Т.И. Корнилова[2], Н.А. Оськина[1]

[1] Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация
[2] Мордовская детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск, Российская Федерация

Опыт использования абатацепта у пациента с серопозитивным полиартритом из группы риска по туберкулезной инфекции

Контактная информация:
Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Адрес: 430032, Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15, **тел.:** (8342) 35-30-02, **e-mail:** larisabalykova@yandex.ru
Статья поступила: 04.12.2013 г., **принята к печати:** 23.12.2013 г.

В статье дан краткий обзор современных представлений о месте абатацепта в лечении ювенильного идиопатического артрита с акцентом на высокий профиль его безопасности в отношении серьезных и оппортунистических инфекций, в т.ч. туберкулеза, и возможность использования при неэффективности (непереносимости) ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии. Представлен клинический пример использования абатацепта у мальчика с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, имеющего факторы неблагоприятного прогноза, серьезную сопутствующую патологию и латентную туберкулезную инфекцию.
Ключевые слова: *абатацепт, ювенильный идиопатический артрит, серопозитивный полиартрит, туберкулез.*
(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 130–135)

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — наиболее частого хронического воспалительного заболевания суставов в детском возрасте — представляет собой одну из сложнейших задач ревматологии и педиатрии и на современном этапе развития науки включает, наряду с использованием стероидных, нестероидных противовоспалительных и традиционных базисных средств (метотрексата и лефлуномида), назначение части детей генно-инженерных биологических препаратов [1, 2]. Последние, как правило, показаны пациентам с тяжелыми полиартикулярными вариантами ЮИА и/или факторами неблагоприятного прогноза. Одной из относительно новых терапевтических стратегий «биологического» лечения ЮИА наряду с блокадой отдельных провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6 является возможность подавления источника их продукции — активированных Т клеток [3].

Препаратом с таким уникальным механизмом действия является абатацепт. Он представляет собой растворимый рекомбинантный полностью человеческий белок, состоящий из внеклеточного домена цитотоксического Т-лимфоцитассоциированного антигена 4

L.A. Balykova[1], N.V. Shchekina[2], A.V. Krasnopol'skaya[1], T.I. Kornilova[2], N.A. Os'kina[1]

[1] Medical Institute of Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russian Federation
[2] Mordivian Pediatric Republican Clinical Hospital № 2, Saransk, Russian Federation

Experience of Abatacept Treatment in a Patient with Seropositive Polyarthritis from Risk Group of Tuberculosis Infection

A short review on modern views on abatacept usage in treatment of juvenile idiopathic arthritis is shown in this article with highlighting of the high safety of this drug in accordance with severe opportunistic infections, including tuberculosis. The authors also discuss possibility of its usage in cases of inefficiency (intolerability) of tumor necrosis factor alpha in combination with methotrexate or as monotherapy. A history case of abatacept treatment of polyarticular type of juvenile idiopathic arthritis with risk factors of unfavorable outcome, severe associated disease and latent tuberculosis infection is demonstrated.
Key words: *abatacept, juvenile idiopathic polyarthritis, tuberculosis.*
(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 130–135)

(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA4) и модифицированного Fc фрагмента IgG. CTLA4 конкурентно связывается с лигандами CD80 или CD86, расположенными на антигенпрезентирующих клетках, и лишает их способности к взаимодействию с CD28 Т лимфоцитами. Тем самым абатацепт ингибирует дополнительный костимулирующий сигнал, необходимый для процесса активации Т клеток [4], и благодаря этому снижает интенсивность секреции провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая клетки иммунной системы [5].

Абатацепт успешно применяют у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, рефрактерным к базисным средствам, в качестве альтернативы ингибиторам ФНО α при их неэффективности или непереносимости. Препарат может использоваться как в комбинации с метотрексатом, так и в качестве монотерапии, позволяя при этом достичь существенного клинического улучшения, уменьшить выраженность явлений костно-хрящевой деструкции и улучшить качество жизни пациентов с ревматоидным артритом [6, 7]. Хотя, по данным метаанализов, все генно-инженерные биологические препараты обладают сходной эффективностью и токсичностью [8], в большинстве исследований применение абатацепта (в отличие от ингибиторов ФНО) не связывают с серьезным риском малигнизации и развития опасных инфекций, в т. ч. туберкулеза [9–11].

Абатацепт был одобрен FDA для лечения ЮИА с шестилетнего возраста в 2008 г. по результатам рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного под руководством N. Rupperto [12]. В исследовании показана высокая эффективность (82% ответов на 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов к 6-му мес двойной слепой фазы) и хорошую переносимость абатацепта. Данные пятилетнего постмаркетингового наблюдения за 90 детьми, длительно (до 10 лет) лечившимися абатацептом, были опубликованные педиатрическим комитетом FDA в 2009 г., также показали высокий профиль безопасности препарата. Установлено развитие только шести серьезных нежелательных реакций (4 — у пациентов с ЮИА и 2 — у больных, леченых по другим показаниям), в т. ч. одного случая рассеянного склероза и одного случая лимфомы у пациента с васкулитом, предварительно лечившегося многими генно-инженерными биологическими препаратами и иммунодепрессантами [13].

В открытом клиническом исследовании IV фазы по изучению эффективности и безопасности абатацепта у детей и подростков с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений в России приняли участие 15 пациентов [14]. Его результаты были аналогичны европейскому опыту использования препарата: к концу 4-го мес 30% улучшение по критериям $АКР_{педи}$ зарегистрировано у 60% больных, 50% — у 30, а через 6 мес улучшение по $АКР_{педи}$30/50/70 отмечено у 80, 40 и 40% детей, соответственно. Все нежелательные явления были легкими, обратимыми и не ограничивали курса лечения абатацептом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мы располагаем достаточно скромным опытом использования абатацепта — у 8 пациентов, но историю болезни последнего мальчика считаем достаточно показательной и хотели бы привести более подробно.

Пациент С., возраст 11 лет, находится под наблюдением детского ревматолога с диагнозом по МКБ-10 «Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный, активная фаза, активность 2–3 ст., рентгенологическая стадия 1–2, НФС 3–2 ст.». Сопутствующий диагноз: «Тубинфицирован. Хронический гастродуоденит, обострение. Гепатит смешанного генеза (реактивный, токсический). Дискинезия желчевыводящих путей. Панкреатит смешанного генеза по типу гиперферментемии».

Ребенок от II беременности, вторых срочных самопроизвольных родов. Вес при рождении составил 3250 г, рост — 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. В дальнейшем физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний родители отмечают острые респираторные инфекции. Профилактические прививки проведены по Национальному календарю. Реакция Манту до 6 лет отрицательная, в 7 лет проба с 2ТЕ — гиперемия 17 мм; рентгенологическое исследование легких — без патологии. Диагностирован вираж туберкулиновых проб. В течение 2009–2012 гг. наблюдался фтизиатром с диагнозом «Тубинфицирован». Гепатитом не болел. Наследственность по ревматическим заболеванием не отягощена. Отец оперирован по поводу кавернозного туберкулеза в апреле 2012 г.

Анамнез. Мальчик болен с лета 2012 г., когда появились жалобы на боли в мелких суставах стоп, подъемы температуры до субфебрильных значений, слабость, бледность кожных покровов, боли в эпигастрии. В декабре 2012 г., в связи с нарастанием жалоб ребенок лечился в Центральной районной больнице с диагнозом «Вегето-сосудистая дистония, артралгии, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит». В клиническом анализе крови обнаружена анемия легкой степени. После курса седативной, вегетотропной, ферментной и желчегонной терапии существенной динамики в состоянии не наблюдалось.

Постепенно усиливались тугоподвижность и болезненность в коленных, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп, слабость в мышцах нижних и верхних конечностей. Самостоятельно принимал нимесулид в течение длительного времени. С апреля 2013 г. появились утренняя скованность и ограничение подвижности в лучезапястных, локтевых, коленных суставах, беспокоили выраженные затруднения при шнуровке ботинок, надевании носков, футболки, расчесывании и мытье под душем. Кроме того, ребенок жаловался на боли в эпигастрии и правом подреберье, изжогу, отрыжку. Вновь госпитализирован в Центральную районную больницу. В анализах крови выявлены: лейкоцитоз до $10{,}4\times10^9$/л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 32–54 мм/ч, сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора. Проведено 2 курса лечения цефалоспориновыми антибиотиками, 10 внутримышечных инъекций Диклофенака натрия. С подозрением на ювенильный артрит мальчика направили на консультацию к детскому ревматологу. Осмотрен в консультативной поликлинике Детской республиканской клинической больницы, предложена госпитализация.

Объективный статус. При поступлении в Детскую республиканскую клиническую больницу состояние ребенка расценено как тяжелое за счет симптомов

Рис. 1. Выраженное нарушение функции лучезапястных (А, Б), тазобедренных и коленных суставов (В), а также мелких суставов кистей рук (Г) у пациента С. до лечения абатацептом

интоксикации, полиартикулярного суставного синдрома по типу «сухого синовиита», лимфаденопатии, высоких лабораторных показателей активности. Обращала на себя внимание выраженная бледность и сухость кожных покровов, тени под глазами, лимфаденопатия (преимущественно околоушной и подмышечной области), мышечная слабость (главным образом в мышцах конечностей), амиотрофия мышц предплечья, умеренная гепатомегалия и болезненность при пальпации в правом подреберье и в проекции поджелудочной железы, а также болезненность и ограничение подвижности в коленных, локтевых, лучезапястных суставах, проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, межплюсневых суставах и суставах пальцев стоп, ограничение объема движений в тазобедренных, височно-нижнечелюстных суставах и грудном отделе позвоночника. Длительность утренней скованности достигала 3 ч (рис. 1).

В анализах крови обнаружены значительные воспалительные сдвиги: повышение СОЭ до 42–52 мм/ч, увеличение сывороточного уровня СРБ до 6,1–12,2 мг/л (N до 6) и ревматоидного фактора до 45–51 Ед/мл (N до 14), анемия хронического воспаления (число эритроцитов — $3{,}6–3{,}9\times10^{12}$/л, гемоглобин — 93–99 г/л), тромбоцитоз до $286–316\times10^{9}$/л. Зафиксировано повышение активности печеночных ферментов: АЛТ — до 66,0–76,5 Е/л (N 15–60), АСТ — до 48,0–54,0 Ед/л (N до 50). Также была повышена активность ЛДГ до 485–520 Е/л (N 225–450) и КФК до 488–1078 Ед/л (N 24–170). По данным рентгенологического исследования кистей определили изменение костной структуры костей запястий и проксимальных эпифизов пястных костей за счет остеопороза, признаки кистовидной перестройки III–IV пястных костей правой и II–III кости левой кисти.

В ходе комплексного лабораторно-инструментального обследования были исключены гемобластоз, текущие инфекции, туберкулез, вирусные гепатиты, диффузные поражения соединительной ткани (системная красная волчанка и дерматомиозит), воспалительные заболевания кишечника. Ввиду высокой активности заболевания после курса дезинтоксикационной и симптоматической терапии назначено лечение метотрексатом в дозе 18 мг/м^2 в нед с фолиевой кислотой, учитывая ассоциацию артрита с вирусной инфекцией (наличие антител классов M и G к вирусу Эпштейна–Барр и микоплазме) проводилась инфузия внутривенного человеческого иммуноглобулина.

На фоне данной терапии в течение 1 мес отмечена некоторая стабилизация суставного синдрома, уменьшение мышечной слабости и выраженности лимфаденопатии, однако сохранялось повышение активности печеночных ферментов (АЛТ до 3,5, АСТ до 3,5 норм при практически нормальных значениях билирубина), а также повышение активности КФК до 8,5 и ЛДГ до 2, амилазы крови до 4 и диастазы мочи до 6 норм (табл. 1).

Принимая во внимание нормальные показатели электромиографии, отрицательные тесты на вирусные гепатиты, имеющиеся нарушения структуры печени, поджелудочной железы, признаки дискинезии желчевыводящих путей (по данным УЗИ) и эндоскопические признаки гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, состояние расценено как «Хронический гастродуоденит, хеликобактерассоциированное обострение. Токсический гепатит. Токсический панкреатит».

Введение метотрексата было приостановлено, проведена симптоматическая терапия (глюкозо-солевые растворы, ингибитор фибринолиза апротинин, октреотид, гепатопротекторы натриевая соль глицирризиновой кислоты с фосфолипидами, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, амоксициллин, эзомепразол и др.) с некоторой положительной динамикой, однако при попытке продолжить введение метотрексата вновь отмечено повышение активности трансаминаз выше 3 норм, вследствие чего продолжение иммуносупрессивной терапии не представлялось возможным, равно как и замена базисного препарата (по экономическим соображениям).

Таблица 1. Динамика активности ферментов плазмы крови у пациента С.

Фермент	Исходно	Метотрексат, нед введения			Симптоматическая терапия	Абатацепт, нед введения						
		2	3	4		0	2	4	8	12	16	20
АЛТ, Ед/л	**76,8**	28,2	**66,1**	**156,32**	**45,2**	**81,6**	**36,6**	**40,6**	**48,1**	**39,7**	32,6	30,6
АСТ, Ед/л	**54,0**	**95,8**	**89,5**	**132,5**	**94,2**	**115,8**	**120,4**	**120,3**	**87,5**	**85,9**	**66,3**	50,3
ЛДГ, Ед/л	**520,0**	**720,0**	**685,0**	**963,8**	**1052**	**1083,6**	**649,0**	**480,0**	335,1	358,2	278,5	335,1
КФК, Ед/л	**1078,0**	**950,0**	**1078,9**	**1462,0**	**1506,3**	**1236,2**	**705,7**	**488,5**	**390,0**	**467,4**	**524,6**	**305**
Амилаза, Ед/л	**127,0**	**462,0**	**451,0**	**322,0**	**250,0**	**224,8**	**215,7**	**280,6**	**258,7**	**157,7**	**140,2**	**102,6**

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, значение которых превышает нормальное.

Таблица 2. Динамика показателей активности болезни больного С. на фоне лечения абатацептом

Показатель	Длительность лечения абатацептом, нед							Референсный интервал
	Исходно	2	4	8	12	16	20	
Длительность утренней скованности, мин	180	180	120	120	60	30	15	-
Число суставов с активным артритом, абс.	27	27	24	14	12	2	2	-
Оценка качества жизни (по CHAQ), баллы	2,3	1,9	1,8	1,3	0,9	0,4	0	0
Гемоглобин, г/л	99	105	114	114	121	129	127	120–140
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	9,3	9,0	7,4	6,5	4,4	5,3	4,2	4–8
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	316	315	320	277	224	290	263	220–280
СОЭ, мм/ч	42	34	44	15	7	7	4	2–10
СРБ, мг/л	6,1	5,5	4,3	2,7	0,7	0,2	0,1	0–6
Ревматоидный фактор, Ед/л	51,6	47,8	25,2	20,3	19,1	14,2	5,0	0–14

Ввиду высокой активности заболевания, невозможности продолжения базисной терапии и наличия факторов неблагоприятного прогноза (серопозитивный вариант артрита, поражение тазобедренных суставов) консилиумом специалистов принято решение о подключении генно-инженерных биологических препаратов. Выбор стоял между ингибиторами ФНО α (этанерцептом) и абатацептом. В пользу абатацепта свидетельствовала возможность его использования в качестве монотерапии, достаточная безопасность в отношении развития токсических реакций со стороны печени и поджелудочной железы, а также безопасность в отношении туберкулезной инфекции [15, 16]. Последнее обстоятельство стало решающим, поскольку мальчик тубинфицирован и проживает в эндемичном районе (в непосредственной близости от исправительной колонии); более того, отец ребенка год назад был оперирован по поводу кавернозного туберкулеза, а сосед страдает открытой формой заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

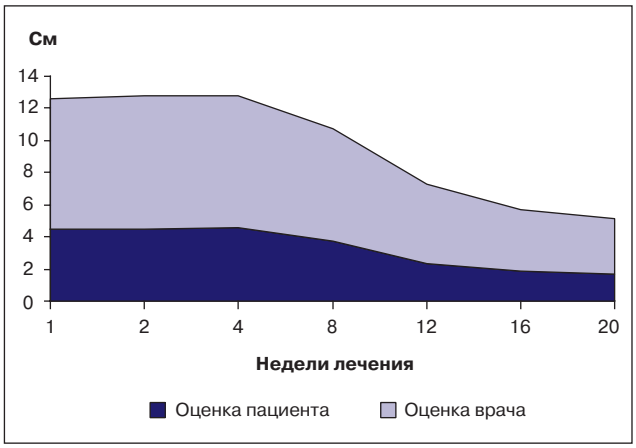
В последнем метаанализе, включавшем данные 85 исследований, показано, что частота развития туберкулеза на фоне приема генно-инженерных биологических препаратов варьирует в широких пределах (0,01–2,6 на 100 пациенто-лет) и максимальна у пациентов, получавших инфликсимаб [17]. Действительно, ФНО α играет ключевую роль в ответной реакции организма на туберкулезную инфекцию (особенно в формировании гранулемы), и повышенный риск туберкулеза у пациентов, получающих анти-ФНО-препараты, особенно инфликсимаб (и лишенных способности к локализации процесса), хорошо известен [18, 19]. Для абатацепта частота развития туберкулеза составляет 0,07–0,18, что вполне объяснимо с учетом особенностей механизма его действия. Кроме того, в классическом эксперименте доказано, что абатацепт не ослабляет противотуберкулезный иммунитет при хронической инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis* [20]. После предварительного обследования (компьютерная томография легких без патологии, Диаскинтест отрицательный) ребенку назначен абатацепт в дозе 10 мг/кг внутривенно капельно по схеме 0–2–4-я нед и далее каждые 4 нед. Информированное согласие родителей получено.

Улучшение состояния наступило после 3-й инфузии препарата в виде уменьшения выраженности болевого синдрома, утренней скованности и некоторого нарастания объема движений в межфаланговых и лучезапястных суставах (табл. 2). После 4-й инфузии зарегистрировано уменьшение болезненности и увеличение подвижности в височно-нижнечелюстных, локтевых суставах и грудном отделе позвоночника. После 5-й инфузии существенно уменьшилась болезненность и увеличился объем движений в коленных, тазобедренных и голеностопных суставах. После 6-й инфузии восстановилась подвижность и исчезла болезненность в мелких суставах стоп.

После 4-й инфузии абатацепта у мальчика значительно снизились лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ, сывороточный уровень СРБ) и отмечено 30% улучшение по критериям АКР$_{педи}$. После 5-й инъекции зафиксировано 50% улучшение по АКР$_{педи}$ с достаточно существенным улучшением самочувствия и общего состояния по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (рис. 2), а также функциональной способности по опроснику CHAQ. Заметно улучшилось качество жизни и эмоциональное состояние ребенка.

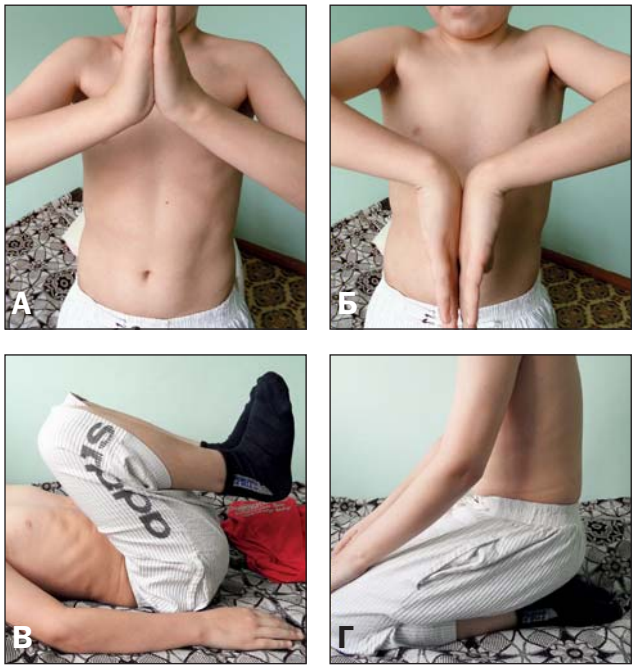
К настоящему времени проведено 7 инфузий абатацепта, без осложнений. На фоне лечения полностью нормализовались размеры печени, лимфатических узлов,

Рис. 2. Динамика оценки активности болезни врачом и общего состояния пациентом по визуальной аналоговой шкале в ходе лечения абатацептом



восстановилась эхоструктура печени и поджелудочной железы по данным УЗИ, нормализовалась активность печеночных ферментов. Констатировано 90% улучшение по $АКР_{педи}$ (см. рис. 2). Сохраняются лишь повышенная активность амилазы и КФК плазмы крови, а также небольшое ограничение движений в лучезапястных суставах (см. табл. 1, рис. 3).

Рис. 3. Восстановление функции лучезапястных (А, Б), тазобедренных и коленных суставов (В, Г) у пациента С. на фоне лечения абатацептом



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный пример наглядно демонстрирует возможности использования абатацепта у мальчика с полиартикулярным вариантом ЮИА, имеющего факторы неблагоприятного прогноза (положительный ревматоидный фактор, поражение тазобедренного сустава) и серьезную сопутствующую патологию в виде симптомов хронического гастродуоденита, хронического панкреатита и реактивного гепатита, которые были потенцированы токсическими эффектами метотрексата и потребовали его отмены. Однако основным фактором, определившим выбор абатацепта как средства биологической терапии, стала возможность его использования в условиях высокой вероятности реактивации латентной туберкулезной инфекции (проживание ребенка в непосредственной близости от исправительной колонии и тесный контакт с больными туберкулезом).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. 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: 1355–1356.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 1: 37–56.
3. Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthriti. *New Engl. J. Med*. 2001; 344: 907–916.
4. Hervey P.S., Keam S.J. Abatacept. *BioDrugs*. 2006; 20 (1): 53–61.
5. Davies P., 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.
6. Kremer J.M., Dougados M., Emery P., Durez P., Sibilia J., Shergy W. et al. 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 (8): 2263–2271.
7. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (3): 437–449.
8. Salliot C., Finckh A., Katchamart W., Lu Y., Sun Y., Bombardier C., Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 266–271.
9. Schoels M., Aletaha D., Smolen J.S., Wong J.B. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumor necrosis factor α inhibotor failure in rheumatoid arthritis: systemic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann. Rheum. Dis. 2012.
10. Ruderman E.M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology*. 2012; 51: 37–43.
11. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68: 25–32.
12. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., Paz E., Rubio-Perez N., Silva C.A. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, doubleblind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008; 372 (9636): 383–391.
13. Durmoqicz E.L. Pediatric focused safety review. FDA [online]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/ucm193143.pdf. Accessed 2010 Dec 21.
14. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Тайбулатов К.И. 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; 12 (4): 64–72.
15. Khraishi M., Russell A., Olszynski W.P. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: A review. *Clin. Ther.* 2010; 32: 1855–1870.
16. Weinblatt M.E., Moreland L.W., Westhovens R. et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J. Rheumatol*. 2013; 40: 787–797.
17. Tran T.N., Caspard H., Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis — a systematic evaluation of the literature. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2013; 5: 21–32.
18. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J. et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995; 2: 561–572.
19. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., Lunt M., Galloway J., Ustianowski A. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69: 522–528.
20. Bigbee C.L., Gonchoroff D.G., Vratsanos G. et al. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 2557–2565.