

**Эффективность и безопасность применения абатацепта у больных с
ювенильным идиопатическим артритом**

**EFFICACY AND SAFETY OF ABATACEPT IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS**

Сахарова Н.А.

**КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА Е.Н. ТРЕТЬЯКОВОЙ,
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа**

Резюме: в данной работе освещаются различные аспекты терапии пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (далее ЮИА), рациональность использования генно-инженерных биологических препаратов (далее ГИБП), в частности абатацепта (Оренсия).

Ключевые слова: пациенты с ЮИА, ГИБП, абатацепт (Оренсия).

SAKHAROVA N.A.

**DEPARTMENT OF HOSPITAL PEDIATRIC WITH POLICLINIC PEDIATRICS NAME OF PROFESSOR
E.N.TRETEKOVA,
Bashkir state medical university, Ufa**

Abstract: In this paper highlights various aspects of the treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA below), the rational use of genetically engineered biological agents (hereinafter GIBP), in particular, abatacept (Orensia)

Keywords: patients with JRA , GIBP , abatacept (Orensia)

Актуальность: Ювенильные артриты — наиболее часто встречающиеся ревматические заболевания у детей. В соответствии с современными представлениями, ЮИА — артрит неизвестной этиологии, который начинается в возрасте до 16 лет и длится, по крайней мере, в течение 6 нед [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение заболевания приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества жизни, социальной и психологической дезадаптации [2]. Современными рекомендациями по лечению ЮИА с целью контроля над течением заболевания предусмотрено назначение базисных противоревматических препаратов, среди которых предпочтение отдают метотрексату [3]. Неэффективность последнего в адекватных дозах (15–20 мг/м² поверхности тела) является показанием для назначения генно-инженерных биологических препаратов. В настоящее время в Российской Федерации для лечения

ЮИА зарегистрированы следующие ГИБП: адалимумаб, этанерцепт, абатацепт, тоцилизумаб, канакинумаб.

Абатацепт представляет собой препарат, который тормозит взаимодействие иммунокомпетентных клеток. Препарат специфически связывается с CD80/CD86, ингибируя этот ко-стимуляторный путь, в результате чего блокируется активация Т-клеток, и соответственно весь каскад последующих иммунологических реакций. Наблюдалось уменьшение содержания в сыворотке растворимого рецептора ИЛ 2, маркера активации Т-лимфоцитов; ИЛ 6, продукта активации макрофагов и фибробластоподобных синовиоцитов; ревматоидного фактора, антитела, продуцирующиеся плазменными клетками; С-реактивного белка, сывороточного содержания ФНО α [4, 5]. Препарат используется у детей старше 6 лет в дозе 10 мг/кг на введение внутривенно капельно в течение 30 мин по схеме: 0, 2 и 4 недели, далее каждые 4 недели. Эффективность и безопасность абатацепта в лечении больных ювенильными артритом была показана в ходе рандомизированного клинического исследования [6, 7]. В тоже время особый интерес вызывают работы, посвященные применению данных препаратов в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: определение эффективности и безопасности применения абатацепта у больных с ювенильным идиопатическим артритом.

Материалы и методы: под нашим наблюдением находилось 14 детей в возрасте от 13 до 19 лет. До назначения генно- инженерной биологической терапии (абатацепта) все дети получали метотрексат в средней дозе 12,5 мг/нед. (10-15 мг/нед), что составило 11,5 мг/кв.м (9,4-12,6 мг/кв.м); нимесулид в среднем по 100 мг/сут (75-100 мг/сут), что составило 2,9 мг/кг (1,6-3,9 мг/кг). В связи с сохраняющейся высокой активностью воспалительного процесса 4 ребенка (28,6%) получали преднизолон в средней дозе 7,5 мг/с (3,7- 35 мг/с), что составило 0,2 мг/кг (0,1-0,6 мг/кг). В 4 случаях проводилась комбинированная базисная терапия: метотрексат сочетался с приемом циклоспорина А в средней дозе 100 мг/с (87,5-100 мг/с), что составило 3,5 мг/кг (3,3-4,1 мг/кг). Абатацепт вводился внутривенно капельно в средней дозе 385 мг (250-440 мг), что составило 10,6 мг/кг (10-13,4 мг/кг). Средняя длительность лечения составила 2,8 года. Для оценки индекса функциональной недостаточности (ФН) использовалась русская версия опросника состояния здоровья ребенка the Childhood Health Assessment Questionnaire [8]. В качестве критериев эффективности терапии использовались педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов: 1) общая оценка активности болезни врачом по ВАШ, 2) общая оценка тяжести болезни пациентом или родителями по ВАШ, 3) степень функциональной недостаточности по опроснику CHAQ, 4) число суставов с активным артритом, 5) число суставов с ограничением движений, 6) СОЭ или С-реактивный белок. Критериями АКРпед 30, 50 и 70 являлись снижение как минимум 3 из 6 показателей на 30, 50 и 70% соответственно; при этом

один показатель может ухудшиться на 30% и более. С целью мониторинга эффективности и безопасности терапии всем больным проводились общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, иммунограмма (С-РБ, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы), реакция Манту и/или Диаскин-тест, а также рентгенография ОГК каждые 6 месяцев. Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows2000 с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0». В связи с тем, что абсолютное большинство показателей имели распределение, отличное от нормального, при статистическом анализе использовались методы непараметрической статистики. При описании количественных данных в качестве меры центральной тенденции указывается медиана (Me) – значение, соответствующее середине ряда упорядоченных от минимальной до максимальной величин, в качестве меры рассеяния – интерквартильный размах – значения 25-го и 75-го квартилей (Q25 и Q75).

Результаты и обсуждения: через 3 месяца от начала лечение улучшение, определяемое как достижение критерия АКРпед30) было выявлено у 11 больных (78,2%), из них критериям АКРпед50 соответствовали всего 2 больных (18,3%), а критериям АКРпед70 - 1 больной (9%). Через 6 и 12 месяцев критериям АКРпед30 соответствовало 12 больных (85,7%), в том числе критериям АКРпед90, что расценивается как достижение ремиссии, - 11 больных (78,5%). Через 2 года улучшение было достигнуто у всех 10 больных, продолживших терапию в течение данного периода, причем у 9 из них (90,0%) отмечалось достижение медикаментозной ремиссии. Длительность терапии 3 года имели 7 больных, 4 и более лет – 5 больных; у всех больных сохранялась медикаментозная ремиссия. На протяжении всего периода лечения ни у одного больного не отмечалось развития нежелательных эффектов.

Достижение ремиссии позволило прекратить прием других противоревматических препаратов. Всем больным был прекращен прием нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставное введение глюкокортикоидов; были отменены преднизолон и циклоспорин А у всех больных, принимавших данные препараты.

Лечение абатацептом прекратили только 2 больных. Родители одного пациента отказались от лечения в связи с необходимостью ежемесячных посещений РДКБ для проведения внутривенной инфузии препарата. Еще у одного пациента через 5 лет от начала лечения на фоне стойкой ремиссии суставного синдрома развилось обострение ревматоидного увеита, в связи с чем абатацепт был заменен на другой генно-инженерный биологический препарат.

Закключение. Согласно результатам проведенного нами исследования, применение абатацепта позволяет существенно снизить активность болезни и улучшить функциональный статус больных, а также достичь статуса неактивной болезни. Полученные данные свидетельствуют о достаточно

высокой эффективности и безопасности препарата в лечении детей с ювенильными артритами. Обращает на себя внимание более медленно (после 6 месяцев терапии) развитие клинически значимого эффекта в сравнении с другими генно-инженерными биологическими препаратами, что необходимо учитывать при оценке эффективности препарата.

Список литературы:

1. Малиевский В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М. 2006. 38 с.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (1): 2–16.
3. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е. Применение блокатора костимуляции Т лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите.// *Научно-практическая ревматология*. – 2010. – 4(2). – С.9 – 27.
4. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Шайков А.В. и др. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами. *Науч.-практ. ревматол*. 2002; 1: 40–47.
5. Sibia J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol*. — 2007. — V. 25 — P. 46-56.
6. Ruperto N. Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial / *Lancet*. – 2008. – 372 (9636). – P. 383-391.
7. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol*. 2004; 31: 390–392.
8. Long-term safety and efficacy of abatacept in subjects with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) / Ruperto N. Lovell D.J., Mouy R. et al. // *Ann. Rheu. Dis*. – 2009. – 68 (Suppl. 3). P. 160.