

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.В. Слепцова¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Опыт применения абатацепта у больной ювенильным ревматоидным артритом

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 11.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлен случай клинического наблюдения за больной ювенильным ревматоидным артритом, рефрактерным к терапии метотрексатом. На фоне комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом у пациентки развились нежелательные явления, потребовавшие отмены лефлуномида. Описано успешное применение биологического агента ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацепта. Его применение индуцировало ремиссию заболевания, что значительно повысило качество жизни пациентки и ее семьи.

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

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — иммуно-агрессивный процесс, достижение контроля над которым представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [1, 2]. При этом контроль над течением заболевания подразумевает подавление системных проявлений, активности воспалительного синовиита, 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 ЮРА. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления заболевания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни. До настоящего времени одним из основных препаратов, применяемых в лечении больных ЮРА, являлся метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствует современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [3]. И хотя терапия «стандартными» иммунодепрессантами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление

Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.V. Sleptsova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Experience of treatment with abatacept in patients with juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of a patient with juvenile rheumatoid arthritis refractory to the treatment with methotrexate. Combined therapy with methotrexate and leflunomide induced development of unfavorable effects resulted in cancellation of leflunomide. Successful administration of biological agent inhibitor of T-lymphocytes co-stimulation abatacept is described. Treatment with abatacept resulted in remission of a disease; it increased patient and her family's quality of life.

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

боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом результаты лечения ЮРА до недавнего времени не внушали оптимизма [2, 3]. Примерно у половины больных иммунодепрессанты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления ЮРА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [2, 3].

Последним достижением терапии артритов является применение генно-инженерных биологических препаратов, что стало возможным благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания. Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов теоретически хорошо обосновано и позволяет существенно повысить эффективность фармакотерапии ревматоидного артрита [3, 4].

По современным представлениям, одну из ключевых ролей в патогенезе ЮРА, 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 рецепторов 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 АПК [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 отсутствии 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 авидностью (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 ЮРА, одним из перспективных направлений лечения этого заболевания является блокирование ко-стимуляции Т лимфоцитов. Именно с этой целью и был создан 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-зависимой и комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [6–15]. Как и нативный CTLA4, этот белок связывается с более высокой авидностью с CD80/CD86, чем с CD28, и блокирует активацию Т лимфоцитов [16–27]. 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 детей с ЮРА [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 плацебоконтролируемое исследование, длительностью 1 год. Все 652 пациента с активным ревматоидным артритом, ранее не получавшие биологические агенты, 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 плацебоконтролируемом 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: 0–2–4–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 АКР было зарегистрировано у 123 (65%) пациентов, 50% улучшение — у 95 (50%) детей, 70% улучшение — у 54 (28%), 90% улучшение — у 24 (13%) [25]. Из 133 (70%) детей, ранее не лечившихся ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), 30% и более улучшение по педиатрическим критериям АКР наблюдалось в 101 (76%) случае и лишь у 22 (39%) из 57 детей, ранее получавших анти-ФНО терапию. В двойную слепую плацебоконтролируемую фазу из 190 детей было включено 122 ребенка, у которых было зарегистрировано 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР; из них 60 детей получали абатацепт и 62 ребенка — плацебо. Целью второй фазы являлось сравнение времени развития обострений у больных, лечившихся абатацептом и плацебо. Через 6 мес наблюдения доля детей с обострением, 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 аба-

тацептом, и ухудшились у пациентов в группе плацебо. Через 6 мес терапии 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом и у 69% детей, получавших плацебо. Согласно педиатрическим критериям АКР 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 начала изучения эффективности абатацепта у больных ювенильным артритом в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН. В данном сообщении нами представлен клинический пример наблюдения за пациенткой, получающей терапию абатацептом.

Больная С., 14 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с сентября 2010 г. Из анамнеза известно, что девочка родилась в срок, от третьей беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии и токсикоза в первой половине. Масса при рождении составила 3350 г, длина тела — 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находилась до 6 мес. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Вакцинация проводилась по календарю. Перенесенные заболевания — острые респираторные инфекции 1–2 раза в год, инфекция мочевыводящих путей в 4 года. Родители девочки практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка заболела в возрасте 12 лет, когда без видимых провоцирующих факторов у нее появилась отечность и болезненность в лучезапястных и голеностопных суставах. Родители ребенка обратились в детскую поликлинику по месту жительства, где педиатром был выставлен диагноз «Реактивный артрит»; девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства. В стационаре пациентке была назначена антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда, нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, и больная была выписана домой.

Однако, через 2 недели после выписки из стационара, у девочки возобновились боли в лучезапястных и голеностопных суставах, а также появилась отечность и болезненность в пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставах кистей, боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Также девочку беспокоила длительная утренняя скованность, продолжительностью более 3 часов. Больная была вновь госпитализирована в стационар по месту жительства, где при обследовании выявили высокую сывороточную концентрацию ревматоидного фактора — 228 МЕ/л (норма < 20 МЕ/л). Девочке был выставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит» и начата пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю. Пульс-терапия метотрексатом проводилась пациентке на протяжении 8 последовательных недель, а затем доза метотрексата была снижена до 15 мг/м² поверхности тела в неделю. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю проводилась пациентке в течение 3 мес.

Несмотря на лечение, у больной сохранялась высокая воспалительная активность заболевания, скованность и нарушение функций в пораженных суставах. Недостаточная эффективность проводимой терапии послужила основанием для назначения девочке комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и лефлуномидом в дозе 20 мг/сут через 6 мес от дебюта заболевания. На фоне комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом отмечено улучшение состояния пациентки — продолжительность утренней скованности сократилась до 60 мин, уменьшилась интенсивность болей в лучезапястных, голеностопных и мелких суставах кистей, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника. Однако через месяц от начала комбинированной иммуносупрессивной терапии лефлуномидом и метотрексатом девочка отметила резкое снижение аппетита, вплоть до полной анорексии, также у нее появились боли в животе, жидкий стул, за месяц больная похудела на 1,5 кг. В сентябре 2010 г. больная была впервые госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении состояние девочки было расценено как среднетяжелое — обращали внимание следы хронической интоксикации, резкий дефицит массы тела (более 15%).

Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением суставов верхних и нижних конечностей. При осмотре выявлялось ограничение при открывании рта за счет поражения челюстно-височных сочленений, больше справа, легкая припухлость правого челюстно-височного сустава. Также обращало внимание ограничение сгибания и разгибания в шейном отделе позвоночника; припухлость обоих лучезапястных суставов с ограничением тыльного сгибания; веретенообразная деформация II–IV проксимальных межфаланговых суставов кистей. Поражение голеностопных суставов проявлялось умеренной отечностью с выраженным ограничением функции и болезненностью при движении; выявлена формирующаяся деформация по типу *hallux valgus* плюснефаланговых суставов первых пальцев стоп.

Девочке 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 и нижних отделов ЖКТ. Были выявлены следующие изменения: в клиническом анализе крови — ускорение СОЭ до 30 мм/ч, снижение содержания гемоглобина до 100 г/л, увеличение числа тромбоцитов до 504×10^9 /л. При иммунологическом исследовании крови сывороточная концентрация ревматоидного фактора составила 148 МЕ/мл (норма < 20 МЕ/мл), С-реактивного белка (СРБ) — 6,81 мг/мл (норма < 1,0 мг/мл), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду — 86,1 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл) (табл.).

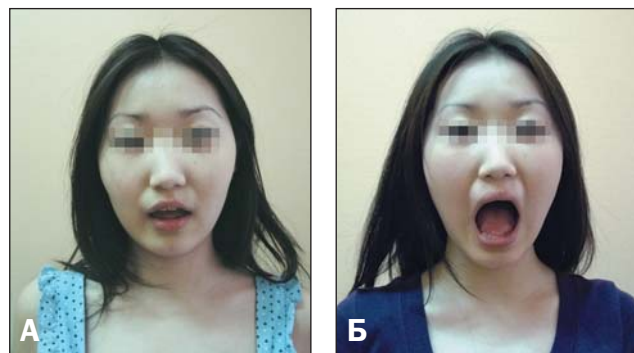
По данным эзофагогастродуоденоскопии был выявлен эрозивный бульбит, гастродуоденит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией.

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

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

Показатель	До терапии абатацептом	Через 6 нед от начала терапии	Через 16 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	60	30	0
Число суставов с активным артритом, абс.	24	14	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	22	10	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	80	20	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя), баллы	50	10	5
Индекс качества жизни СНАQ, баллы	1,4	–	0
СОЭ, мм/ч	30	15	10
Гемоглобин, г/л	105	110	128
Ревматоидный фактор, МЕ/л (норма < 20 МЕ/л)	148	–	< 20
СРБ, мг/л (норма < 1 мг/л)	6,81	–	< 1,0
АЦПП (норма < 10 Ед/мл)	86,1	–	< 7

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение — 0, максимальное — 100 баллов); АЦПП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.

Рис. 1. Ограничение открывания рта у больной С. за счет поражения челюстно-височных сочленений (А) и полное восстановление функции челюстно-височных суставов через 16 нед терапии абатацептом**Рис. 2.** Ограничение функций лучезапястных и мелких суставов кистей у больной С. до начала лечения (А) и их восстановление через 16 нед терапии абатацептом (Б)

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

Девочке была проведена эрадикационная терапия, включавшая применение ингибиторов протонной помпы, гастропротекторов и антибактериальных препаратов широкого спектра действия. На время проведения эрадикационной терапии иммунодепрессанты были отменены. Анализ предшествующей терапии ЮРА свидетельствовал о низкой эффективности монотерапии метотрексатом и умеренной эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии лефлуномидом и метотрексатом. Кроме того, на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии у девочки развилась анорексия со снижением массы тела, диарея, что может быть связано с нежелательными явлениями на фоне применения лефлуномида. Лефлуномид был отменен и продолжена монотерапия метотрексатом.

Учитывая сохраняющийся активный полиартикулярный суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности заболевания, в том числе высокий сыровоточный уровень ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду, было принято решение о назначении блокатора ко-стимуляции Т лимфоцитов — препарата абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb).

До начала терапии абатацептом состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое: отмечались утренняя скованность в течение 60 мин, слабость, артралгии. Девочку беспокоили боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, ограничение в открывании рта за счет поражения челюстно-височных сочленений (рис. 1 А). Обращали на себя внимание припухлость лучезапястных и мелких суставов кистей с болью и ограничением движений в них (рис. 2–3 А). У девочки была нарушена походка за счет поражения голеностопных суставов.

Отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную функциональную недостаточность: по опроснику CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire) индекс составил 1,5. Девочка являлась ученицей восьмого класса, но была переведена на домашнее обучение в связи с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата.

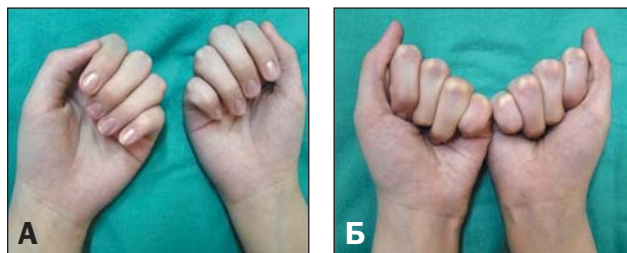
29 сентября 2010 г. пациентке было проведено первое введение абатацепта в дозе 10 мг/кг массы тела на введение. В дальнейшем препарат вводился по схеме: 0–2–4-я недели, далее каждые 4 нед. Девочка также продолжила получать терапию метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Нежелательных явлений на введение абатацепта отмечено не было. После выписки из ревматологического отделения НЦЗД РАМН девочка продолжала терапию абатацептом по месту жительства. К настоящему моменту больная получает терапию абатацептом в течение 16 нед.

Анализ темпов развития эффекта лечения абатацептом показал, что уже через 2 нед после второй инфузии препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 1,5 мес от начала терапии купировалась утренняя скованность, девочка начала легко вставать по утрам после сна (см. табл.).

При повторной госпитализации в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН отмечена выраженная положительная динамика в состоянии девочки: восстановился объем движений в шейном отделе позвоночника, значительно улучшилось открывание рта (рис. 1 Б), движения в суставах стали безболезненными, купированы экссудативные изменения в лучезапястных и мелких суставах кистей (рис. 2–3 Б). Также полностью купированы воспалительные изменения в голеностопных суставах.

Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы как врачом, так и родителем пациентки. В клиническом анализе крови через 6 нед от начала терапии повысился уровень гемоглобина, нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (см. табл.). Анализ качества жизни показал, что уже через 16 нед от начала лечения абатацептом повысилось качество жизни девочки по опроснику CHAQ (см. табл.).

Рис. 3. Поражение мелких суставов кистей у больной С. до начала лечения (А) и восстановление их функций через 16 нед терапии абатацептом (Б)



По педиатрическим критериям АКР к 6 нед терапии абатацептом удалось достичь 50% улучшения, а к 16 нед — 90% улучшения в состоянии здоровья ребенка, что соответствует неактивной стадии заболевания.

На фоне проводимой терапии абатацептом развития нежелательных явлений зафиксировано не было. У девочки полностью нормализовался аппетит, за время терапии абатацептом пациентка прибавила в массе 2,5 кг, выросла на 3 см. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии эрозивных и язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ не выявлялось.

Таким образом, через 16 нед от начала терапии абатацептом (Оренсия) у нашей пациентки зафиксирована стадия неактивной болезни, а также существенно повысилось качество жизни. Снижение активности заболевания на фоне лечения ингибитором ко-стимуляции Т лимфоцитов позволило девочке вести нормальный образ жизни, ежедневно посещать школу и общаться со сверстниками. Анализ представленного клинического случая демонстрирует высокую эффективность абатацепта у больной ЮРА с тяжелым полиартикулярным поражением суставов. Терапия абатацептом позволила не только восстановить функциональную активность пациентки, но и добиться сероконверсии заболевания — при контрольном иммунологическом исследовании ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллиновому пептиду в сыворотке крови не определялись. Таким образом, применение абатацепта может быть перспективно при серопозитивном варианте ювенильного артрита, способствуя улучшению функционального статуса пациентов и сероконверсии заболевания.

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. — М., 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): 1849–57.
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 // *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, doubleblind, 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): 1708–14.
15. Schiff M., Keiserman M., Coddling 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): 1870–7.
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 [FR10171] // 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.

Из истории медицины



Луи Пастер

У прививки — юбилей

Бешенство в отличие от многих инфекционных заболеваний нельзя назвать «бичом народов» — оно никогда не выливалось в масштабные эпидемии. Но во все времена заболевание приводило людей в ужас своей бескомпромиссностью. Если у человека появлялся хоть один симптом бешенства, шансов выжить у него не было. Даже сейчас известны лишь восемь случа-

ев выздоровления людей от бешенства. Все, что можно сделать для человека, укушенного бешеным животным, — успеть ввести вакцину до начала проявления симптомов.

Такая вакцина появилась 125 лет назад. Именно в 1885 году к Луи Пастеру привели 9-летнего Йозефа Майстера, искусанного бешеной собакой. Игнорируя риск неудачи, Пастер решил помочь отчаявшейся матери больного. Несмотря на тяжесть укусов, мальчик остался здоров. Эта дата вошла в историю как первая вакцинация человека против бешенства.

Чтобы оценить важность проделанной Луи Пастером операции, достаточно упомянуть о рекомендациях по предупреждению и лечению бешенства в те времена, которые были весьма жестокими: от уничтожения взбесившихся животных до надрезов под языком (чтоб «выпустить злого червя») и прижигания каленым железом мест укуса.

Вскоре после первых сообщений о прививках Пастера из разных стран к нему начали приезжать пострадавшие от укусов бешеных животных. Уже к 1 марта 1886 года в Париже было с успехом вакцинировано 350 человек. Россия стала второй после Франции страной, где прививки против бешенства быстро нашли применение. Тем не менее находилось и множество недоброжелателей, которые считали прививки столь же опасными, как и укусы бешеных животных. Тема бешенства получила новое звучание в прессе. На Пастера рисовали карикатуры. Человек, который

зажег на небосклоне науки целое созвездие ярчайших открытий, отстаивал свои истины в утомительных спорах и очень болезненно реагировал на неоднозначные мнения относительно его прививки. Надо сказать, что таким настроениям во многом способствовало предположение известного микробиолога Роберта Коха, которое сводилось к следующей мысли: для того чтобы применять вакцину, необходимо точно знать, была ли бешеной собака, укусившая пациента. Если бешенство только подозревается, а на самом деле животное здорово, то смертельной может оказаться сама вакцина.

Ошибочность этого мнения пытался доказать никому в ту пору неизвестный врач Эммерих Ульман. Он явился к Пастеру и спросил, знаком ли тот с мнением Коха. Получив утвердительный ответ, он заявил, что убежден в правильности проводимых Пастером прививок и готов предоставить себя для эксперимента. Э. Ульману, которого не кусало никакое животное, была сделана предохранительная прививка. В последующие дни Ульману сделали еще 10 прививок, и он остался здоров. Благодаря этому эксперименту вакцина получила широкое распространение.

За прошедшие 125 лет ученые значительно продвинулись в познании болезни и создании средств защиты. Однако и в наше время недопустимо пренебрежительно относиться к опасности: от бешенства ежегодно погибает больше сотни человек, а число вынужденно привитых составляет миллионы.