

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.В. Митенко<sup>1</sup>, Н.И. Тайбулатов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Результаты открытого клинического исследования IV фазы по изучению эффективности и безопасности абатацепта у детей и подростков с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений в России

## Contacts:

Alekseeva Ekaterina Iosifovna, PhD, professor, Head of Rheumatological Department of RAMS, Head of the Faculty of Pediatrics of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Lomonosovskij prospekt, 2, building 1, Moscow, Russian Federation, 119991, Tel.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Article received: 19.08.2013, Accepted for publication: 26.08.2013

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность абатацепта у детей и подростков с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. **Пациенты и методы:** в исследовании участвовали 15 пациентов в возрасте 13 (11; 14,5) лет; средняя длительность болезни составила 4 (3; 5) года. Диагноз устанавливали на основании критериев ILAR. Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Эффективность терапии оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (ACR<sub>педи</sub>). Целевыми показателями эффективности терапии были: достижение 30/50/70/90% улучшения по критериям ACR<sub>педи</sub> в течение первых 4 мес от начала терапии, и далее — каждые 2 мес; частота достижения стадии неактивной болезни и ремиссии заболевания. **Результаты:** через 4 мес улучшение по критериям ACR<sub>педи</sub> 30/50 было достигнуто у 60/30%; через 6 мес по критериям 30/50/70 — у 80/40/40%, соответственно; через 12 мес по критерию ACR70 — у 80% пациентов. Статус неактивной болезни через 6 и 12 мес зарегистрирован у 6/15 (30%) и 10/15 (60%) больных, соответственно, ремиссия — у 10/15 (60%) детей через 12 мес лечения. Нежелательные явления отмечены у 6/15 (40%) пациентов и характеризовались легкой степенью тяжести. У 3 пациентов имело место обострение инфекции Herpes labialis, 3 детей перенесли острую респираторную инфекцию. **Выводы:** абатацепт эффективен у больных с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, рефрактерным к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, комбинированной иммуносупрессивной терапии.

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

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 64–72)

E.I. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, E.V. Mitenko<sup>1</sup>, N.I. Taibulatov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation

## Results of the IV Phase of the Open Clinical Trial on Efficacy and Safety of Abatacept Usage in Children and Adolescents with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations in Russia

**Aim:** to assess efficacy and safety of abatacept usage in children and adolescents with polyarticular juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. **Patients and methods:** 15 patients aged 13 (11; 14,5) years old were included into the study; the mean duration of disease course was 4 (3; 5) years. The disease was diagnosed based on the ILAR criteria. All the patients were performed routine clinical and laboratory examination. Efficacy of treatment was assessed according to the pediatric criteria for improvement of the American College of Rheumatology (ACR<sub>pedi</sub>). Target characteristics of treatment efficacy were: the number of patients with 30/50/70/90% improvement according to the ACR<sub>pedi</sub> criteria during first 4 months from the therapy administration, and then — every 2 months; percentage of non-active stage and remission achievement. **Results:** in 4 months after beginning of treatment improvement according to the ACR<sub>pedi</sub> 30/50 criteria was observed in 60/30% of patients; in 6 months according to the ACR<sub>pedi</sub> 30/50/70 criteria — in 80/40/40%, respectively; in 12 months according to the ACR<sub>pedi</sub> 70 criteria — in 80% of patients. Non-active stage of disease in 6 and 12 months was confirmed in 6/15 (30%) and 10/15 (60%) of patients, respectively. Remission was confirmed in 10/15 (60%) of children in 12 months of therapy. Side effects were observed in 6/15 (40%) of children and were mild. Three patients had relapses of Herpes labialis infection, 3 other had acute respiratory tract infections. **Conclusions:** abatacept is effective for treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis, resistant to steroids, methotrexate and combined immunosuppressive treatment.

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

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 64–72)

## ВВЕДЕНИЕ

Понятие «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) включает в себя клинически гетерогенную группу артритов с дебютом в возрасте до 16 лет и продолжительностью более 6 нед [1]. Это самое распространенное хроническое ревматическое заболевание у детей, приводящее к значительному снижению качества их жизни [1–3]. ЮИА — иммуноагрессивное заболевание, важную роль в развитии которого играют как генетические, так и внешние факторы [1, 2, 4].

Лечение ЮИА включает противовоспалительные препараты и иммунодепрессанты [5]. Однако у 50% детей достичь ремиссии болезни не удается [6]. Резистентность к терапии приводит к деструктивным изменениям в суставах, задержке роста и инвалидизации больных [5]. С началом применения генно-инженерных биологических препаратов в ревматологии прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания значительно улучшился [6–9]. Биологическая терапия — это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принципа лечения болезней с использованием лекарственных средств, блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ. Биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, оказывают максимально избирательное действие на иммунную систему, позволяют устранить необходимое звено в патогенетической цепи заболевания и в минимальной степени затрагивают физиологические механизмы [5, 6]. Мишенями для биологических агентов служат цитокины и их рецепторы, медиаторы повреждения, CD-молекулы, костимулирующие и коингибирующие молекулы. В настоящее время разработаны протоколы по дифференцированному назначению генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от субтипа ЮИА [9, 10].

Известно, что Т лимфоциты играют фундаментальную роль в патогенезе ревматоидного артрита [11, 12]. Активированные Т лимфоциты и другие клетки иммунной системы продуцируют провоспалительные цитокины и другие биологически-активные вещества. Развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, происходит воспаление синовиальной оболочки и разрушение суставов [11]. Именно поэтому одним из важных направлений в терапии ревматоидного артрита и ЮИА является подавление патологической активации Т лимфоцитов. Для полной активации Т лимфоцитов необходимо 2 сигнала от антигенпрезентирующей клетки. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, которые экспрессируются на мембране антигенпрезентирующих клеток, а второй — за счет взаимодействия костимулирующих рецепторов на Т лимфоцитах и соответствующих лигандов на антигенпрезентирующих клетках [11–13]. Существует несколько механизмов костимуляции. Наиболее изученный сигнал обеспечивается взаимодействием молекулы CD28 Т лимфоцитов и CD80/CD86 на антигенпрезентирующих клетках. Активированные Т лимфоциты экспрессируют цитотоксический Т лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA4). CTLA4 с более высокой авидностью связывается с CD80/CD86 и является эндогенным ингибитором костимуляции Т лимфоцитов [14].

Изучение механизма, ограничивающего неконтролируемую активацию Т клеток в процессе иммунного ответа, дало возможность разработать препарат абатацепт (Оренсия, «Bristol Myers Squibb», США). Абатацепт —

полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG<sub>1</sub>. 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 [15]. Как и нативный CTLA4, этот белок связывается с более высокой авидностью с CD80/CD86, чем с CD28, и блокирует активацию Т лимфоцитов [15]. За счет угнетения активации и пролиферации Т лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лимфоциты и другие лейкоциты. Доклинические исследования показали, что абатацепт был эффективен при лечении коллагенового артрита у крыс [14].

Эффективность и безопасность абатацепта исследовали в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов в возрасте старше 18 лет с активным ревматоидным артритом, рефрактерных к одному из иммунодепрессантов и/или ингибитору фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  [15–33]. Особый интерес представляет рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности абатацепта, в которое были включены 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с различными вариантами ЮИА (олиго-, полиартрит РФ- и РФ+, системный вариант без системных проявлений) [34]. Результаты данного и других исследований продемонстрировали достаточный уровень эффективности и высокий профиль безопасности абатацепта при ЮИА, что позволило зарегистрировать препарат по показаниям «ювенильный идиопатический артрит» у детей в возрасте с 6 лет [34, 35].

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего открытого клинического исследования IV фазы.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность абатацепта у детей и подростков с полиартрикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В открытое проспективное наблюдательное исследование были включены пациенты с полиартрикулярным вариантом ЮИА, лечившиеся препаратом абатацепт с августа 2010 по март 2012 г. Во всех случаях применение абатацепта было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на участие в «Открытом клиническом исследовании IV фазы по изучению эффективности и безопасности абатацепта у детей и подростков с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений в России».

### Клинико-демографическая характеристика

Под наблюдением находились 15 пациентов (14 девочек и 1 мальчик) в возрасте 13 (11; 14,5) лет (табл. 1). Средний возраст дебюта болезни составил 9 (8; 11,5) лет, средняя длительность болезни до назначения абатацепта — 4 (3; 5) года.

На момент начала терапии у 12 (80%) детей суставной синдром носил полиартрикулярный характер, у 3 (20%) — олигоартрикулярный (табл. 2). Число суставов с активным

**Таблица 1.** Демографическая характеристика больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, включенных в исследование

Показатель	Группа больных ЮИА (n = 15)
Пол: мальчики/девочки	1/14
Возраст, годы (Me, 25; 75)	13 (11; 14,5)
Возраст дебюта заболевания, годы, (Me, 25; 75)	9 (8; 11,5)
Длительность заболевания, годы (Me, 25; 75)	4 (3; 5)

артритом составило 10 (8; 12), число суставов с нарушением функции — 10 (8; 11). Клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. Медиана показателя СОЭ превышала нормальные значения в 2 раза, сывороточной концентрации СРБ — в 3 раза (см. табл. 2).

Таким образом, на момент начала лечения абатацептом у всех пациентов с ЮИА имел место активный суставной синдромом и высокие лабораторные показатели активности заболевания.

### Предшествующая терапия

До начала лечения абатацептом всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (табл. 3).

Все дети получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В связи с высокой активностью заболевания двум больным по месту жительства в территориальном медицинском учреждении проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5 мг/кг массы тела на введение; 11 — внутрисуставное введение глюкокортикоидов кратностью от 1 до 10 раз в год.

До назначения абатацепта все больные лечились метотрексатом в дозе 18 (15; 22) мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, 1 ребенок получал комбинацию метотрексата и циклоспорина, 2 — метотрексата и лефлуномида, 2 — метотрексата и сульфасалазина.

### Критерии включения

Установленный диагноз «Ювенильный идиопатический артрит» (по критериям ILAR) [1], позитивный или негативный по ревматоидному фактору (РФ+ и РФ-); мальчики и девочки в возрасте от 6 до 17 лет (включительно); наличие в анамнезе не менее 5 суставов с активным артритом или не менее 2 суставов с активным артритом и 2 с ограничением движений на момент включения в исследование; предшествующий неадекватный ответ или непереносимость как минимум одного базисного противовоспалительного препарата, кроме биологических препаратов; наличие информированного согласия родителей и пациентов в возрасте старше 14 лет.

### Критерии исключения

Системный вариант ЮИА или наличие таких системных проявлений болезни в течение 6 мес до включения в исследование, как интермиттирующая лихорадка, сыпь, гепато- и/или спленомегалия, плеврит, перикардит, синдром активации макрофагов; активный увеит; наличие инфекционного заболевания на момент включения или частые острые или хронические инфекции в течение последних 3 мес до включения в исследование; активный туберкулез, требующий терапии в течение 3 предыдущих лет; повышение сывороточной концентрации мочевины, креатинина, билирубина, печеночных транс-

аминаз; лейко-, нейтро-, тромбоцитопения; пациенты, получавшие генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб, этанерцепт или тоцилизумаб).

### Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации мочевины, креатинина, мочевого кислоты, билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществляли 1 раз в 2 нед. Все пациенты прошли диагностику туберкулеза, включая выполнение реакции Манту с 2 ТЕ, Диаскинтест и компьютерную томографию легких. Пациентов с положительным туберкулиновым тестом не включали в исследование, если только они не начали терапию латентного туберкулеза не позднее 4 нед до начала исследования, и у них не было обнаружено рентгенологических признаков туберкулезной инфекции.

Число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ определяли ежемесячно.

Эффективность терапии оценивали по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub> 30, 50 и 70), которые включают следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления (с экссудацией и/или болью и нарушением функции), число суставов с нарушением функции, СОЭ и сывороточная концентрация СРБ, а также общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы, ВАШ), оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (при помощи ВАШ); общая оценка состояния здоровья с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Минимальное значение индекса состояния здоровья по CHAQ — 0, максимальное — 3. Индекс CHAQ < 1,5 соответствовал минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ > 1,5 — выраженным.

Под 50% улучшением понимали как минимум 50% улучшение по сравнению с исходными показателями не менее 3 из 6 вышепредставленных показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивали также 70 и 90% улучшение по указанным критериям. Эффект считали отличным в случае достижения 70 и 90% улучшения, хорошим — при достижении 50% и удовлетворительным — при достижении 30% улучшения.

Первичной конечной точкой исследования являлось определение числа пациентов, достигших 30% улучшения по АКР<sub>педи</sub> через 6 мес от начала терапии. Вторичными конечными точками были определение доли больных,

у которых зарегистрировали 30, 50, 70 и 90% улучшение по АКР<sub>педи</sub> в течение первых 4 мес от начала терапии, а затем каждые 2 мес (на 6, 8, 10 и 12-м мес). Кроме того, определяли число пациентов с зарегистрированным 50 и 70% улучшением по АКР<sub>педи</sub>. Дополнительной конечной точкой исследования стала оценка доли детей, у которых была достигнута стадия неактивной болезни и лекарственная ремиссия заболевания через 6 и 12 мес терапии.

Статус неактивной болезни регистрировали, исходя из следующих критериев: отсутствие суставов с активным артритом; нормальные значения СОЭ и СРБ; отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ); длительность утренней скованности менее 15 мин. Если статус неактивной болезни сохранялся в течение 6 последовательных месяцев наблюдения, то регистрировали лекарственную ремиссию заболевания согласно критериям С. Wallace [36].

В исследовании проводилась оценка безопасности и переносимости препарата в течение 12 мес терапии, выявление нежелательных и острых инфузионных реакций, возникновение опухолевых заболеваний, серьезных отклонений показателей жизнедеятельности организма и лабораторных показателей.

#### Схема введения абатацепта

Абатацепт вводили внутривенно по схеме 0, 2, 4 и далее каждые 4 нед на протяжении 12 мес в дозе 10 мг/кг массы тела на инфузию. Инфузии осуществляли в течение 1 ч со скоростью 10 мл/ч в течение первых 15 мин, затем скорость увеличивали до 130 мл/ч.

#### Фоновая терапия

Инфузии абатацепта проводились на фоне приема метотрексата в дозе 18 (15; 22) мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед.

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25-й, 75-й процентиля). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

**Динамика суставного синдрома.** Анализ динамики показателей активности суставного синдрома показал, что число суставов с активным артритом последовательно уменьшалось в течение всего периода терапии абатацептом. Статистически значимо число суставов с активным артритом уменьшилось к 4-му мес лечения: 10 (8; 112) и 7 (5; 8) до и после лечения, соответственно ( $p < 0,01$ ). К 12-му мес лечения число суставов с активным артритом составляло 3 (2; 4), ( $p < 0,001$ ; рис. 1).

Такая же тенденция отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых также статистически значимо сократилось через 6 мес (рис. 2). К 12-му мес наблюдения медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 5 раз ( $p < 0,001$ ; см. рис. 2).

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, включенных в исследование

Показатель, (Ме, 25; 75)	Группа больных ЮИА (n = 15)
Число суставов с активным артритом	10 (12; 8)
Число суставов с нарушением функции	10 (11; 8)
Общая оценка состояния врачом, 100 мм ВАШ	53 (43; 62)
Общая оценка самочувствия родителями, 100 мм ВАШ	65 (55; 75)
Суммарный балл по шкале CHAQ: 0 (наилучший) — 3 (наихудший)	1,1 (1; 1,2)
СОЭ, мм/ч	28 (20; 35)
Сывороточная концентрация СРБ, мг/мл	16 (10; 20)

*Примечание.* ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (от 0 до 3 баллов), СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

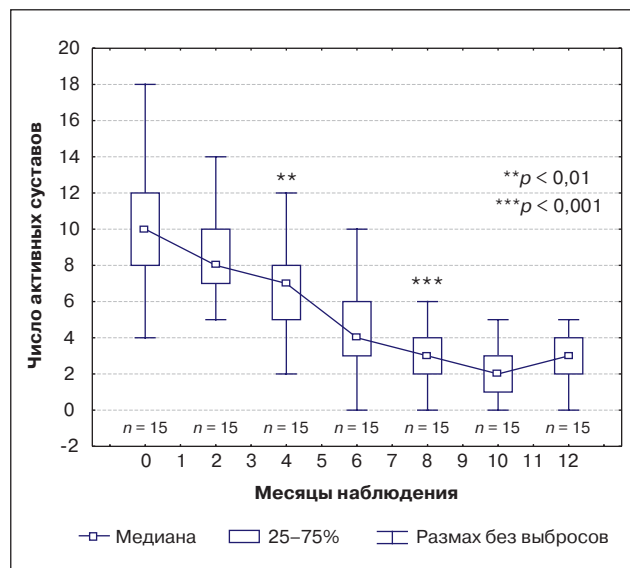
**Таблица 3.** Характеристика предшествующей терапии больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, включенных в исследование

Показатель	Группа больных ЮИА (n = 15)
НПВС	15
Пульс-терапия метилпреднизолоном	2
Локальная терапия глюкокортикоидами	11
Метотрексат	15
Циклоспорин	1
Лефлуномид	2
Сульфасалазин	2

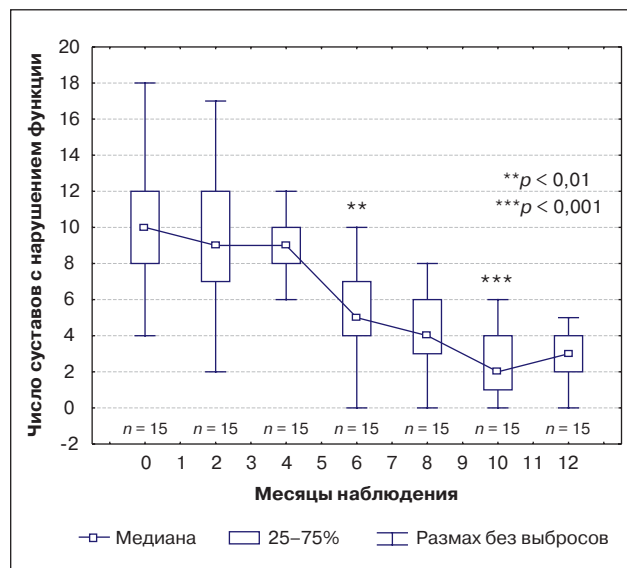
*Примечание.* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.



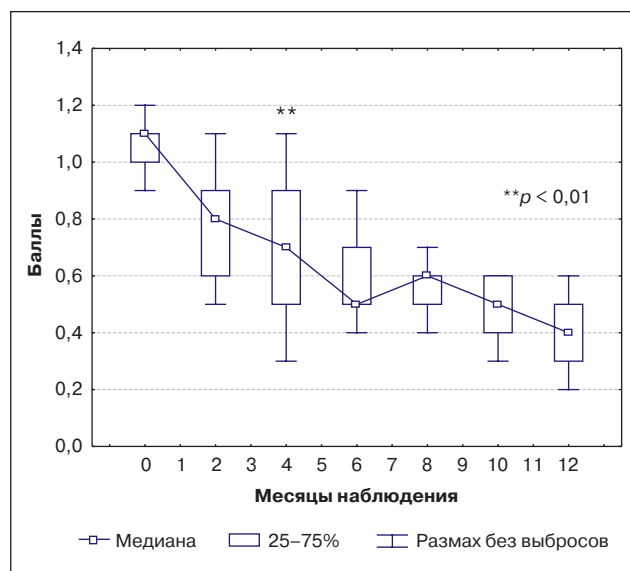
**Рис. 1.** Динамика числа суставов с активным артритом у больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом



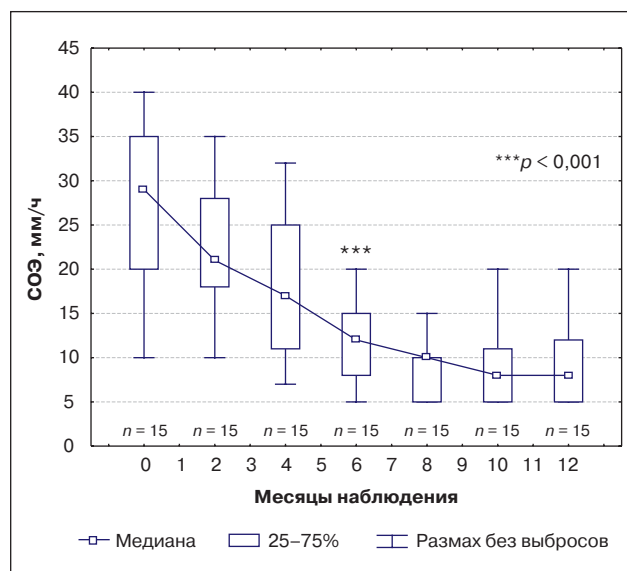
**Рис. 2.** Динамика числа суставов с нарушением функции у больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом



**Рис. 3.** Динамика функциональной недостаточности у больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся абатацептом, по индексу CHAQ



**Рис. 4.** Динамика показателя скорости оседания эритроцитов у больных полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом



Наряду с уменьшением числа суставов с активным артритом, а также суставов с нарушением функции у больных наблюдали значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 3).

До начала исследования индекс функциональной недостаточности по родительской версии опросника CHAQ составлял 1,1 (1,0; 1,1) балла, что соответствовало умеренной степени ограничения повседневной активности пациентов.

Через 4 мес лечения абатацептом индекс CHAQ достоверно уменьшился: 1,1 (1,0; 1,1) и 0,7 (0,5; 0,9) до и после лечения, соответственно ( $p < 0,01$ ). Через 6 мес значение индекса функциональной недостаточности составило 0,5 (0,5; 0,7) баллов, что свидетельствовало об отсутствии каких-либо ограничений в повседневной жизни. К 12 мес от начала терапии

значение индекса CHAQ снизилось до 0,4 (0,3; 0,5) баллов (см. рис. 3).

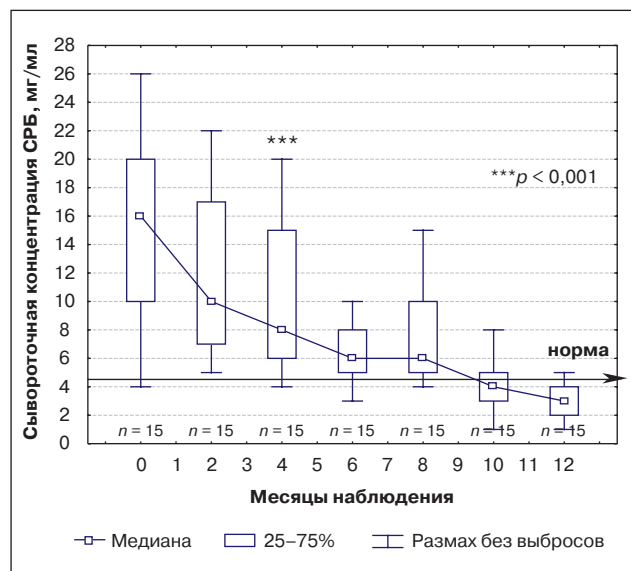
#### Динамика лабораторных показателей активности.

Терапия абатацептом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. На фоне лечения отмечено статистически значимое снижение СОЭ, сывороточной концентрации СРБ (рис. 4, 5).

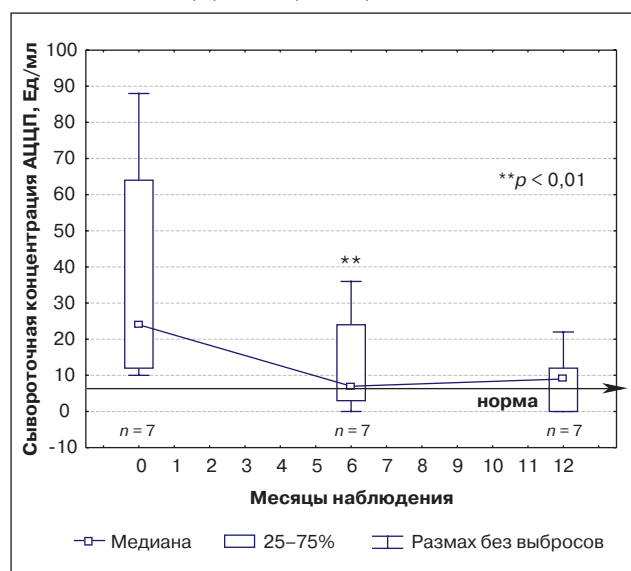
До начала лечения медиана показателя СОЭ составляла 28 (20; 35) мм/ч. На протяжении всего периода наблюдения этот показатель неуклонно снижался и нормализовался к 6-му мес терапии, составив 12 (7; 15) мм/ч (см. рис. 4).

Также наблюдалось снижение, а затем и нормализация сывороточной концентрации СРБ. До начала лечения этот показатель превышал норму в 3 раза. Через 4 мес значение сывороточной концентрации СРБ статистически значимо снизилось (16 и 8 г/л до и через 4 мес, соот-

**Рис. 5.** Динамика показателя сывороточной концентрации С-реактивного белка у больных полиарткулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом



**Рис. 7.** Динамика показателя сывороточной концентрации антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у больных полиарткулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом

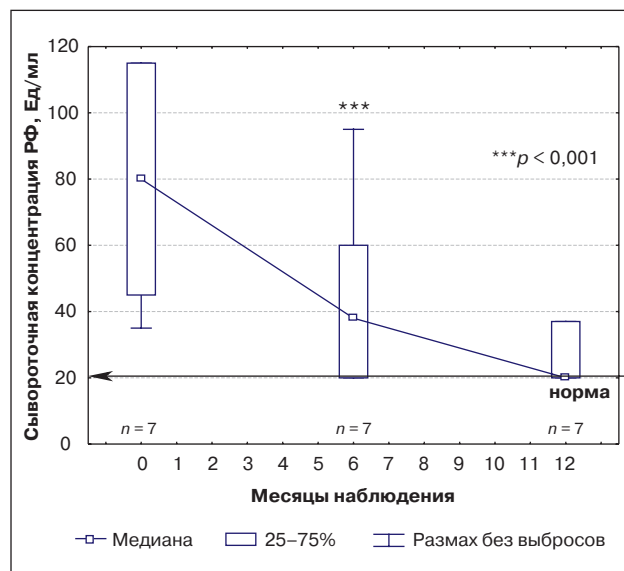


ответственно;  $p < 0,001$ ). К 10-му мес терапии этот показатель находился в пределах нормы у 11 (73%) пациентов (см. рис. 5).

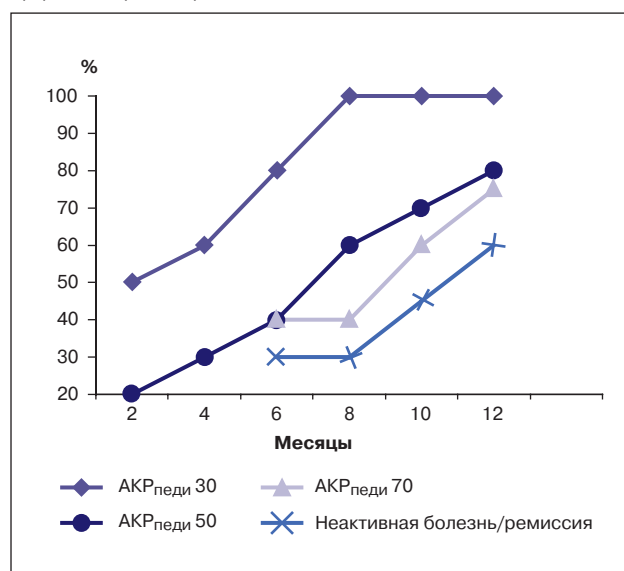
У 7 детей до начала терапии в сыворотке крови определялся РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. До начала лечения сывороточная концентрация РФ составляла 80 Ед/мл и превышала нормальную в 4 раза. Через 6 мес этот показатель снизился в 2 раза и составил 40 Ед/мл, а через 12 мес — 20 Ед/мл (рис. 6). Негативными по содержанию РФ в сыворотке крови стали 6 из 7 пациентов.

Концентрация антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови до начала лечения была равна 24 (12; 64) Ед/мл и превышала нормальное

**Рис. 6.** Динамика показателя сывороточной концентрации ревматоидного фактора у больных полиарткулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом



**Рис. 8.** Эффективность терапии абатацептом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов у больных полиарткулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом



значение в 3 раза. Через 6 мес от начала лечения она снизилась практически до нормального значения, составив 7,5 (4; 24) Ед/мл (рис. 7). К 12-му мес наблюдения негативными по содержанию антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови стали 5 из 7 пациентов.

**Улучшение по АКР<sub>педи</sub>.** Через 2 мес улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50 было достигнуто у 50 и 20% больных, соответственно; через 4 мес — у 60 и 30%, соответственно. Через 6 мес улучшение по критериям 30/50/70 зарегистрировали у 80, 40 и 40% детей, соответственно; стадию неактивной болезни — у 4/15 (30%) детей. Через 1 год улучшение по критерию АКР70 наблюдали у 70% пациентов; неактивная болезнь и ремиссия зафиксированы у 10/15 (60%) больных (рис. 8).

**Таблица 4.** Нежелательные явления у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом

Нежелательные явления	Пациенты, n (%)
Инфекционные заболевания:	
• Обострение герпетической инфекции	3 (20)
• Острая респираторная инфекция	3 (20)

**Нежелательные явления.** Оценку безопасности лечения абатацептом осуществляли по зарегистрированным нежелательным явлениям, лабораторным показателям, на основании результатов физикального обследования (артериальное давление, частота сердечных сокращений).

Нежелательные явления оценивали у всех пациентов, включенных в исследование.

Лечение абатацептом переносилось хорошо, и все нежелательные явления были легкими по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Инфузионные реакции (т.е. возникающие во время введения препарата и в течение 24 ч после него) отмечены не были. В процессе наблюдения также не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с изменениями лабораторных показателей.

Инфекционные нежелательные явления имели место у 6/15 (40%) пациентов. У 3 детей было зафиксировано обострение инфекции *Herpes labialis*, еще 3 перенесли острую респираторную инфекцию (табл. 4).

На фоне терапии абатацептом не выявлено случаев малигнизации и не зарегистрировано летальных исходов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Персистенция активного артрита при полиартикулярном варианте ЮИА является сложной терапевтической задачей. Традиционные иммунодепрессанты и ингибиторы ФНО  $\alpha$  при этом варианте заболевания не всегда эффективны [2–8]. Длительное применение глюкокортикоидов приводит к развитию тяжелых нежелательных явлений и не предотвращает развития деструктивных изменений в суставах [37].

Результаты нескольких международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований при ревматоидном артрите у взрослых, а также одного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования у детей показали высокую эффективность абатацепта для лечения заболевания как у взрослых, так и у детей. Кроме того, был отмечен хороший профиль безопасности препарата [20, 23, 25, 28, 31, 34].

В наше исследование вошли 15 пациентов с полиартикулярным ЮИА, которые получали абатацепт. Длительность наблюдения составила 12 мес. Большинство пациентов имели поздний артрит с длительностью болезни более 2 лет, все лечились метотрексатом в стандартной дозе и другими иммунодепрессантами.

Исследование носило характер проспективного наблюдательного, без группы контроля. Нами была показана высокая эффективность абатацепта по критериям АКР<sub>педи</sub>. Через 4 мес от начала лечения 30% улучшение было зафиксировано уже у 60% больных, 50% улучшение — у 30%. К окончанию первого полугодия от начала лечения 30% улучшение отмечалось у 80% пациентов, 50 и 70% улучшение — у 40% больных; 30% пациентов находились в стадии неактивной болезни. К 12-му мес терапии у 80% пациентов было достигнуто 70% улучшение.

Анализ эффективности абатацепта показал, что через 6 мес терапии статус неактивной болезни был зарегистрирован у 5/15 (30%) больных, через 12 мес —

у 10/15 (60%) пациентов, ремиссия болезни — у 10/15 (60%) детей.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании AWAKEN по изучению эффективности и безопасности абатацепта, в которое было включено 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ЮИА (олигоартрит, полиартрит РФ- и РФ+, системный вариант без системных проявлений), была продемонстрирована практически аналогичная эффективность абатацепта. Так, к окончанию открытой фазы исследования (через 4 мес) улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 было зарегистрировано у 65/50/28% больных [36]. Через 6 мес терапии 30% улучшение по АКР<sub>педи</sub> зафиксировали у 82% детей, лечившихся абатацептом, по сравнению с 69%, получавшими плацебо. Согласно критериям АКР<sub>педи</sub> 50/70/90, улучшение было зарегистрировано у 77/53/40% детей, получавших абатацепт. К моменту окончания исследования статус неактивной болезни отмечен у 43% пациентов, лечившихся абатацептом [34].

В нашем исследовании статуса неактивной болезни к окончанию исследования достигли 60% пациентов, что, вероятно, связано с более однородной и малочисленной группой детей. В исследовании AWAKEN были включены пациенты и с олигоартритом, и с ЮИА без системных проявлений.

Необходимо отметить хорошую переносимость абатацепта. В нашем исследовании нежелательные явления, отмеченные у 6 (40%) пациентов, были легкими по степени тяжести. Частота развития нежелательных явлений в исследовании AWAKEN в группе плацебо и абатацепта была одинаковой: у 55 и 62% пациентов, соответственно. Постинфузионные реакции наблюдали у 4% больных в период открытой фазы и 3% в группах абатацепта и плацебо в двойной слепой период. В течение открытой фазы у 6 пациентов были зарегистрированы серьезные побочные реакции, не связанные с препаратом, и 1 случай лейкемии.

Таким образом, профиль безопасности абатацепта в нашем исследовании был несколько выше, но в целом не отличался от такового, описанного ранее у пациентов с ЮИА, по данным рандомизированных исследований, и являлся ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты [34, 35]. Нежелательные явления выражались инфекциями легкой степени без изменений со стороны лабораторных показателей. На фоне лечения абатацептом летальных исходов не зарегистрировано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты годового проспективного наблюдательного исследования показали, что абатацепт эффективен у больных с РФ+ и РФ-вариантами полиартикулярного артрита, рефрактерных к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, комбинированной иммуносупрессивной терапии. Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома, обеспечил нормализацию лабораторных показателей активности болезни у 60% пациентов через 1 год от начала терапии.

## REFERENCES

1. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull. NYU Hospital Joint Dis.* 2012; 70 (3): 152–166.
2. Beena J.P. Juvenile idiopathic arthritis: review of the literature and case report. *J. Dent. Child (Chic).* 2013; 80 (1): 25–30.
3. Alekseeva E.I., Alekseeva A.M., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Mikhaleva G.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (4): 30–44.
4. Ruperto N., Lovell D.J., Li T., Sztajn bok F. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Care Res. (Hoboken).* 2010; 62 (11): 1542–1551.
5. Otten M.H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L.W. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 21.
6. Ungar W.J., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman B.M., Laxer R.M. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthr. Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (1): 111–119.
7. Alekseeva E.I., Valieva S.I., Denisova R.V., Bzarova T.M. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (5): 51–56.
8. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13 (3): 361–376.
9. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthr. Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (4): 465–482.
10. Baranov A.A., Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I., Denisova R.V. etc. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 13 (1): 37–56.
11. Lagana B., Vinciguerra M., D'Amelio R. Modulation of T-cell co-stimulation in rheumatoid arthritis: clinical experience with abatacept. *Clin Drug Investig.* 2009; 29 (3): 185–202.
12. Kormendy D., Hoff H., Hoff P., Broker B.M., Burmester G.R., Brunner-Weinzierl M.C. Impact of the CTLA-4/CD28 axis on the processes of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 81–87.
13. Li X., Zhang C., Zhang J., Zhang Y., Wu Z., Yang L., Xiang Z., Qi Z., Zhang X., Xiao X. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. *J. Clin. Immunol.* 2012; 32 (3): 530–539.
14. 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.
15. Bergman M., Furfaro N. Individualizing therapy for rheumatoid arthritis: New strategies for maximizing treatment outcomes. *PCE Updates in Rheumatology.* 2010; 3 (2): 1–12.
16. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 631–637.
17. Kremer J.M., Russell A.S., Emery P., Abud-Mendoza C., Szechinski J., Westhovens R., Li T., Zhou X., Becker J.C., Aranda R., Peterfy C., Genant H.K. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (10): 1826–1830.
18. Guyot P., Taylor P.C., Christensen R., Pericleous L., Drost P., Eijgelshoven I., Bergman G., Lebmeier M. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United Kingdom. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (6): 1198–1206.
19. Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R., van der Heijde D., Citera G., Zhao C., Maldonado M., Fleischmann R. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 28–38.
20. Westhovens R. The long-term effectiveness and safety of abatacept in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol. Musculoskeletal Med.* 2011; 2 (1): 25–28.
21. Conaghan P.G., Durez P., Alten R.E., Burmester G.-R. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1287–1294.
22. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W., Russell A.S. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 865–876.
23. Weinblatt M.E., Moreland L.W., Westhovens R. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: Integrated analyses of up to 8 years of treatment from the Abatacept clinical trial program. *J. Rheumatol.* 2013; 40: 6.
24. 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; doi: 10.1136/ard.2008.099218.
25. Schiff M., Keiserman M., Coddling C., Songcharoen S. 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.
26. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W., Russell A.S. et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 953–963.
27. Genant H.K., Peterfy C.G., Westhovens R., Becker J.C. 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.
28. 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. P. 2208–2225.
29. 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.
30. 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. [FRI0171]. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 341.
31. Khraishi M., Russell A., Olszynski W.P. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: A review. *Clin. Ther.* 2010; 32 (11): 1855–1870.
32. 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.
33. Sibilia J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in 4 patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007; 25 (Suppl. 46): 46–56.
34. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., Ruperto N. Efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2010; 62 (6): 1792–1802.



35. Goldzweig O., Hashkes P.J. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Des. Dev. Ther.* 2011; 5: 61–70.
36. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irt L., Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929–936.
37. Bzarova T.M., Alekseeva E.I., Peterkova V.A. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2006; 5 (5): 13–18.