

1. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–96.
2. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th. International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Amer J Hematol* 2005;79:319–28.
3. Eulitz M., Weiss D.T., Solomon A. Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6542–6.
4. Gertz M.A., Hayman S.R. Immunoglobulin light chain amyloidosis. In: *Treatment of Multiple Myeloma and Related Disorders*. Eds Rajkumar S.V., Kyle R.A. Cambridge University Press, 2009;112–8.
5. Gertz M.A., Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1999;13:1211–20.
6. Thornton C. Amyloid disease: An autopsy review of the decades 1937–46 and 1961–70. *Ulster Med J* 1983;52:31–9.
7. Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998;82:1501–5.
8. Sanchirawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1331–41.
9. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Сиимонова М.В. и др. Диагностика лимфом и дифференциальная диагностика поражений больших слюнных желез и области орбит в ревматологической практике. Матер. науч.-практич. конф. с международным участием, посвященной I съезду сиалологов Российской Федерации. М.: Триада, 2009;76–9.
10. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Сиимонова М.В. и др. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных и слезных желез. *Тер арх* 2005;1:62–7.
11. Simon B.G., Moutsopoulos H.M. Primary amyloidosis resembling sicca syndrome. *Arthr Rheum* 1979;22:32–4.
12. Gogel H.K., Searles R.P., Volacelli N.A., Cornwell G.G. Primary amyloidosis presenting as Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1983;143:2325–6.
13. Schima W., Amann G., Steiner E. et al. Case report: Sicca syndrome due to primary amyloidosis. *Br J Radiol* 1994;67:1023–5.
14. Vazques M., Teruel J.L. Sicca syndrome due to amyloidosis. *Oral Maxillofac Surg* 1988;46:1013–4.
15. Myssiorek O., Alvi A., Bhuiya T. Primary salivary gland amyloidosis causing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:487–90.
16. Jardinet D., Westhovens R., Peeters J. Sicca syndrome as an initial symptom of amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1998;17:546–8.
17. Prokawa T., Spencer B., Kaut M. et al. Soft tissue, joint and bone manifestation of AL amyloidosis. *Arthr Rheum* 2007;56:3858–68.
18. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А. и др. Дифференциальная диагностика плазматических дискразий в ревматологической практике. *Совр ревматол* 2010;4:16–24.
19. Gerster J.C., Landry M., Dudler J. Scleroderma-like changes of the hands in primary amyloidosis. *J Rheumatol* 2000;27:2275–7.
20. Fujishima M., Komatsuda A., Imai H. et al. Amyloid arthropathy resembling seronegative rheumatoid arthritis in a patient with IgD-κ multiple myeloma. *Intern Med* 2003;42:121–4.
21. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Васильев В.И. и др. Первичная плазматомы лимфатических узлов. *Гемат трансфузиол* 2006;51:3–8.
22. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Седых С.Х. и др. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы. *Науч.-практич ревматол* 2010;1:81–7.
23. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология* 2007;3:16–27.
24. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45–59.
25. Dispenzieri A., Merlini G., Cjmenzo R.L. Amyloidosis: 2008 BMT tandem meetings (February 13–17, San-Diego). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:6–11.
26. Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Kyle R.A. Monoclonal gfmmapathy of undertermined significance, Waldeström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:693–703.
27. Abraham R.S., Ballman K.V., Dispenzieri A. et al. Functional gene expression analysis of clonal plasma cells identifies a unique molecular profile for light chain amyloidosis. *Blood* 2005;105:794–803.
28. Васильев В.И. Болезнь Шегрена. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;714.

Поступила 24.03.2011

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Самара

ПРИМЕНЕНИЕ АБАТАЦЕПТА У ДЕТЕЙ-БЛИЗНЕЦОВ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Контакты: Владимир Алексеевич Кельцев keltsev@mail.ru

Contact: Vladimir Alekseyevich Keltsev keltsev@mail.ru

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1]. В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы, которые обуславливают развитие соответствующей клинической симптоматики со снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациента [2]. ЮИА — аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого большую роль играют реакции, опосредованные Т- и В-лимфоцитами, возникающие на фоне генети-

ческой предрасположенности [1–3]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В- и Т-клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса [2]. Точный вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций [1, 4].

По современным представлениям, Т-клетки имеют фундаментальное значение в патогенезе ЮИА [5]. Установлено, что для оптимальной активации Т-лимфоцитов требуется как минимум два сигнала. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрес-

сирующимися на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), другой — за счет взаимодействия так называемых ко-стимулирующих рецепторов на Т-клетках и соответствующих лигандов на АПК. Ключевой «ко-стимуляторный» сигнал обеспечивается за счет взаимодействия CD28 на Т-лимфоцитах и CD80/CD86 на АПК. CD28 постоянно экспрессируется на наивных CD4+ и CD8+ Т-клетках, а CD80 и CD86 — только после стимуляции АПК [5]. При получении обоих сигналов Т-лимфоциты вступают в фазу пролиферации и синтезируют цитокины, которые, в свою очередь, активируют другие клетки иммунной системы, и прежде всего макрофаги. В отсутствие «ко-стимуляторного» сигнала Т-лимфоциты теряют способность эффективно «отвечать» на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [5].

Наиболее мощным физиологическим ингибитором взаимодействия CD28—CD80/CD86 является CTLA 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) — рецептор для CD80/CD86, который экспрессируется после активации АПК и взаимодействует с этими лигандами с более высокой авидностью (примерно в 500—2500 раз выше, чем CD28). Эта молекула рассматривается как негативный регуляторный рецептор, который ограничивает неконтролируемую активацию Т-клеток в процессе иммунного ответа [5].

Учитывая важную роль Т-лимфоцитов в развитии ЮИА, одним из перспективных направлений лечения этого заболевания является блокирование ко-стимуляции Т-лимфоцитов, для чего и был создан препарат абатацепт. Абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена

CTLA 4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG 1. Важно отметить, что модифицированный Fc-фрагмент очень слабо связывается с CD64 и не связывается с CD16 и CD32, что препятствует развитию антителозависимой и комплементзависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [6—8]. Как и нативный CTLA 4, этот белок связывается с CD80/CD86 с более высокой авидностью, чем с CD28, и блокирует активацию Т-лимфоцитов [8—10]. За счет угнетения активации и пролиферации Т-лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т-лимфоциты и другие лейкоциты [12—15]. Эффективность абатацепта была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮИА [16].

Практический опыт применения абатацепта в российской педиатрической ревматологии пока непродолжителен и включает небольшое число наблюдений.

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения абатацепта больным близнецам Н.Р. и Е.Р., истории болезни которых представлены ниже.

Из анамнеза известно, что дети от второй беременности, вторых родов. Первая беременность женщины закончилась рождением мертвого плода. В течение последующих 3 лет женщина лечилась по поводу бесплодия. Беременность наступила от экстракорпорального оплодотворения, причем женщина продолжала получать терапию от бесплодия в течение 1,5 мес, будучи беременной. Дети рождены с помощью кесарева сечения 4.09.2005 г. Период новорожденности протекал без особенностей. Ранее

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей в зависимости от периода заболевания

Показатель	Контроль (n=30)	Периоды обследования									
		«моноклеозный»		«реактивный артрит»		дебют ЮИА		через 6 нед после лечения абатацептом		через 24 нед после лечения абатацептом	
		Н.Р.	Е.Р.	Н.Р.	Е.Р.	Н.Р.	Е.Р.	Н.Р.	Е.Р.	Н.Р.	Е.Р.
CD4+, %	35,1±1,1	39	43	41	44	53	62	37	39	34	36
CD8+, %	22,5±0,5	21	25	23	27	26	28	24	25	21	20
CD4+/CD8+	1,70±0,5	1,8	1,7	1,8	1,6	2,2	2,2	1,6	1,6	1,6	1,8
CD16+, %	9,4±0,2	13	15	14	15	15	16	13	14	9,2	9,4
CD95+, %	27,5±1,5	44	57	48	58	59	76	35	36	28	29
IgG, г/л	9,8±1,2	13,5	14,6	13,8	14,9	14,1	15,2	11,4	12,2	10,0	10,1
IgM, г/л	0,94±0,07	1,4	1,8	1,6	1,9	1,7	2,1	1,1	1,2	0,91	0,91
IgA, г/л	1,37±0,1	1,60	1,91	1,81	2,11	1,91	2,4	1,61	1,82	1,41	1,48
ИЛ 1β, пг/мл	46,8±3,7	69,1	81,2	102,3	108,4	121,3	148,6	61,2	67,2	53,4	58,2
ИЛ 4, пг/мл	45,5±3,1	47,4	52,3	49,8	54,2	57,4	64,2	47,2	56,2	47,1	49,3
ИЛ 6, пг/мл	7,51±0,1	12,7	15,6	13,4	15,8	17,4	21,6	10,7	11,8	8,2	8,8
ФНО α, пг/мл	43,21±0,1	73,1	98,9	84,5	101,6	114,2	126,9	54,6	63,5	47,1	48,5
ИЛ 8, пг/мл	19,8±1,2	38,4	48,6	27,5	29,6	28,4	32,3	25,1	27,2	21,2	23,6
ИЛ 10, пг/мл	9,8±1,2	16,7	25,7	14,5	16,6	18,5	21,6	13,5	14,7	10,5	11,2
ИНФ γ, пг/мл	43,6±1,9	102,2	106,4	112,2	126,6	68,1	71,2	51,2	54,2	44,2	45,2

Примечание. Ig — иммуноглобулины, ФНО α — фактор некроза опухоли α, ИЛ — интерлейкины.

физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Вакцинации проводились по календарю. Отмечались частые респираторные заболевания (4–5 раз в год). В декабре 2007 г. близнецы заболели инфекционным мононуклеозом, причем Е.Р. заболел остро, температура тела была в течение 14 дней в пределах 37,5–38 °С, гепатоспленомегалия до 38 нед, полиадения в течение 30 нед. У Н.Р. заболевание протекало в стертой форме: температура была субфебрильной на протяжении 2 нед, полиадения — 6 нед, гепатоспленомегалия — 3 нед. Пациенты находились в детской инфекционной клинике в течение 3 нед, где проведено полное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование (табл. 1). Этот период условно был назван «мононуклеозным». В июне 2008 г. у Е.Р. без видимых провоцирующих факторов появились отеки и болезненность коленных и голеностопных суставов. Был выставлен диагноз «реактивный артрит»; назначены препараты цефалоспоринового ряда, нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось. В ноябре 2008 г. у Н.Р. на фоне ОРВИ, которая протекала с субфебрильной температурой, катаральными явлениями, появились отеки и болезненность коленных и лучезапястных суставов. Выставлен диагноз «реактивный артрит». На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось. Этот период условно назван «реактивный артрит». В это время обращало на себя внимание нарастание числа Т-лимфоцитов (CD4+ и CD95+) в периферической крови, по сравнению с «мононуклеозным периодом» (см. табл. 1). Уровень провоспалительных цитокинов в периферической крови продолжал нарастать. В течение последующего года у пациентов были преходящие артралгии. Со слов родителей, боли в суставах были непродолжительными, после тепловых процедур, нестероидных препаратов быстро купировались.

У Е.Р. в июле 2009 г., после длительного (в течение 3 ч) пребывания на пляже появились боли в лучезапястных, голеностопных, коленных суставах, а также отеки и болезненность пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью более 2 ч. При обследовании выявлены высокие показатели иммунологической (см. табл. 1) и воспалительной активности, причем уровень Т-лимфоцитов (CD4+ и CD95+) в периферической крови продолжал нарастать, уровень цитокинов также продолжал повышаться. Выставлен диагноз в соответствии с международной классификацией ювенильных артритов (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001): «ЮИА, полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ)», назначен метотрексат в дозе 10 мг/м² в неделю, сульфасалазин из расчета 20 мг/кг массы тела. Несмотря на проводимое лечение, сохранялись высокая воспалительная активность заболевания, скованность и нарушение функции пораженных суставов. Недостаточная эффективность проводимой терапии послужила основанием для назначения преднизолона в дозе 10 мг/сут. На фоне комбинированной терапии — продолжительность утренней скованности сократилась до 30 мин, уменьшилась интенсивность болей в суставах, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника. В ноябре 2009 г. после ОРВИ появился суставной синдром у Н.Р.: боль и отеки коленных, голеностопных, лучезапястных, пястнофаланговых, межфаланговых суставов, боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью более 1,5 ч. При обследовании выявлены высокие показатели иммунологической (см. табл. 1) и воспалительной активности. Выставлен диагноз: «ЮИА, полиартрит, РФ-отрицательный», назначен метотрексат в дозе 10 мг/м² в неделю, сульфасалазин из расчета 20 мг/кг массы тела. На фоне комбинированной терапии — продолжительность утренней скованности сократилась до 30 мин, уменьши-

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания при поступлении в стационар и на фоне лечения абатацептом

Показатель	До терапии		Через 6 нед		Через 24 нед	
	Н.Р.	Е.Р.	Н.Р.	Е.Р.	Н.Р.	Е.Р.
Длительность утренней скованности, мин	28	36	0	0	0	0
Число болезненных суставов	14	20	0	0	0	0
Число суставов с экссудацией	4	6	0	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	12	14	0	0	0	0
Индекс Ричи	42	46	0	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), мм	64	68	12	14	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителей), мм	58	60	32	36	10	12
Индекс качества жизни СНАQ, баллы	1,4	1,2	0	0	0	0
СОЭ, мм/ч	55	68	18	22	12	14
Нб, г/л	90	88	108	104	116	114
Эритроциты, · 10 ¹² /л	3,9	3,7	4,1	4,0	4,4	4,3
СРБ, мг % (норма <5 мг %)	16,6	18,2	6,2	7,2	4,4	4,6
АЦЦП, Ед/мл (норма <10 ЕД/мл)	88,6	92,1	12,2	14,4	<6	<6

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, Нб — гемоглобин, СРБ — С-реактивный белок, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

лась интенсивность болей в суставах, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника. Следует отметить, что клиническая картина ЮИА у Н.Р. была менее яркая, чем у Е.Р. Этот период заболевания был назван «дебютом ЮИА».

В феврале 2010 г. Е.Р., а в марте 2010 г. — Н.Р. поступают в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера с обострением ЮИА. В табл. 2 представлены клинические и лабораторные показатели активности заболевания близнецов при поступлении. Клинические и лабораторные признаки свидетельствовали о максимальной активности воспалительного процесса и тяжелом состоянии детей, несмотря на проводимую терапию.

Учитывая сохраняющийся активный полиартикулярный вариант ЮИА и неэффективность проводимой терапии, а также высокие показатели Т-системы иммунитета и высокий уровень провоспалительных цитокинов, было принято решение о назначении блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов — препарата абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb).

Он вводился пациентам в дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно в течение 30 мин в 1, 15 и 29-й дни, а затем — ежемесячно. Было продолжено лечение метотрексатом по 10 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно, сульфасалазин был отменен. Близнецы принимали фолиевую кислоту в рекомендуемых дозах. Нежелательных явлений на введение абатацепта не было.

Уже через 2 нед после второй инфузии препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 6 нед от начала терапии купировалась утренняя скованность. Следует отметить, что у Н.Р. эффект от лечения абатацептом был более быстрым по сравнению с Е.Р.

Через 24 нед отмечена выраженная положительная динамика в состоянии обоих пациентов: восстановился полностью объем движений в шейном отделе позвоночника, движения в суставах стали безболезненными, купированы экссудативные изменения во всех суставах. Снизилась активность по оценке врача и родителей. Повысился уровень гемоглобина,

нормализовалась СОЭ, иммунологические показатели стабилизировались. К 24-й неделе лечения абатацептом повысилось качество жизни пациентов по опроснику SNAQ (см. табл. 2). По педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов к 6-й неделе лечения абатацептом удалось достичь 50%, а к 24-й неделе — 90% улучшения, что соответствует клинко-лабораторной ремиссии. На фоне проводимой терапии удалось отменить преднизолон у Е.Р. Нежелательных явлений у пациентов не было зафиксировано. Состояние детей удовлетворительное, жалоб нет.

Таким образом, анализируя историю заболеваний детей-близнецов с ЮИА, можно выделить следующие неблагоприятные моменты. У матери пациентов первая беременность закончилась рождением мертвого плода. В дальнейшем женщина в течение 3 лет не могла забеременеть и лечилась в течение этого срока от бесплодия, но без эффекта. Беременность наступила после экстракорпорального оплодотворения, причем в течение 1,5 мес женщина продолжала получать лечение от бесплодия. Родоразрешение проводилось с помощью кесарева сечения. Обращает на себя внимание тот факт, что дети часто болели простудными заболеваниями, хотя воспитывались в «домашних» условиях, не посещая детские дошкольные учреждения. Развитие ЮИА у обоих детей сопровождалось тяжелыми полиартикулярными проявлениями. Традиционная терапия с использованием метотрексата, сульфасалазина, преднизолона оказалась неэффективной. Только назначение абатацепта, с учетом высоких показателей Т-клеточного иммунитета, позволило индуцировать клинко-лабораторную ремиссию у близнецов и обеспечить удовлетворительное качество жизни. Следует также отметить, что Н.Р. абатацепт был назначен на 4 мес раньше, чем Е.Р., т. е. в более ранние сроки заболевания, что, вероятно, способствовало более быстрой индукции ремиссии.

Анализ представленного клинического случая показал высокую эффективность абатацепта у больных-близнецов ЮИА с тяжелым полиартикулярным поражением суставов.

ЛИТЕРАТУРА

- Cassidy J., Petty R., eds. Textbook of paediatric rheumatology, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- Кельцев В.А. Клиническая артрология. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Самара, 2008; 616 с.
- Woo R., Southwood T.R., Prieur A.M. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43(8):1849–57.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767–78.
- Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов. *Рус мед журн* 2009;17(3):2–7.
- Davies R., 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;34:280–9.
- Linsley P.S., Brady W., Urnes M. et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174(3):561–9.
- Webb L.M., Walmsley M.J., Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2. *Eur J Immunol* 1996;26:2320–8.
- Moreland L.W., Alten R., Bosch F. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, doubleblind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthr Rheum* 2002;46:1470–9.
- Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. *N Engl J Med* 2003;349:1907–15.
- 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. *Arthr Rheum* 2005;52:2263–71.
- Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865–76.
- Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
- Schiff M.H., Pritchard C., Hufstutter J.E. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1708–14.
- Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
- Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Results of a two-year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthr Rheum* 2008;58:953–63.

Поступила 29.03.2011