

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, А.О. Лисицин, Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Опыт применения ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов абатацепта у больной полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

## Контактная информация:

Бзарова Татьяна Маратовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 26.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

147

В статье представлен случай рецидивирующего течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, характеризующегося быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, торпидностью течения, непереносимостью высоких доз метотрексата. Описано успешное применение ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацепта в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 24 нед. Уже через 2 нед после начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах, значительно вырос объем движений в них. Через 4 нед терапии абатацептом повысилось качество жизни ребенка и его семьи. Через 24 нед препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии.

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

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — Т, 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 ЮРА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развива-

T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova

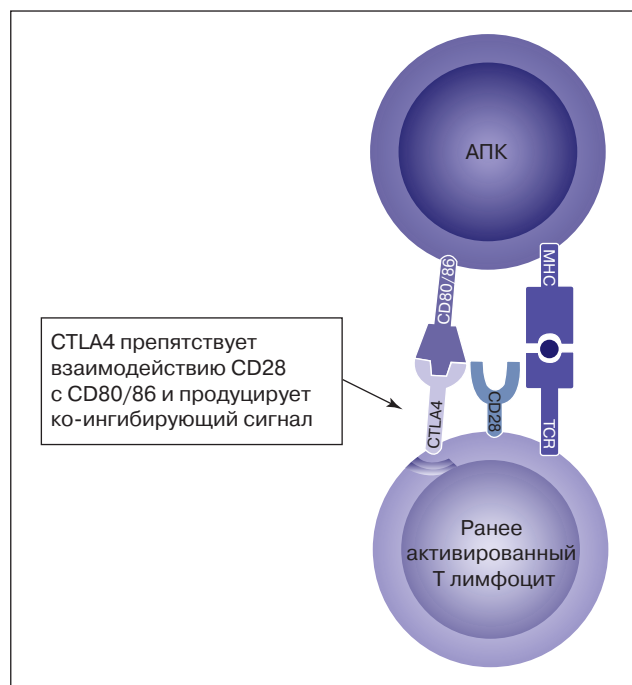
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Experience of treatment with inhibitor of T-lymphocytes co-stimulation abatacept in patient with polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis

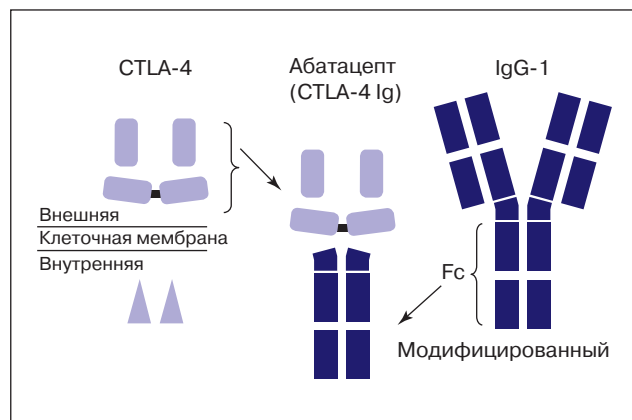
The article presents a case report of recurrent clinical course of polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis, which is characterized with rapid development of disability, low quality of life, high index of functional insufficiency, torpid flow. The disease developed with intolerance to metotrexate and presence of contra-indications to blockers of tumor necrotizing factor  $\alpha$ . Authors describe successful treatment with inhibitor of T-lymphocytes co-stimulation abatacept. The dose of drug was 10 mg/kg of body weight during 24 weeks. In two weeks after the beginning of treatment pain and exudative lesions in joints were lessened, joint range of motions significantly increased. The quality of life of patient and her family increased in 4 weeks of treatment with abatacept. The drug induced clinical and laboratory remission in 24 weeks.

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

**Рис. 1.** CTLA4 угнетает CD28-опосредованную активацию Т лимфоцитов [12]



**Рис. 2.** Абатацепт (CTLA4Ig) — химерный белок, содержащий CTLA-4 и модифицированный Fc-фрагмент IgG-1 [14]



ется вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций [1, 4].

По современным представлениям, Т клетки имеют фундаментальное значение в патогенезе ЮРА [5]. 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. 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, 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 высокую роль Т лимфоцитов в развитии ЮРА, одним из перспективных направлений лечения этого заболевания является блокирование ко-стимуляции 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 антителозависимой 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 (рис. 1, 2) [8–10]. 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 показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [16–25].

Особый интерес представляет рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности абатацепта, в которое было включено 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ювенильного идиопатического артрита (олигоартрит, полиартрит РФ– или РФ+, системный вариант без системных проявлений) [26]. 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. 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 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 исследования (через 4 мес) 30%-е улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) (ACR Pedi 30) было зарегистрировано у 123 (65%) пациентов, 50%-е улучшение (ACR Pedi 50) — у 95 (50%), 70%-е (ACR Pedi 70) — у 54 (28%), 90%-е (ACR Pedi 90) — у 24 (13%) детей [39]. Из 133 (70%) детей, ранее не лечившихся ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , 30%-е и более улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов наблюдалось у 101 (76%) больного 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%-е улучшение по педиатрическим критериям АКР; из них 60 получали абатацепт, 62 — плацебо. Целью второй фазы исследования являлось сравнение интервала времени до развития обострения у больных, лечившихся абатацепом 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) [26]. 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%-е улучшение по педиатрическим критериям АКР (ACR Pedi 30) было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом и у 69% детей, получавших плацебо. Согласно критериям ACR Pedi, 50, 70 и 90%-е 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 [26]. Наряду с высокой эффективностью в проведенном исследовании отмечалась и хорошая переносимость препарата.

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения абатацепта больной М., историю болезни которой мы представляем ниже.

**Больная М.,** возраст 8 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с июля 2009 г. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, срочных родов. Масса при рождении составила 3000 г, длина тела — 50 см. До 7-месячного возраста ребенок находился на естественном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику до 2009 г. Реакция Манту: в 2003 г. — папула 7 мм, 2004 г. — папула 7 мм, 2005 г. — папула 5 мм, 2006 г. — папула 5 мм, 2007 г. — папула 5 мм, 05.06.09 — папула 13 мм. В июне 2009 г. девочка

была консультирована фтизиатром, поставлен диагноз: тубинфицированность, рекомендован курс противотуберкулезной терапии. Реакция Манту в январе 2010 г. — папула 12 мм, в июне 2010 г. — папула 9 мм. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции, в декабре 2007 г. девочка перенесла острую очаговую пневмонию, в 2008 г. — ветряную оспу. Аллергоанамнез: отмечается сыпь на облигатные аллергены. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела остро 27 апреля 2009 г. в возрасте 6 лет, когда появились подъемы температуры до 39°C, конъюнктивит, диарея. Была госпитализирована в стационар по месту жительства. В клиническом анализе крови: СОЭ — 11 мм/ч, число лейкоцитов —  $8,4 \times 10^9$ /л. С-реактивный белок (СРБ) — отрицательный. Был поставлен диагноз: острый гастрит, лечилась антибактериальными препаратами. Через 3 нед — 18 мая 2009 г. появились боли в локтевых, лучезапястных, правом коленном суставах. Лечилась нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Несмотря на проводимую терапию заболевание неуклонно прогрессировало, появились припухлость и значительное ограничение движений в болезненных суставах. В патологический процесс постепенно вовлекались другие суставы и уже через 1 мес суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением локтевых, лучезапястных, коленных суставов и шейного отдела позвоночника. Появилась утренняя скованность до 60 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 57 мм/ч, уровень Hb — 101 г/л, число лейкоцитов —  $7,1 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови отмечено повышение сывороточной концентрации аланинаминотрансферазы (АлТ) до 346 Ед/л (норма —  $\leq 40$  Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АсТ) — до 323 Ед/л (норма —  $\leq 40$  Ед/л), лактатдегидрогеназы — до 1173 Ед/л (норма —  $< 24$  (295) Ед/л), креатинфосфокиназы — до 945 Ед/л (норма —  $\leq 140$  Ед/л). В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), ревматоидный фактор (РФ) — отрицательный. Исключались вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, иерсиниоз, псевдотуберкулез, дизентерия, хламидийная, микоплазменная инфекции, юношеский дерматополимиозит. Ребенку был поставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Повышение сывороточной концентрации ферментов печени было расценено как токсическая реакция на применение НПВП. В стационаре по месту жительства НПВП были отменены, девочке проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов с кратковременным положительным эффектом. После нормализации сывороточной концентрации трансаминаз в июне 2009 г. был назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка несколько улучшилось — уменьшилась болезненность, 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 НЦЗД РАМН.

Впервые в отделение пациентка поступила в июле 2009 г., через 3 месяца от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации и полиартикулярного суставного синдрома. Отмечались выраженная бледность кожных покровов с сероватым оттенком, лимфаденопатия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Умеренно ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая шейный отдел позвоночника. Отмечалась утренняя скованность, по утрам девочка не могла встать с постели в течение 1,5 часов. Ребенок жаловался на периодические боли в животе и неустойчивый стул с примесью слизи. Девочке было проведено обследование по плану, принятому в ревматологическом отделении: клинический, биохимический, иммунологический и иммуногенетический 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 желудочно-кишечного тракта. Были выявлены следующие изменения. В клиническом анализе крови: СОЭ — 65 мм/ч, Hb — 96 г/л, число эритроцитов —  $3,93 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитов —  $10,8 \times 10^9/л$ , тромбоцитов —  $584 \times 10^9/л$ . В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1460 мг% (норма 823–869), СРБ — 14,5 мг% (норма <0,8). Были выявлены антитела к *Chlamydia pneumoniae* класса IgM, а также высокие титры антител к сальмонеллам класса IgM, IgG. По данным эзофагогастродуоденоскопии было установлено обострение хронического эрозивного гастродуоденита, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией. При проведении колоноскопии был выявлен распространенный постинфекционный колит. Реакция Манту — папула 13 мм. Компьютерная томография позволила обнаружить небольшой кальцинат ( $2 \times 1$  мм) субплеврально в сегментах С1–2 левого легкого без изменений в окружающей паренхиме, расцененный как очаг Гона; свежих очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был подтвержден основной диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант», «тубинфицированность, перенесенный очаговый туберкулез».

Девочке была проведена антибактериальная и эрадикационная терапия. Выбор антибактериального препарата основывался на чувствительности хламидийной, сальмонеллезной и хеликобактерной инфекций.

По рекомендации фтизиатра ребенку была назначена специфическая противотуберкулезная терапия двумя

препаратами — изониазидом и пиразинамидом на срок до 3 мес.

В качестве иммуносупрессивного препарата больная продолжала получать метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю (7,5 мг/неделю). На период лечения противотуберкулезными препаратами от коррекции базисной терапии решено было временно воздержаться.

Уже через 7 дней проводимой терапии у девочки купировались боли в животе, стул стал регулярный, оформленный, без патологических примесей. Переносимость препаратов была хорошая, нежелательных реакций не было. В дальнейшем больная была выписана домой с рекомендациями продолжить терапию метотрексатом и противотуберкулезными препаратами.

Через 3 мес в октябре 2009 г. больная вновь поступила в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При осмотре: сохранялись экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных и мелких суставах кистей рук. Продолжала беспокоить утренняя скованность до 60 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 54 мм/ч, Hb — 98 г/л, число эритроцитов —  $4,37 \times 10^{12}/л$ , число лейкоцитов —  $8,1 \times 10^9/л$ , отмечался тромбоцитоз — до  $640 \times 10^9/л$ . В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1260 мг%, уровень СРБ — 7,56 мг%. Было проведено контрольное исследование эффективности противотуберкулезной терапии. Реакция Манту — папула 12 мм, диаскин-тест — отрицательный. Компьютерная томография показала отсутствие отрицательной динамики со стороны легких.

Учитывая сохраняющийся активный полиартикулярный суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности заболевания, было принято решение о повышении дозы метотрексата до 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. Однако метотрексат в этой дозе у девочки вызвал развитие нежелательного явления, а именно — повышение сывороточной концентрации АЛТ в два раза, АСТ — в три раза.

Данная реакция была основанием для снижения дозы метотрексата. Далее была подобрана безопасная доза препарата, которая составила 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. В этой дозе метотрексат девочка получала в течение 3 мес. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось: уменьшились экссудативные изменения в суставах, улучшилась их функция, длительность утренней скованности сократилась до 30 минут, улучшилась походка. Однако сохранялись припухлость коленных суставов с болью и ограничением движений в них, боли в межфаланговых суставах кистей и в шейном отделе позвоночника, а также высокие СОЭ и уровень СРБ (см. табл.).

Высокие лабораторные показатели активности, сохраняющаяся активность болезни на фоне 3-месячного лечения метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю свидетельствовала о его недостаточной эффективности и необходимости коррекции терапии. Перед нами была поставлена очень сложная задача выбора препарата. Исследования эффективности терапии ингибиторов ФНО  $\alpha$  (инфликсима-

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

| Показатель                                             | До терапии абатацептом | Через 4 нед | Через 24 нед |
|--------------------------------------------------------|------------------------|-------------|--------------|
| Длительность утренней скованности, мин                 | 30                     | 0           | 0            |
| Число болезненных суставов, абс.                       | 16                     | 0           | 0            |
| Число суставов с экссудацией, абс.                     | 2                      | 0           | 0            |
| Число суставов с ограничением функции, абс.            | 10                     | 0           | 0            |
| Индекс боли Ричи, баллы                                | 38                     | 0           | 0            |
| Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы    | 60                     | 10          | 0            |
| Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя), баллы | 42                     | 20          | 10           |
| Индекс качества жизни CHAQ, баллы                      | 1,4                    | 0           | 0            |
| СОЭ, мм/ч                                              | 52                     | 20          | 10           |
| Hb, г/л                                                | 98                     | 110         | 115          |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$                         | 4,3                    | 4,2         | 4,3          |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$                            | 265                    | 342         | 242          |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$                             | 10,3                   | 7,2         | 8,6          |
| СРБ, мг% (норма < 5 мг%)                               | 14,6                   | 3,9         | < 1,0        |
| IgG, мг% (норма 823–869 мг%)                           | 1059                   | 904         | 825          |

*Примечание.*

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение 0, максимальное — 100 баллов); CHAQ — опросник Children Health Assessment Questionnaire (минимально возможное значение 0, максимальное — 3 балла).

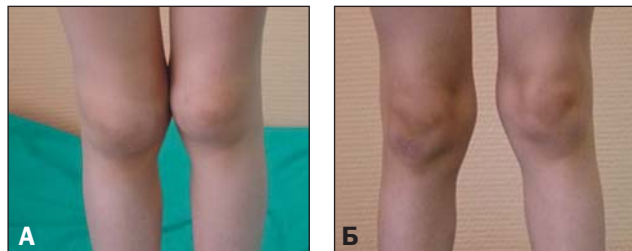
ба, адалимумаба и этанерцепта), проведенные в том числе и в нашем отделении, показали, что наиболее эффективны препараты этого класса были у больных с поли- и олигоартикулярным вариантом болезни [26]. Однако анти-ФНО-терапия сопровождается риском развития своеобразного спектра нежелательных реакций. Наибольшее опасение вызывают серьезные инфекции, в том числе туберкулез [26].

При обследовании нашей пациентки была выявлена латентная туберкулезная инфекция и, более того, очаг Гона, что свидетельствует о перенесенном очаговом туберкулезе. Назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$  в этой ситуации значительно повышало риск не только обострения латентного процесса, но и развития вторичного туберкулеза даже несмотря на проведенную специфическую терапию. В связи с этим мы отказались от терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  и остановили свой выбор на терапии блокатором ко-стимуляции Т лимфоцитов, при котором не повышается риск развития туберкулеза — препаратом абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb) [27]. Назначение терапии было одобрено локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии абатацептом состояние ребенка расценивалось как средне-тяжелое (рис. 3А): отмечались

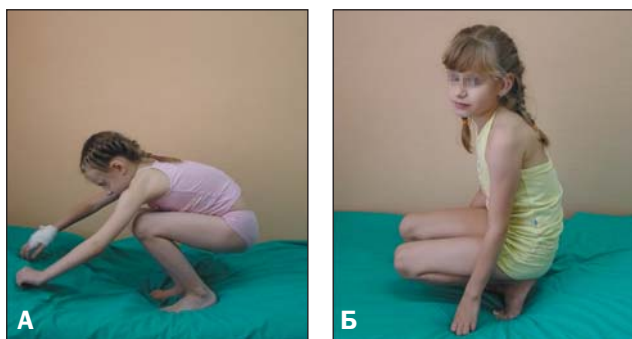
**Рис. 3.** Общий вид больной до (А) и через 4 нед терапии абатацептом (Б)



**Рис. 4.** Припухлость коленных суставов до начала терапии (А) и купирование припухлости после 4-х нед применения абатацепта (Б)



**Рис. 5.** Функциональная способность коленных суставов до (А) и через 4 нед терапии абатацептом (Б)



**Рис. 6.** Улучшение эмоционального фона через 24 нед терапии абатацептом



утренняя скованность в течение 30 минут, слабость, артралгии. Обращали на себя внимание припухлость коленных суставов (рис. 4А) с болью и ограничением движений в них (рис. 5А). Также девочку беспокоили боли в межфаланговых суставах кистей и в шейном отделе позвоночника. Отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную функциональную недостаточность: по опросни-

ку Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ) индекс составил 1,4. В этот период девочка уже училась в первом классе, но она часто пропускала занятия в связи с частыми выраженными болями в суставах.

11 февраля 2010 г. было начато лечение абатацептом в дозе 10 мг/кг массы тела на введение в виде внутривенных инфузий по схеме 0–2–4 недели, далее — каждые 4 нед. Девочка также продолжила получать терапию метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно. Нежелательных явлений на введение абатацепта отмечено не было. К настоящему моменту больная получает терапию абатацептом в течение 24 нед.

Анализ темпов развития эффекта лечения абатацептом показал, что уже через 2 нед после первой инфузии препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 3 нед от начала терапии купировалась утренняя скованность, девочка начала легко вставать по утрам после сна (см. табл.).

Через 4 нед после первого введения абатацепта в состоянии ребенка отметилась явная положительная динамика (рис. 3Б): движения в суставах стали безболезненными, купировались экссудативные изменения в коленных суставах (рис. 4Б), восстановился объем движений во всех группах суставов (рис. 5Б), выросла общая активность (см. табл.). Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) как врачом, так и родителем пациентки. В клиническом анализе крови через 4 нед от начала терапии повысился уровень Hb, нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ. Кроме того, уже через 4 нед от начала лечения абатацептом было отмечено повышение качества жизни девочки (см. табл.).

Положительный эффект сохранился и к 24 нед от начала лечения (см. табл.). По педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов к 4 нед терапии абатацептом удалось достичь 70%-го улучшения, а к 24 нед — 90%-го улучшения в состоянии здоровья ребенка, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии.

На фоне проводимой терапии абатацептом не было зафиксировано никаких нежелательных явлений. Через 6 мес от начала терапии был проведен контроль туберкулезной инфекции: реакция Манту — папула 9 мм, диаскин-тест — отрицательный; по данным компьютерной томографии органов грудной клетки отрицательной динамики не отмечено.

Таким образом, через 6 мес от начала терапии абатацептом (Оренсия) у девочки развилась ремиссия болезни и повысилось качество жизни (рис. 6). Снижение активности заболевания на фоне лечения ингибитором ко-стимуляции Т лимфоцитов позволило девочке ежедневно посещать школу и успешно закончить первый класс. Анализ представленного клинического случая демонстрирует рецидивирующее течение полиартикулярного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, торпидностью течения и непереносимостью высоких доз

# ОРЕНСИЯ –

**время новых возможностей  
терапии РА**



**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

©2009 Бристол-Майерс Сквибб. Орсения является зарегистрированной торговой маркой компании Бристол-Майерс Сквибб

метотрексата. Особенность данного случая заключается в том, что сопутствующая туберкулезная инфекция явилась противопоказанием для применения ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Решение назначить терапию ингибитором ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацептом было оправданным. Уже после первой инфузии препарата

у ребенка снизилась активность болезни. Дальнейшее лечение абатацептом обеспечило купирование активности суставного синдрома, восстановление функции во всех пораженных суставах, нормализацию лабораторных показателей активности и значительное повышение качества жизни девочки и ее семьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brewer E.J., Bass J., Baum J. Current proposed revision of JRA criteria // *Arthritis Rheum.* — 1997; 20 (Suppl.): 195.
2. Oliveira S., Ravelli A., Pistorio A. et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study // *Arthritis Rheum.* — 2007; 57: 35–43.
3. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet.* — 2007; 369: 767–778.
4. Ruperto N., Levinson J.E., Ravelli A. et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status // *J. Rheumatol.* — 1997; 24: 945–951.
5. Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада ко-стимуляции В лимфоцитов // *РМЖ.* — 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., 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-naïve 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 [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. Sibilia 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. Bristol-Myers Squibb: Summary of product characteristic. 2007. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-Pl-en.pdf>
26. 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.
27. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSP biologics register (BSRBR) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67 (Suppl. II): 178.
28. 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.