

Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, Н.В. Ивянская<sup>2</sup>, А.В. Краснопольская<sup>1</sup>, П.А. Трупанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница, Саранск, Российская Федерация

## Абатацепт в лечении ювенильного идиопатического артрита: данные международных исследований и опыт использования в Республике Мордовия

### Contacts:

Larisa Balykova, Doctor of Medical Science, professor, head of a chair of pediatrics of the Federal State Educational Government-Financed Institution of the higher vocational education "Ogarev Mordovia State University"

Address: Rosy Lyuksemburg St., 15, Saransk, 430032, Tel.: (8342) 35-30-02, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Article received: 20.03.2014, Accepted for publication: 25.04.2014

Предлагаем обзор современных представлений о месте абатацепта в лечении ювенильного идиопатического артрита с акцентом на высокий профиль его безопасности и возможность использования у пациентов, рефрактерных к стандартной базисной терапии и ингибиторам фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Представлены результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности абатацепта при различных вариантах ревматоидного артрита у взрослых и ювенильного идиопатического артрита у детей. Раскрыты преимущества и перспективы использования препарата в детской ревматологии: возможность назначения в монотерапии, в т. ч. у пациентов с непереносимостью или недостаточной эффективностью метотрексата/ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Авторами также приведены собственные данные о применении абатацепта у 8 детей с ювенильным идиопатическим артритом, проживающих в Республике Мордовия, в т. ч. составляющих группу риска по активации туберкулезной инфекции. 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов через 1 год наблюдения достигли 75% детей, половина из которых были рефрактерны к генно-инженерным биологическим препаратам.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит, абатацепт.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 28–35)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание суставов у детей, поражающее 0,15–1,5% детского населения [1]. В Республике Мордовия, по данным регистра, на 01.01.2014 г. насчи-

тывается 98 детей и 57 подростков, страдающих ЮИА. Распространенность и первичная заболеваемость составляют 109,1 и 16,6 на 100 тыс. детей соответствующего возраста. При этом первичная заболеваемость практически аналогична среднероссийским показате-

L.A. Balykova<sup>1</sup>, N.V. Ivyanskaya<sup>2</sup>, A.V. Krasnopol'skaya<sup>1</sup>, P.A. Trupanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute of the Mordvinian State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russian Federation

<sup>2</sup> Children Republican Clinical Hospital, Saransk, Russian Federation

## Abatacept in Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: International Data and Experience of Usage in the Republic of Mordovia

The authors represent a review of modern views on abatacept usage in treatment of juvenile idiopathic arthritis emphasizing its high level of safety and possibility to use it in patients resistant to standard basic therapy and tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors. The results of clinical investigations on assessment of efficacy and safety of abatacept in treatment of various types of rheumatoid arthritis in adults and juvenile idiopathic arthritis in children are given. Among the advantages and prospects of abatacept usage in pediatric rheumatology is possibility to its administration as monotherapy, particularly in patients with intolerability or insufficient efficacy of methotrexate and/or tumor necrosis factor  $\alpha$ . The authors also show their own data on abatacept usage in 8 children with juvenile idiopathic arthritis in the Republic of Mordovia, among them — patients with high risk of tuberculosis infection activation. In 1 year 75% of children (half of them being resistant to genetically engineered biological agents) achieved 50% improvement according to the pediatric criteria of the American College of Rheumatology.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, rheumatoid arthritis, abatacept.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 28–35)

лям, а распространенность превышает таковую более чем в 1,5 раза, что, возможно, связано с высокой частотой носительства среди лиц угро-финской расы (составляющей коренное население республики) HLA-B27-антигена. В структуре ЮИА в Мордовии преобладают олиго- и полиартикулярные варианты, а также энтезитные артриты, составляющие в общей сложности 65–90% всех случаев болезни (рис. 1).

Лечение ЮИА, несмотря на достигнутые успехи, является одной из наиболее актуальных и не до конца решенных задач детской ревматологии, поскольку единая терапевтическая тактика в отношении этого заболевания до недавнего времени отсутствовала [2, 3]. В 2011 г. Американской коллегией ревматологов (АКР) утверждены рекомендации по дифференцированной тактике лечения ЮИА, а 2 годами позже опубликован отечественный вариант подобных рекомендаций, учитывающий специфику российского контингента больных, особенности лекарственного обеспечения и традиции отечественной детской ревматологии [4, 5]. В обоих изданиях подчеркивается, что современные средства базисной терапии (в частности, «золотой стандарт» — метотрексат) высокоэффективны и относительно безопасны у большинства пациентов [6, 7]. Вместе с тем существует небольшая когорта больных (как правило, со злокачественным полиартритом), рефрактерных к метотрексату, которым показаны генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [4, 5].

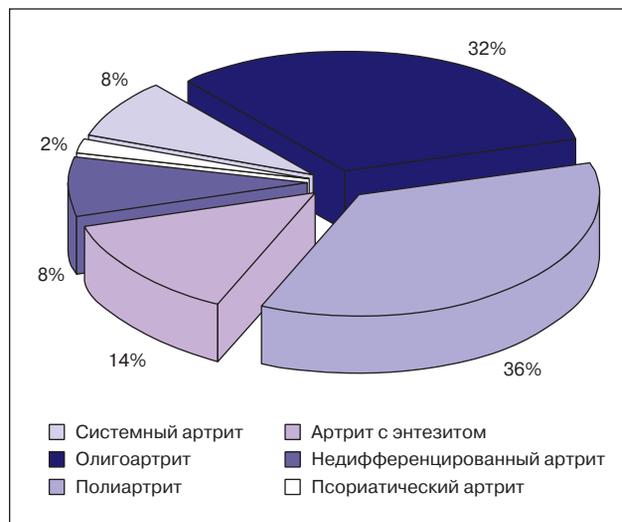
В настоящее время при ЮИА активно используют 5–7 препаратов из группы ГИБП, половину из которых составляют ингибиторы основного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , обладающие сопоставимой эффективностью и существенно улучшающие качество жизни и прогноз при тяжелых полиартикулярных вариантах заболевания [8–10]. В настоящее время в Мордовии ГИБП получают 26 детей (16% общего числа больных или 24% всех детей с активной фазой болезни), 14 из которых лечатся ингибиторами ФНО  $\alpha$ .

Относительно высокая стоимость ГИБП (может достигать \$15 000 в год), определенные возрастные ограничения, а также отсутствие в настоящее время средств для перорального приема в ряде случаев затрудняют их назначение. Кроме того, около 1/3 детей и подростков не дают адекватного ответа на ГИБП первого ряда (ингибиторы ФНО  $\alpha$ ), проводя до 60% времени в стадии активной болезни и наглядно демонстрируя участие других патогенетических механизмов в развитии ЮИА [11].

Также ввиду относительно недавнего (с начала XXI в.) опыта использования ГИБП у детей и подростков имеются ограниченные данные об их долговременной эффективности и безопасности. В настоящее время интенсивно накапливается и анализируется информация о возможной активации латентного туберкулеза, развитии вторичных инфекций, аутоиммунных болезней и опухолей у пациентов с ЮИА на фоне ГИБП [12]. В целом спектр побочных эффектов препаратов этой группы у детей и взрослых аналогичен, и часть из них (например, инфекционные осложнения, гепатотоксичность) регистрируют преимущественно при сочетании ГИБП с базисными и нестероидными противовоспалительными препаратами [13].

Грозным осложнением (или проявлением) аутоиммунного воспаления является ускоренное развитие атеросклероза коронарных артерий и аорты, что предопределяет более высокую относительно среднепопуляционной смертность пациентов с ревматоидным артритом, в т. ч. лиц молодого возраста, серопозитивных по ревматоид-

**Рис. 1.** Структура ювенильного идиопатического артрита в Республике Мордовия



ному фактору [14, 15]. Несмотря на то, что формирование атеросклеротической бляшки протекает достаточно медленно, а воспалительная активность болезни и проводимая терапия могут существенно модулировать скорость этого процесса, проблема сердечно-сосудистых и метаболических нарушений в детской ревматологии остается достаточно острой [16–19].

Одним из способов повышения эффективности терапии ЮИА наряду с блокадой отдельных провоспалительных цитокинов — ФНО  $\alpha$ , интерлейкины 1, 6 и др. — является возможность подавления источника их продукции — активированных Т клеток [20]. Процесс активации запускается при соединении пептида на поверхности антигенпрезентирующей клетки с рецептором Т лимфоцита. Однако для полной активации необходим дополнительный стимулирующий сигнал, который реализуется в процессе взаимодействия пептида CD28, экспрессирующегося активированными Т лимфоцитами, с лигандами CD80/CD86 на антигенпрезентирующих клетках [21, 22].

Одним из белков семейства CD28 является цитотоксический Т лимфоцитассоциированный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4), который обладает структурным сходством с CD28, но при этом гораздо более выраженным сродством к рецепторам и противоположной направленностью действия. Если посредством CD28 реализуется дополнительный возбуждающий сигнал для Т клеток, то CTLA-4 опосредует ингибирующий сигнал, тем самым уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов, активацию макрофагов и В клеток [23].

Абатацепт представляет собой растворимый рекомбинантный полностью человеческий белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA-4 и модифицированного Fc-фрагмента иммуноглобулина G, который конкурентно связывает CD80 или CD86 и лишает их способности к взаимодействию с CD28 Т лимфоцитов, ингибируя процесс Т-клеточной активации [24]. За счет этого абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом клетки иммунной системы [25].

Абатацепт успешно применяют у взрослых у пациентов с ревматоидным артритом (в т. ч. в виде монотерапии), рефрактерных к базисным средствам, в качестве альтернативы ингибиторам ФНО  $\alpha$  при их неэффек-

тивности или непереносимости. Препарат позволяет достичь существенного клинического улучшения, уменьшить явления костно-хрящевой деструкции и значительно улучшить качество жизни больных [26–28]. Хотя, по данным метаанализов, все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью [29–31], в большинстве исследований применение абатацепта (в отличие от ингибиторов ФНО  $\alpha$ ) не связывают с серьезным риском малигнизации и развития опасных инфекций, включая туберкулез [32–36].

Даже в исследовании ASSURE, куда включали пациентов с различной сопутствующей патологией, частота нежелательных явлений (инфекционных осложнений и злокачественных новообразований) у пациентов, лечившихся абатацептом и иммудепрессантами (90%), не отличалось от таковой в группе плацебо и иммунодепрессантов (87%), но риск развития инфекций существенно возрос при сочетании абатацепта с другими ГИБП [37].

Что касается сердечно-сосудистой безопасности абатацепта, то прямые данные по этому вопросу в литературе отсутствуют, однако принято считать, что эффективное подавление активности хронического аутоиммунного воспаления с помощью ГИБП и/или базисных противоревматических средств снижает атеросклерозопосредованную сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных с ревматоидным артритом [38, 39]. Данный эффект хорошо изучен для ингибиторов ФНО  $\alpha$  [40, 41], а для абатацепта и анакинры он лишь предполагается.

Для лечения ЮИА абатацепт был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, США) с шестилетнего возраста по результатам проведенного в 2008 г. рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования под руководством N. Rupperto [42]. В ходе четырехмесячного открытого open-label-периода 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР (АКР<sub>педи</sub> 30) было достигнуто у 123 (65%) из 190 детей с активным артритом и неэффективностью хотя бы одного базисного препарата и/или ингибитора ФНО  $\alpha$ , получавших абатацепт дополнительно к метотрексату.

В двойной слепой фазе исследования установлено, что у пациентов с ЮИА, получавших абатацепт, заболевание обострялось реже, чем у детей лечившихся плацебо (в 20 и 53% случаев, соответственно), а улучшение по АКР<sub>педи</sub> 30 к концу 6-го мес было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом, против 69%, получавших плацебо. При этом у 1/2 пациентов, получавших абатацепт, уже через 4 мес зафиксировали улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 50. Важно, что из 57 пациентов, предварительно получавших анти-ФНО-терапию, 22 (39%) достигли 30%, а 14 (25%) — 50% улучшения по критериям АКР<sub>педи</sub>, что свидетельствует об эффективности абатацепта у детей с ЮИА, рефрактерных к ингибиторам ФНО  $\alpha$ .

Переносимость абатацепта была хорошей: частота побочных эффектов на фоне его приема (70% в открытой фазе и 62% в двойной слепой фазе) была сопоставима с группой плацебо (55%). Наиболее часто регистрировали головную боль, тошноту, кашель, диарею и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные побочные эффекты, включая 1 случай лейкомии, зарегистрированы у 6 пациентов во время открытой фазы и не выявлены в слепом периоде, хотя ретроспективный анализ клинических данных показал, что, скорее всего, начальные проявления лейкоза предшествовали лечению абатацептом.

При длительном (до 5 лет) наблюдении за детьми, лечившимися абатацептом, общая эффективность терапии не отличалась от таковой у детей, прерывавших и не прерывавших инъекции абатацепта во время двойной слепой фазы, но число пациентов в стадии неактивной болезни на 589-е сут наблюдения было в 2 раза меньше в первой группе [43]. Продемонстрировано также положительное влияние абатацепта на качество жизни детей в виде улучшения сна, дневной активности, снижения интенсивности болевого синдрома [44]. Данные постмаркетингового наблюдения о безопасности применения абатацепта у 90 детей с ревматическими болезнями, длительно (до 10 лет) лечившихся препаратом, опубликованные педиатрическим комитетом FDA в 2009 г., показали развитие 6 серьезных реакций (4 — у пациентов с ЮИА и 2 — у больных, лечившихся по другим показаниям), в т.ч. 1 случая рассеянного склероза и 1 случая лимфомы у пациента с васкулитом, получавшего предварительно другие ГИБП и иммунодепрессанты [45].

В исследовании, проведенном в Канаде, сравнили стоимость лечения одним из ГИБП (инфликсимабом, этанерцептом, адалимумабом и абатацептом) со стоимостью базисной терапии ЮИА. Оказалось, что затраты на лечение абатацептом (прямые и непрямые, в т.ч. связанные с коррекцией побочных эффектов) до достижения 30% ответа по критериям АКР<sub>педи</sub> оказались наименьшими, по сравнению с другими ГИБП, и составили около \$16 205 в год на одного пациента [46], а недавно опубликованные данные, продемонстрировавшие эффективность подкожного введения абатацепта у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, открывают еще более широкие перспективы для его применения в детской ревматологии [47].

В Республике Мордовия лечение абатацептом (Оренсия производства компании Бристол-Маеирс Сквибб, США) получали 8 пациентов, т.е. 1/3 из всех получающих ГИБП. Максимальная продолжительность приема препарата составляет 6,5 лет. Характеристика детей представлена в табл.

В целом лечение абатацептом оказалось достаточно эффективным. Назначение препарата уже к 4-му мес лечения сопровождалось существенным уменьшением числа припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, а также снижением лабораторных маркеров активности воспаления. Все больные в среднем через  $3,8 \pm 0,4$  мес от начала лечения препаратом достигли 30% улучшения по критериям АКР<sub>педи</sub>. На наш взгляд, весьма важным является сохранение эффекта абатацепта с течением времени: как следует из рис. 2, доля детей, достигших 50% улучшения и стадии неактивной болезни через 1 год лечения, даже несколько возросла.

Анализируя результаты лечения пациентов, которым абатацепт был назначен в качестве препарата второго ряда (при неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНО  $\alpha$ ), и больных, которым препарат назначали в качестве ГИБП первого ряда, мы отметили, что 50% улучшения по АКР<sub>педи</sub> через 1 год лечения достигли 3 из 4 ФНО-наивных детей и 3 из 4 ФНО-неответчиков.

Имело место выраженное влияние препарата на качество жизни детей. Как следует из рис. 3, на фоне лечения уже к 4-му мес отмечалось заметное снижение индекса SNAQ и повышение функциональной активности пациентов.

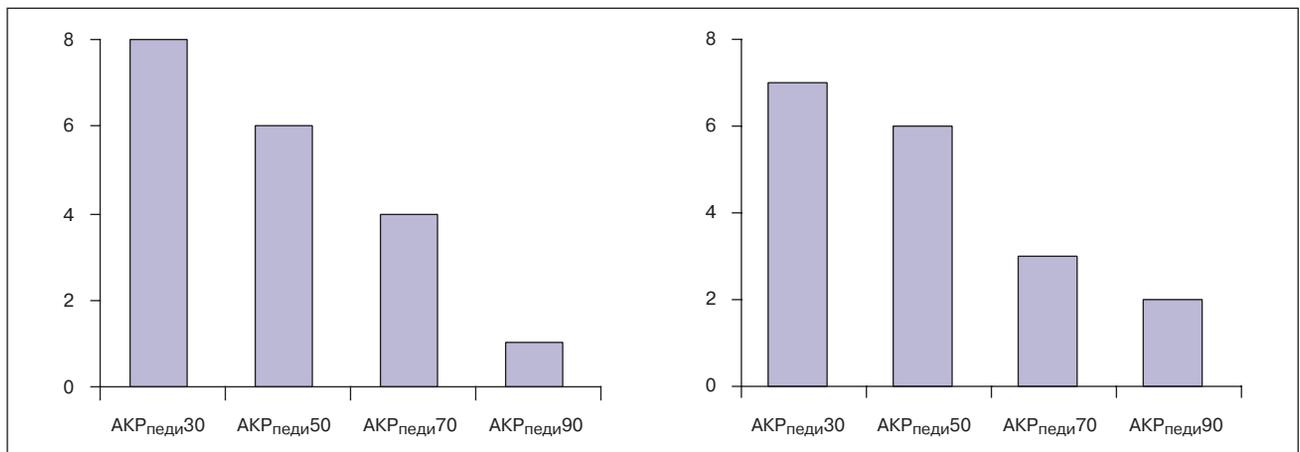
Несомненным преимуществом препарата является безопасность в отношении развития туберкулезной инфекции [48, 49]. Последнее обстоятельство является

**Таблица.** Клиническая характеристика пациентов, получавших абатацепт

Пациент	Возраст, лет	Форма заболевания по ILAR	Длительность болезни/лечения абатацептом	Показания к назначению абатацепта
Пациент С.	17	ЮИА, полиартрит, серопозитивный, R-стадия II–III, активность средняя, ФК II	13 лет/3 года	Неэффективность базисной противоревматической терапии, наличие факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе
Пациентка Х.	12	ЮИА, олигоартрит, распространившийся, R-стадия II, активность высокая, ФК II	4 года/2 года	Неэффективность базисной противоревматической терапии, наличие факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе
Пациент С.	18	ЮИА, олигоартрит, персистирующий, активность средняя, R-стадия II, ФК I–II	10 лет/6,5 лет	Неэффективность базисной противоревматической терапии и ингибиторов ФНО α, наличие факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе
Пациентка П.	12	ЮИА, полиартрит, серонегативный, активность средняя, R-стадия II, ФК II	7 лет/3 года	Неэффективность базисной противоревматической терапии и ингибиторов ФНО α, наличие факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе
Пациентка М.	16	ЮИА, олигоартрит, персистирующий, активность высокая, R-стадия II, ФК II	12 лет/4 года	Неэффективность базисной противоревматической терапии и ингибиторов ФНО, наличие факторов неблагоприятного прогноза
Пациентка Н.	15	ЮИА, артрит, ассоциированный с энтезитом, активность высокая, R-стадия II, ФК II	11лет/5 лет	Неэффективность базисной противоревматической терапии и ингибиторов ФНО α, наличие факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе
Пациент С.	12	ЮИА, полиартрит серопозитивный, активность средняя, R-стадия II, ФК II–III	1,5 года/6 мес	Неэффективность базисной противоревматической терапии, наличие факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе
Пациентка А.	6	ЮИА, полиартрит серопозитивный, активность средняя, R-стадия II, ФК II–III	1,5 года/1 год	Неэффективность базисной противоревматической терапии, наличие факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе

*Примечание.* R-стадия — рентгенологическая стадия; ФК — функциональный класс, ФНО — фактор некроза опухоли, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

**Рис. 2.** Эффективность абатацепта через 4 (слева, n = 8) и 12 (справа, n = 7) мес лечения



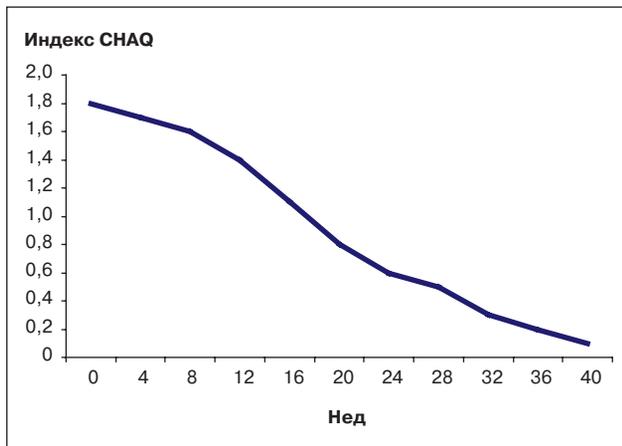
*Примечание.* АКР<sub>педи</sub> — критерии улучшения Американской коллегии ревматологов.

для Республики Мордовия крайне важным, поскольку в Мордовии располагаются исправительные учреждения Управления федеральной службы исполнения наказаний, и заболеваемость туберкулезом достигает 51,6 на 100 тыс. населения (при этом она высока даже среди постоянно проживающего населения — 33,3 на 100 тыс. по итогам 2013 г. среди взрослых, 26,1 на 100 тыс. — среди подростков и 15,1 на 100 тыс. — среди детей).

В последнем метаанализе, включившем данные 85 исследований, показано, что частота развития тубер-

кулеза на фоне применения ГИБП варьирует в широких пределах (0,01–2,6/100 пациенто-лет) и максимальна у пациентов, получавших инфликсимаб [50]. Действительно, ФНО α играет ключевую роль в ответной реакции организма на туберкулезную инфекцию (особенно в формировании гранулемы), и о повышенном риске ее развития у пациентов, получающих анти-ФНО-терапию, хорошо известно [51, 52]. Для абатацепта частота составляет 0,07–0,18, что вполне объяснимо с учетом особенностей механизма его действия. Кроме того, в классическом эксперименте доказано, что аба-

**Рис. 3.** Влияние абатацепта на качество жизни детей по опроснику CHAQ



тацепт не ослабляет противотуберкулезный иммунитет при хронической инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis* [53].

Мы имеем опыт длительного использования абатацепта у 3 тубинфицированных детей и 1 пациентки из группы высокого риска по развитию заболевания без активации туберкулезной инфекции. В целом следует отметить хорошую переносимость препарата всеми пациентами. Абатацепт не вызывал развития серьезных побочных эффектов и ухудшения метаболических показателей, а даже, напротив, способствовал нормализации липидного спектра крови (уменьшение содержания холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности), коррелирующей со снижением активности заболевания.

В литературе описаны случаи развития аутоиммунных заболеваний (в т.ч. псориаза) *de novo* на фоне лечения абатацептом. Развитие псориаза — типичное аутоиммунное нарушение у пациентов с ревматическими болезнями (ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом), особенно получающих биологическую терапию, но механизм его возникновения до конца не ясен. Возможно, у отдельных пациентов развитие псориаза представляет собой естественный процесс течения болезни и поэтапного появления ее отдельных симптомов (спондилоартрита, неспецифического язвенного колита, увеита, псориаза), а у других отражает истинное развитие нового заболевания на фоне глубоких сдвигов в системе иммунитета, развивающихся в ходе самого ревматического процесса и применения базисных противоревматических средств и ГИБП.

Метаанализ исследований AIM, ATTAIN, ATTEST и ARRIVE показал, что суммарная частота аутоиммунных нарушений на фоне абатацепта колеблется по годам в пределах 0–2,1/100 пациенто-лет, снижаясь с увеличением длительности наблюдения, и наиболее частым событием при этом является псориаз (0,53–0,56/100 пациенто-лет) [27]. В последнем метаанализе, объединившем результаты 8 исследований по наблюдению за 3173 пациентами в плацебоконтролируемых фазах и 4149 — на этапе длительного приема, установлено, что частота аутоиммунных нарушений на фоне применения абатацепта редка: 2,64/100 (95% ДИ 2,02–3,39;  $n = 61$ ) против 1,55/100 пациенто-лет (95% ДИ 0,83–2,65;  $n = 13$ ) в группе плацебо [49]. При длительном применении абатацепта частота встречаемости аутоиммунных событий оказалась сходной:

1,99/100 пациенто-лет (95% ДИ 1,74–2,26;  $n = 232$ ); наиболее частым событием, как и при краткосрочном приеме, был псориаз (0,57/100 пациенто-лет). Следует отметить, что лечение абатацептом не ухудшает течение псориаза [54], хотя данную взаимосвязь еще предстоит прояснить.

В эпидемиологических исследованиях пациентов, лечившихся абатацептом, не установили повышения риска развития злокачественных новообразований, в частности солидных опухолей [55]. Как показывают результаты рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, суммарная частота развития лимфом на фоне приема абатацепта составила 5/4153 пациенто-лет и была сопоставима с таковой для ингибиторов ФНО  $\alpha$ , но при этом не было показано превышения популяционного риска [55, 56]. Эти выводы были подтверждены и в недавно опубликованном метаанализе 63 клинических исследований с участием 29423 пациентов [57]. По всей вероятности, подобно лимфомам псориаз больше связан с самим ревматоидным артритом (и с ЮИА), чем с базисной противоревматической и ГИБП-терапией.

Несомненным положительным свойством является невысокая гепатотоксичность абатацепта, хотя повышение активности трансаминаз описывают как частый побочный эффект использования препарата (от 1 до 10%, в среднем 2%), наблюдаемый в основном у пациентов, дополнительно получающих метотрексат или лефлуномид [58]. Только начинают накапливать сведения о способности абатацепта (подобно другим ГИБП и метотрексату) активировать хронический вирусный гепатит В и С и, возможно, способствовать развитию гепатита Е [59, 60]. Безусловно, эти данные требуют подтверждения при длительном наблюдении за пациентами с ЮИА в реальной практике.

По нашему опыту и данным отечественных и зарубежных исследователей, абатацепт хорошо переносится при длительном приеме [61] и может быть средством выбора в монотерапии при непереносимости базисных противоревматических препаратов [62–64]. В нашей практике мы использовали абатацепт в монотерапии у 3 пациентов с непереносимостью метотрексата и других базисных средств, которая проявлялась выраженной гепатотоксичностью и диспепсическим синдромом.

Хотелось бы отметить хороший ответ на абатацепт у серопозитивных больных, что полностью согласуется с данными R.J. Maneiro и соавт., показавших, что эффективность препарата остается высокой даже в случае наличия положительного ревматоидного фактора [65]. Немаловажным, на наш взгляд, является и факт «накопления» терапевтического эффекта абатацепта в процессе лечения. Результаты собственных наблюдений сопоставимы с данными клинических исследований, проведенных в ведущих российских центрах [66–70] и продемонстрировавших достаточно высокую эффективность и безопасность абатацепта при ЮИА.

Таким образом, абатацепт является эффективным и безопасным средством лечения ЮИА, рефрактерного к базисной терапии и/или лечению ингибиторам ФНО  $\alpha$ . Препарат может быть использован для лечения ЮИА как в сочетании с метотрексатом или другими базисными средствами, так и в виде монотерапии (при их непереносимости). При условии тщательного обследования до назначения и в процессе лечения абатацепт может использоваться у больных из группы риска по развитию туберкулезной инфекции.

## REFERENCES

1. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767–778.
2. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012; 70 (3): 152–166.
3. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294 (13): 1671–1684.
4. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63 (4): 465–482.
5. *Yuvenil'nyy artrit: klinicheskiye rekomendatsii dlya pediatrov. V knige: Detskaya revmatologiya [Juvenile Arthritis: Clinical Recommendations for Pediatricians. In the Book: Child Rheumatology]*. Ed. Baranov A.A., Alekseyeva Ye.I. M.: *Pediatr*. 2013. 120 p.
6. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C.W., Newman A.J., Cassidy J.T., Zemel L.S. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA–USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1992; 326 (16): 1043–1049.
7. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V., Wulffraat N., De Oliveira S.K.F., Falcini F., Dolezalova P., Alessio M., Burgos-Vargas R., Corona F., Vesely R., Foster H., Davidson J., Zulian F., Asplin L., Baildam E., Consuegra J.G., Ozdogan H., Saurenmann R., Joos R., Pistorio A., Woo P., Martini A. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (7): 2191–2201.
8. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., Cawkwell G.D., Silverman E.D., Nocton J.J. et al. and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342: 763–769.
9. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S., Reiff A., Jung L., Jarosova K. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 810–820.
10. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R., Wilkinson N., Woo P., Espada G. et al. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3096–3106.
11. Minden K., Kiessling U., Listing J., Neiwiers M., Doring E., Meincke J., Schontube N., Zink A. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J. Rheumatol*. 2000; 27: 2256–2263.
12. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A., Chon Y., Lin Sh.-L., Baumgartner S.W., Giannini E.H. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (5): 1496–1504.
13. Hashkes P.J., Uziel Y., Laxer R.M. The safety profile of biologic therapies for JIA. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2010; 6 (10): 561–571.
14. Kitas G.D., Gabriel Sh.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis state of the art and future perspectives. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 8–14.
15. Gabriel Sh.E. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding risk. *Ann. Reum. Dis*. 2010; 69 (Suppl. 1): 61–64.
16. Gudkova Ye.Yu., Alekseyeva Ye.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2007; 6 (5): 74–80.
17. Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. & Metabolism*. 1998; 83 (3): 847–850.
18. Pietrewicz E., Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2007; 22 (129): 211–214.
19. Vlahos A.P., Theocharis P., Bechlioulis A., Naka K.K., Vakalis K., Papamichael N.D., Alfantaki S., Gartzonika K., Mavridis A., Michalis L.K., Siamopoulou A. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Res*. 2011; 63 (12): 1736–1744.
20. Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344: 907–916.
21. Yamada A., Salama A.D., Sayegh M.H. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002; 13: 559–575.
22. Goeb V., Buch M.H., Vital E.M., Emery P. Costimulation blockade in rheumatic diseases: Where we are? *Curr. Opin. Rheumatol*. 2009; 21 (3): 244–250.
23. Linsley P.S., Brady W., Urnes M., Grosmaire L.S., Damle N.K., Ledbetter J.A. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J. Exp. Med*. 1991; 174: 561–569.
24. Hervey P.S., Kean S.J. Abatacept. *BioDrugs*. 2006; 20 (1): 53–61.
25. 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.
26. Kremer J.M., Dougados M., Emery P., Durez P., Sibilia J., Shergy W., Steinfeld S., Tindall E., Becker J.-C., Li T., Nuamah I.F., Aranda R., Moreland L.W. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (8): 2263–2271.
27. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (3): 437–449.
28. Guyot P., Taylor P., Christensen R., Pericleous L., Drost P., Eijgelshoven I., Bergman G., Lebmeier M. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther*. 2011; 13: 204.
29. Nam J.L., Winthrop K.L., van Vollenhoven et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69: 976–986.
30. Devine E.B., Alfonso-Cristancho R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy*. 2011; 31: 39–51.
31. Salliot C., Finckh A., Katchamart W., Lu Y, Sun Y., Bombardier C., Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 266–271.
32. Schoels M., Aletaha D., Smolen J.S., Wong J.B. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systemic review and indirect pair wise meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis*. 2012; 71 (8): 1303–1308.
33. Ruderman E.M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology*. 2012; 51: 37–43.
34. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R., Ghogomu E.T., Maxwell L., MacDonald J.K., Filippini G., Skoetz N., Francis D.K., Lopes L.C., Guyatt G.H., Schmitt J., La Mantia L., Weberschock T., Roos J.F., Siebert H., Hershan S., Cameron C., Lunn M.P.T., Tugwell P., Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta analysis and Cochrane overview (Review). *Cochr. Database Syst. Rev*. 2011; 16 (2): CD008794.

35. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R., Ghogomu E.T., Maxwell L., MacDonald J.K., Filippini G., Skoetz N., Francis D.K., Lopes L.C., Guyatt G.H., Schmitt J., La Mantia L., Weberschock T., Roos J.F., Siebert H., Hershan S., Cameron C., Lunn M.P.T., Tugwell P., Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 16 (3): CD008795.
36. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 25–32.
37. Weinblatt M., Combe B., Covucci A., Aranda R., Becker J.C., Keystone E. 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.
38. van den Oever I.A.M., van Sijl A.M., Nurmohamed M.T. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2013; 5 (4): 166–181.
39. Mikuls T.R., Fay B.T., Michaud K., Sayles H., Thiele G.M., Caplan L., Johnson D., Richards J.S., Kerr G.S., Cannon G.W., Reimold A. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology.* 2011; 50: 101–109.
40. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., Hyrich K.L., Silman A.J., Symmons D.P. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2905–2912.
41. Barnabe C., Martin B., Ghali W. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63: 522–529.
42. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., Paz E., Rubio-Perez N., Silva C.A. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, doubleblind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008; 372 (9636): 383–391.
43. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., Paz E., Rubio-Perez N., Silva C.A., Abud-Mendoza C., Burgos-Vargas R., Gerloni V., Melo-Gomes J.A., Saad-Magalhaes C., Chavez-Corrales J., Huemer C., Kivitz A., Blanco F.J., Foeldvari I., Hofer M., Horneff G., Huppertz H.-I., Job-Deslandre C., Loy A., Minden K., Punaro M., Nunez A.F., Sigal L.H., Block A.J., Nys M., Martini A., Giannini E.H. Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (6): 1792–1802.
44. Ruperto N., Lovell D.J., Li T., Sztajnbock F., Goldenstein-Schainberg C., Scheinberg M., for the paediatric rheumatology international trials organization (PRINTO) and the pediatric rheumatology collaborative study group (PRCSG). Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Res.* 2010; 62 (11): 1542–1551.
45. Durmoqic E.L. Pediatric focused safety review. FDA [online]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/ucm193143.pdf>. Accessed 2010 Dec 21.
46. Ungar W.J., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman B.M., Laxer R.M. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course JIA patients unresponsive to disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (1): 111–119.
47. Keystone E.C., Kremer J.M., Russell A.S. Switching patients with rheumatoid arthritis (RA) from intravenous (IV) to subcutaneous (SC) abatacept is well tolerated and sustains previously established efficacy [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (Suppl. 10): 176.
48. Khraishi M., Russell A., Olszynski W.P. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: A review. *Clin. Ther.* 2010; 32: 1855–1870.
49. Weinblatt M.E., Moreland L.W., Westhovens R., Cohen R.B., Kelly S.M., Khan N., Pappu R., Delaet I., Luo A., Gujrathi S., Hochberg M.C. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: Integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J. Rheumatol.* 2013; 40: 787–797.
50. Tran T.N., Caspard H., Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis — a systematic evaluation of the literature. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.* 2013; 5: 21–32.
51. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J., Triebold K.J., Pfeffer K., Lowenstein C.J., Schreiber R., Mak T.W., Bloom B.R. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity.* 1995; 2: 561–572.
52. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., Lunt M., Galloway J., Ustianowski A. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 522–528.
53. Bigbee C.L., Gonchoroff D.G., Vratisanos G., Nadler S.G., Haggerty H.G., Flynn J.L. Abatacept treatment does not exacerbate chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2557–2565.
54. Abrams J.R., Kelley S.L., Hayes E., Kikuchi T., Brown M.J., Kang S. et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J. Exp. Med.* 2000; 192: 681–694.
55. Simon T.A., Smitten A.L., Franklin J., Askling J., Laccaille D., Wolfe F., Hochberg M.C., Qi K., Suissa S. Malignancies in rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 1819–1826.
56. Smitten A.L., Qi K., Simon T.A., Becker J.C. Autoimmune adverse events in the abatacept RA clinical development program: a safety analysis with >10,000 person-years of exposure. In: ACR Annual Scientific Meeting. San Francisco, CA. 2008. Poster 1673.
57. Lopez-Olivo M.A., Tayar J.H., Martinez-Lopez J.A., Pollono E.N., Cueto J.P., Gonzales-Crespo M.R., Fulton S., Suarez-Almazor M.E. Malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy. A Meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308 (9): 898–908.
58. Takahashi N., Kojima T., Terabe K., Kaneko A., Kida D., Hirano Y., Fujibayashi T., Yabe Y., Takagi H., Oguchi T., Miyake H., Kato T., Fukaya N., Ishikawa H., Hayashi M., Tsuboi S., Kato D., Funahashi K., Matsubara H., Hattori Y., Hanabayashi M., Hirabara S., Yoshioka Y., Ishiguro N. Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod. Rheumatol.* 2013 Sept 23 (5): 904–912.
59. Germanidis G., Hytioglou P., Zakalka M., Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J. Hepatol.* 2012; 56 (6): 1420–1421.
60. Bauer H., Sibilia J., Moreau P., Messer L. Acute hepatitis E during biotherapy. *J. Bone Spine.* 2013; 80 (1): 91–92.
61. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Mutti A., Bugatti S., Cavagna L., Caporali R. Long-term safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 1115–1117.
62. Howite N.T. Update on biologics in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 613–618.

63. Goldzweig O., Hashkes Ph.J. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Design, Development & Ther.* 2011; 5: 61–70.
64. Kuemmerle-Deschner J.B., Benseler S.M. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. *Biologics: Targets & Ther.* 2008; 2 (4): 865–874.
65. Maneiro R.J., Salgado E., Carmona L., Gomez-Reino J.J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43 (1): 9–17.
66. Alekseyeva Ye.I., Valiyeva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isayeva K.B., Sleptsova T.V., Mitenko Ye.V., Taybulatov N.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 12 (4): 62–72.
67. Bzarova T.M., Alekseyeva Ye.I., Valiyeva S.I., Chomakhidze A.M., Isayeva K.B., Lisitsin A.O., Denisova R.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2010; 9 (4): 147–154.
68. Alekseyeva Ye.I., Valiyeva S.I., Sleptsova T.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2011; 10 (1): 2–7.
69. Kel'tsev V.A., Grebenkina L.I., Pryanichnikova N.S., Goryunov S.A., Lagoda N.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012; 11 (6): 103–109.
70. Nikishina I.P. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija — Science-Practical Rheumatology.* 2010; 4 (Appendix 2): 42–45.