

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1,2}, А.Н. Фетисова¹, О.А. Клочкова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Опыт применения абатацепта у больной серопозитивным вариантом идиопатического ювенильного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 20.03.2012 г., принята к печати: 12.04.2012 г.

В статье представлено клиническое наблюдение агрессивного течения серопозитивного варианта ювенильного идиопатического артрита, рефрактерного к терапии метотрексатом и циклоспорином, у девочки-подростка. Ребенку проводилось лечение блокатором ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацептом. Через 24 нед у пациентки была зарегистрирована стадия неактивной болезни, значительно снизились сывороточные концентрации ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду, полностью восстановился объем движений в пораженных суставах, повысилось качество жизни до уровня здоровых сверстников.

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

Серопозитивный полиартрит — один из вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), развивающийся у девочек в возрасте старше 10 лет и характеризующийся формированием симметричного полиартрита с преимущественным поражением суставов кистей и стоп. В сыворотке крови у этих больных выявляется ревматоидный фактор (РФ), который представляет собой антитела к аутоантителам и является одним из предикторов быстрого развития анатомической деструкции у взрослых больных ревматоидным артритом и детей с ЮИА. Как правило, у детей с РФ-позитивным полиартритом так же, как и у взрослых больных, выявляется носительство HLA-DR4.

Ювенильный идиопатический артрит — иммуноагрессивный процесс, контроль над которым достигается только при проведении патогенетической терапии

[1, 2]. Контроль над течением заболевания подразумевает подавление системных проявлений, активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [1, 2].

Иммуносупрессивная терапия занимает ведущее место в лечении ЮИА. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления болезни и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также от переносимости терапии зависит прогноз развития болезни

Т.М. Bzarova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}, A.N. Fetisova¹, O.A. Klotchkova¹

¹ Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Experience of Abatacept treatment in a patient with antibody-positive idiopathic juvenile arthritis

The article represents a clinical case of severe Methotrexate- and Cyclosporine-resistant antibody-positive idiopathic juvenile arthritis in a teenage-girl. Treatment with T-cells costimulation inhibitor Abatacept was performed. In 24 weeks after treatment start inactive stage of disease was established: rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibodies serum concentrations were significantly lower, range of motion in the involved joints was completely restored, life quality increased to the level of the same age healthy adolescents.

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

и жизни пациента. До настоящего времени одним из основных препаратов, применяемых в лечении больных ЮИА, остается метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствуют современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [3]. Однако у половины больных метотрексат недостаточно эффективно контролирует клинические проявления ЮИА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, у ряда пациентов развиваются побочные реакции, ограничивающие возможность применения метотрексата в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [2, 3].

Последним достижением терапии ревматоидного артрита у взрослых и детей с ЮИА стало применение генно-инженерных биологических препаратов [3, 4].

По современным представлениям, одну из ключевых ролей в патогенезе ЮИА играют Т клетки [5]. По данным исследований последних лет, установлено, что для оптимальной активации Т лимфоцитов требуется, как минимум, 2 сигнала. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующимся на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), другой — за счет взаимодействия так называемых ко-стимулирующих молекул на Т клетках и соответствующих лигандов на АПК. Ключевой «ко-стимуляторный» сигнал обеспечивается за счет взаимодействия CD28 на Т лимфоцитах и CD80/CD86 на АПК. При этом, если CD28 постоянно экспрессируется на наивных CD4+ и CD8+ Т клетках, то CD80 и CD86 — только после стимуляции антиген-презентирующих клеток [5]. При наличии обоих сигналов Т лимфоциты подвергаются пролиферации и синтезируют цитокины, которые, в свою очередь, активируют другие клетки иммунной системы, и прежде всего макрофаги. В отсутствие «ко-стимуляторного» сигнала Т лимфоциты теряют способность эффективно «отвечать» на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [5].

Наиболее мощным физиологическим ингибитором взаимодействия CD28–CD80/CD86 является CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) — рецептор для CD80/CD86, который экспрессируется после активации АПК и взаимодействует с этими лигандами с более высокой avidностью (примерно в 500–2500 раз выше), чем CD28. Эта молекула рассматривается как негативный регуляторный рецептор, который ограничивает неконтролируемую активацию Т клеток в процессе иммунного ответа [5].

Учитывая весомую роль Т лимфоцитов в развитии ЮИА, одним из перспективных направлений лечения этого заболевания является блокирование ко-стимуляции Т лимфоцитов препаратом 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 антителозависимой и комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [6–15]. Как и нативный CTLA4, этот белок связывается с более высокой avidностью с CD80/CD86, чем с CD28, и блокирует

активацию Т лимфоцитов [16–25]. За счет угнетения активации и пролиферации Т лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лимфоциты и другие лейкоциты.

Эффективность абатацепта была продемонстрирована в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и у детей с ЮИА [19–25]. Представляет интерес исследование AIM по оценке эффективности абатацепта у пациентов с ревматоидным артритом, рефрактерным к терапии метотрексатом [17]. По дизайну это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительностью один год. В исследование было включено 652 пациента с активным ревматоидным артритом, ранее не получавших биологические агенты, которые были рандомизированы на 2 группы: больные первой группы получали абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела в сочетании с метотрексатом ($n = 433$), пациенты второй группы — плацебо в сочетании с метотрексатом ($n = 219$). Продолжительность болезни у больных первой группы составила 8,5 лет, у больных второй группы — 8,9 года. Через год терапии 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было зарегистрировано у 73% пациентов, лечившихся абатацептом, и у 40% больных, получавших плацебо ($p < 0,001$), 50% улучшение — у 48 и 18% ($p < 0,001$), 70% улучшение — у 29 и 6% больных ($p < 0,001$), соответственно. В этом исследовании было показано, что абатацепт также замедляет процесс костно-хрящевой деструкции, о чем свидетельствует тот факт, что у 50% больных, лечившихся абатацептом, было зарегистрировано улучшение по данным модифицированного теста Шарпа в сравнении с аналогичным показателем у пациентов, получавших плацебо ($p = 0,029$) [17].

Эффективность абатацепта у детей была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 190 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ювенильного идиопатического артрита (олигоартрит, полиартрит РФ- и РФ+, системный вариант без системных проявлений) [25]. Критериями включения в открытую фазу были неэффективность одного из иммунодепрессантов или биологического агента, 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. Абатацепт вводился внутривенно из расчета 10 мг/кг массы тела, но не более 1000 мг, в течение 30 мин по схеме: 0-я, 2-я, 4-я нед и далее каждые 4 нед. Первую фазу исследования завершили 170 (90%) из 190 пациентов. К окончанию открытой фазы (через 4 мес) 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР педи) было зарегистрировано у 123 (65%) пациентов, 50% — у 95 (50%) детей, 70% — у 54 (28%), 90% улучшение — у 24 (13%) больных [25]. Из 133 (70%) детей, ранее не лечившихся ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), 30% улучшение и более по критериям АКР педи наблюдалось у 101 (76%) ребенка и лишь у 22 (39%) из 57 детей, ранее получавших ингибиторы анти-ФНО α . В двойную слепую плацебоконтролируемую

фазу из 190 детей было включено 122 ребенка, у которых наблюдалось 30% улучшение по критериям АКР педи; из них 60 детей получали абатацепт и 62 ребенка — плацебо. Целью второй фазы являлось определение времени развития обострения болезни у пациентов, лечившихся абатацептом и плацебо. Через 6 мес наблюдения доля детей с обострением заболевания, получавших абатацепт, была достоверно меньше, чем доля детей, лечившихся плацебо (20 и 53% в конце двойного слепого периода, соответственно) [25]. Показатели активности болезни несколько снизились или были стабильными в группе детей, лечившихся абатацептом, и ухудшились у пациентов в группе плацебо. Через 6 мес терапии 30% улучшение по критериям АКР педи было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом и у 69% детей, получавших плацебо. Согласно критериям АКР педи, 50, 70 и 90% улучшение было зарегистрировано 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 [25]. Наряду с высокой эффективностью в проведенном исследовании отмечалась и хорошая переносимость препарата.

Все вышеизложенное послужило основанием для применения абатацепта у больных ювенильным артритом в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. В данном сообщении нами представлен клинический пример наблюдения за пациенткой с серопозитивным полиартритом, лечившейся абатацептом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная Л., возраст 15 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с августа 2011 г.

Девочка заболела в мае 2009 г., в возрасте 13 лет, когда без видимых провоцирующих факторов у нее появились утренняя скованность до 40 мин, боль в коленных суставах, нарушение походки. Родители ребенка обратились в детскую поликлинику по месту жительства, где педиатром был выставлен диагноз «Реактивный артрит»; девочка госпитализирована в стационар по месту жительства. При обследовании были выявлены высокие сывороточные концентрации ревматоидного фактора — 624 МЕ/л (норма < 20 МЕ/л) и С-реактивного белка (СРБ) — 8,4 мг/мл (норма < 1,0 мг/мл); ускорение СОЭ до 40 мм/ч. Девочке выставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит серопозитивный вариант» и начата терапия метотрексатом в дозе 10 мг/м² поверхности тела в нед в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. На фоне терапии отмечено улучшение состояния пациентки: продолжительность утренней скованности сократилась до 20 мин, уменьшилась интенсивность боли в коленных суставах, и больная была выписана домой.

Однако, несмотря на лечение, в мае 2010 г. девочку стали беспокоить боли в мелких суставах кистей рук. В связи с этим она была госпитализирована в стационар по месту жительства. Недостаточная эффективность проводимой терапии послужила основанием для назначения большой комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела

в нед и циклоспорином в дозе 200 мг в сут (4,7 мг/кг массы тела в сут). Данная терапия проводилась пациентке в течение года.

На фоне лечения состояние ребенка несколько улучшилось — уменьшилась болезненность и несколько вырос объем движений в пораженных суставах. Однако полностью купировать воспалительные изменения в суставах не удавалось и для определения тактики дальнейшего ведения девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение пациентка поступила в августе 2011 г., через 2 года от начала заболевания. При поступлении состояние девочки было расценено как средне-тяжелое за счет хронической интоксикации и полиартикулярного суставного синдрома. При осмотре выявлялись бледность кожных покровов с сероватым оттенком, периферическая лимфаденопатия, болезненность, припухлость и ограничение движений в проксимальных межфаланговых суставах III, IV пальцев обеих кистей, ветренообразная деформация пальцев рук. В коленных суставах были отмечены экссудативные изменения с выраженным ограничением функции и болезненностью при движении. Ребенка беспокоила утренняя скованность, по утрам девочка не могла встать с постели в течение 60 мин.

Пациентке было проведено обследование по плану, принятому в ревматологическом отделении: клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, клинический анализ мочи, исследование крови на наличие антител к бактериям кишечной группы (иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, дизентерия), хламидиям, микоплазмам, уреоплазме; электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, суставов, рентгенологическое исследование пораженных суставов, компьютерная томография органов грудной клетки, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. Были выявлены следующие изменения: ускорение СОЭ до 33 мм/ч; повышение сывороточной концентрации ревматоидного фактора до 576 МЕ/мл (норма < 20 МЕ/мл), СРБ до 7 мг/л (норма < 5,0 мг/л), антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП) до 92,4 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл). По данным рентгенографии и ультразвукового исследования определялись сужение суставных щелей, единичные эрозии суставных поверхностей костей, образующих коленные и пястно-фаланговые суставы.

По данным эзофагогастродуоденоскопии был выявлен терминальный эзофагит, гастродуоденит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией.

Результаты реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки позволили исключить туберкулез.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования был подтвержден основной диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит, серопозитивный вариант».

До коррекции противоревматической терапии, девочке проведена эрадикационная терапия, включавшая применение ингибиторов протонной помпы, гастропротекторов и антибактериальных препаратов. На время лечения иммунодепрессанты были отменены. После

Рис. 1а. Общий вид больной до лечения



Рис. 2а. Функциональная способность мелких суставов кистей до лечения



Рис. 3а. Функциональная способность коленных суставов до лечения



Рис. 4а. Функциональная способность коленных суставов до лечения



Рис. 1б. Общий вид больной после лечения



Рис. 2б. Функциональная способность мелких суставов кистей после лечения



Рис. 3б. Функциональная способность коленных суставов после лечения



Рис. 4б. Функциональная способность коленных суставов после лечения



окончания эрадикационной терапии решался вопрос о коррекции противоревматической терапии.

Анализ предшествующего лечения иммунодепрессантами свидетельствовал о недостаточной эффективности как монотерапии метотрексатом, так и его комбинации с циклоспорином. Заболевание продолжало прогрессировать, нарастала активность процесса, появились признаки костно-хрящевой деструкции. В связи с неэффективностью комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином, высоким риском развития нефротоксического эффекта циклоспорин был отменен. Учитывая сохраняющийся активный полиартикулярный суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности заболевания, в т.ч. высокий сывороточный уровень ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду, а также принимая во внимание литературные данные и собственный положительный опыт применения блокатора ко-стимуляции Т лимфоцитов, было принято решение о назначении препарата абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb). Терапия абатацептом была одобрена локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Оценка эффективности лечения абатацептом проводилась по критериям АКР педи — 30, 50, 70% улучшение. Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ; минимально возможное значение 0 баллов, максимальное — 100), функциональную способность по индексу CHAQ (the Children Health Assessment Questionnaire; минимально возможное значение 0 баллов, максимальное — 3), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

До начала терапии абатацептом состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое (рис. 1 а): отмечались утренняя скованность в течение 60 мин, слабость, артралгии. Девочку беспокоили боли, припухлость в межфаланговых суставах III и IV пальцев обеих кистей с нарушением функции, ребенок не мог плотно собрать пальцы в кулак (рис. 2 а). Обращали на себя внимание припухлость, боль и ограничение движений в коленных суставах (рис. 3 а, 4 а). Лабораторные показатели активности болезни были значительно повышены (см. табл.). Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную функциональную недостаточность: индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ составил 1,6. У девочки была нарушена походка за счет поражения коленных суставов. В связи с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата ребенок находился на домашнем обучении.

18 августа 2011 г. пациентке была проведена первая внутривенная инфузия абатацепта в дозе 10 мг/кг массы тела на введение. В дальнейшем препарат вводился по схеме: 2-я, 4-я нед, далее каждые 4 нед. Девочка также продолжила получать метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед внутримышечно. Нежелательных явлений на введение абатацепта отмечено не было. После выписки из ревматологического отделения НЦЗД РАМН терапия абатацептом пациентке была продолжена по месту жительства. К настоящему моменту длительность лечения составляет 24 нед.

ОРЕНСИЯ® –

время новых возможностей
терапии РА и ЮИА



 **ОРЕНСИЯ®**
(абатацепт)

Откройте новые возможности



Bristol-Myers Squibb

Адрес: ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Телефон: +7 (495) 755-92-67

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии абатацептом у больной Л.

Показатель	До терапии абатацептом	Через 6 нед	Через 12 нед	Через 24 нед
Длительность утренней скованности, мин	60	40	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	6	4	4	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	6	4	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	85	20	8	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя), баллы	60	20	10	5
Индекс качества жизни СНАQ, баллы	1,6	0,75	0	0
СОЭ, мм/ч	33	22	14	8
Гемоглобин, г/л	118	125	130	132
Ревматоидный фактор, МЕ/л (норма < 20 МЕ/л)	576	541	374	271
СРБ, мг/л (норма < 5 мг/л)	7	1,05	< 1	< 1
АЦЦП (норма < 10 Ед/мл)	92,4	76,4	32,9	15
Активность болезни по критериям АКР педи		30% улучшение	90% улучшение	Стадия неактивной болезни

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение 0, максимальное — 100 баллов); СНАQ — Children Health Assessment Questionnaire (минимально возможное значение 0, максимальное — 3 балла); АКР педи — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.

Анализ темпов развития эффекта лечения абатацептом показал, что уже через 6 нед длительность утренней скованности уменьшилась до 40 мин, практически купировалась болезненность во всех суставах, исчезла припухлость в коленных суставах, уменьшилась деформация и вырос объем движений в мелких суставах кистей рук. Отмечена положительная динамика и со стороны лабораторных показателей активности — снизились СОЭ, сывороточные концентрации РФ и АЦЦП, нормализовался уровень СРБ (см. табл.).

Активность заболевания по визуальной аналоговой шкале уменьшилась как по оценке врача, так и самой пациентки. Качество жизни девочки по индексу СНАQ повысилось. Однако ребенок по-прежнему оставался на домашнем обучении в связи с сохраняющейся утренней скованностью (см. табл.).

Через 12 нед лечения полностью купировалась утренняя скованность, девочка начала легко вставать по утрам после сна, что позволило ей возобновить занятия в школе (см. табл.). Ребенка перестали беспокоить боли в суставах. В коленных суставах купировались экссудативные изменения, объем движений полностью восстановился во всех группах суставов. Сохранялась лишь небольшая припухлость в проксимальных межфаланговых суставах III и IV пальцев обеих кистей без боли и каких-либо ограничений функций. Также нарастала положительная динамика со стороны лабораторных показателей активности болезни. Нормализовались СОЭ, сывороточная концентрация СРБ и уровень гемоглобина. Значительно снизились сывороточные концентрации РФ и АЦЦП. Качество жизни девочки по опроснику СНАQ не отличалось от здоровых детей. Активность заболевания по ВАШ еще более уменьшилась как по мнению врача, так и по мнению девочки (см. табл.).

При повторной госпитализации в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН через 24 нед после начала терапии абатацептом в состоянии девочки отмечена выраженная положительная динамика. Признаки интоксикации при осмотре не выявлены, цвет кожных покровов стал бледно-розовым, восстановился аппетит, слабость и вялость не беспокоили (рис. 1 б). Походка не была нарушена, ребенок чувствовал себя практически здоровым. Экссудативные изменения в коленных и мелких суставах кистей рук полностью купировались, движения в суставах восстановились и стали абсолютно безболезненными. Девочка могла плотно собирать пальцы в кулак (рис. 2 б), легко садилась на корточки (рис. 3 б) и выполняла различные упражнения, демонстрируя полный объем движений в коленных суставах (рис. 4 б). Активность заболевания по ВАШ по оценке врача стала равна 0 (см. табл.). Опросник СНАQ показал полное восстановление функции в суставах, что способствовало хорошей адаптации ребенка в обществе (см. табл.).

Анализ эффективности лечения абатацептом у пациентки Л. по критериям АКР педи показал, что через 6 нед было достигнуто 30% улучшение, через 12 нед — 90%, через 24 нед зарегистрирована стадия неактивной болезни. Нежелательные явления на фоне лечения абатацептом зафиксированы не были.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует рецидивирующее течение серопозитивного варианта ЮИА у девочки-подростка, характеризующегося полиартикулярным суставным синдромом, высокими лабораторными показателями активности, в т.ч. РФ и АЦЦП, развитием костно-хрящевой деструкции в суставах, быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, торпидностью к монотерапии метотрексатом и его

комбинации с циклоспорином. Литературные данные и наш собственный положительный опыт применения ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацепта — при серопозитивном полиартрите послужили основанием для назначения этого препарата нашей пациентке. Решение было оправданным. Уже после первых инфузий абатацепта у ребенка снизилась активность болезни. В дальнейшем у девочки купировался суставной синдром, восстановилась функция во всех пораженных суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни и значительно повысилось качество жизни пациентки и ее семьи. Через 24 нед от начала терапии абатацептом у девочки зафиксирована стадия неактивной болезни. По данным лабораторных методов исследования нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ. Уровень ревматоидного фактора в сыворотке крови снизился более чем в 2 раза, содер-

жание АЦЦП практически нормализовалось (см. табл.). Необходимо отметить, что значительное повышение этих показателей является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования костно-хрящевой деструкции у больных серопозитивным полиартритом. Снижение концентрации РФ и АЦЦП уменьшило риск развития анатомической деструкции суставов у нашей пациентки.

Таким образом, анализ эффективности абатацепта у больной Л. показал, что препарат очень перспективен при серопозитивном полиартрите. Блокада ко-стимуляции Т лимфоцитов при этом варианте ювенильного артрита индуцирует ремиссию болезни, предотвращает инвалидизацию и, следовательно, способствует восстановлению процесса межличностного взаимодействия больного ребенка с окружающими, так как он может посещать детские коллективы и полноценно общаться со сверстниками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. *Textbook of paediatric rheumatology*, 5th Ed. Elsevier Saunders. 2005.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. А.А. Баранова. Москва. 2007. С. 325–339.
3. Woo P., 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 В-лимфоцитов. *Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (3): 2–7.
6. 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.
7. Linsley P.S., Brady W., Urnes M. et al. 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. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1470–1479.
10. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1907–1915.
11. Kremer J.M., Dougados M., Emery P. 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: 2263–2271.
12. 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.
13. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. 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. et al. 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. et al. 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. et al. 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. et al. 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. et al. 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. et al. 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. et al. 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 P., Durez P., Dougados M. et al. 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. et al. Durable impact on disease activity and consistent safety through 5 years in abatacept-treated RA patients background methotrexate [FRIO171]. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 341.
23. Weisman M.H., Durez P., Hallegua D. et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2162–2166.
24. Sibia J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007; 25 (Suppl. 46): 46–56.
25. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008; 372 (9636): 383–391.