

Проблемы спондилоартритов в материалах Конгресса EULAR-2013 (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.)

Эрдес Ш.Ф.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Шандор Федорович Эрдес;
erdex@iramn.ru

Contact: Shandor Erdes;
erdex@iramn.ru

Поступила 07.02.14

12–15 июня 2013 г. в Мадриде (Испания) был проведен Конгресс EULAR-2013. Одним из значимых аспектов данного научного форума была проблема спондилоартритов (СпА). В первую очередь следует отметить, что была представлена программа T2T («Лечение до достижения цели») для этих заболеваний. Согласно данной концепции основной целью терапии, как и при ревматоидном артрите, является ремиссия или низкая активность, хотя четкого определения этих состояний при СпА нет. Немало времени было посвящено результатам последних исследований в области патогенеза СпА, в том числе роли интерлейкина 23. Также не утихали дискуссии вокруг предложенной ASAS классификации СпА, касающейся критериев преимущественно аксиального и периферического СпА, их клинического многообразия. Заметное место на конгрессе заняли сообщения об уже хорошо известных и новых методах лечения, об их эффективности при многолетнем применении и в когортных исследованиях.

Ключевые слова: спондилоартриты; лечение до достижения цели; интерлейкин 23; классификация.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Проблемы спондилоартритов в материалах Конгресса EULAR-2013 (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):347–354.

PROBLEMS OF SPONDYLOARTHRITIS IN THE PROCEEDINGS OF THE EULAR-2013 CONGRESS (MADRID, 12–15 JUNE 2013)

Erdes Sh.F.

The EULAR-2013 Congress took place in Madrid on 12–15 June 2013. The problem of spondyloarthritis (SA) was one of the significant aspects at this scientific forum. It should be primarily pointed out that the congress presented a T2T (treat-to-target) initiative to treat this disease. According to this concept, the main goal of SA therapy, as that for rheumatoid arthritis, is remission or low activity although there is no clear definition of these conditions in SA. A considerable amount of time was devoted to the results of recent SA pathogenesis investigations, including the role of interleukin 23. Discussions around the proposed SA classification concerning the criteria for mainly axial and peripheral SAs and their clinical variety did not cease either. Reports on already well-known and novel treatment options and their efficiency during long term follow up held a prominent position at the congress.

Key words: spondyloarthritis; treat-to-target; interleukin 23; classification.

Reference: Erdes Sh.F. Problems of spondyloarthritis in the proceedings of the EULAR-2013 Congress (Madrid, 12–15 June 2013). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):347–354.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-347-354>

Последний конгресс Европейской антиревматической лиги (EULAR-2013) проходил в Мадриде 12–15 июня 2013 г. Одним из значимых аспектов данного научного форума была проблема спондилоартритов (СпА). В первую очередь следует отметить, что была представлена программа T2T (лечение до достижения цели) для этих заболеваний. Согласно этой концепции основной целью терапии, как и при ревматоидном артрите (РА), является достижение ремиссии или низкой активности заболевания, хотя четкого определения этих состояний при СпА нет. Немало времени было уделено результатам последних исследований в области патогенеза СпА, и в том числе роли интерлейкина 23 (ИЛ23). Также не утихали дискуссии вокруг классификации СпА, предложенной ASAS, критериев преимущественно аксиального и периферического СпА, их клинического многообразия. Заметное место на конгрессе заняли сообщения об уже хорошо известных и новых методах лечения, об их эффективности при многолетнем применении и в когортных исследованиях.

Прошедший Конгресс EULAR-2013 показал, что ревматология является одной из наиболее бурно развивающихся областей клинической медицины, в которой сконцентрированы самые значимые проблемы, от роли воспаления в развитии хронических заболеваний до принципов ранней диагностики и инновационных методов лечения. Одним из ярких показателей интереса к этим проблемам является участие в работе конгресса не только самих ревматологов, но и большого числа специалистов из других областей медицины. Также на значимость этого мероприятия указывает участие в его работе не только европейских ревматологов, но и специалистов с других континентов, более чем из 100 стран мира [1].

Проблема СпА, в том числе анкилозирующего спондилита (АС), в последнее десятилетие все активнее развивается, хотя на последнем Конгрессе это не получило должного освещения, так как СпА было посвящено относительно небольшое число специальных сессий и заседаний. В то же время анализ устных и постерных докладов и опубликованных

тезисов показывает большой интерес исследователей всего мира к различным аспектам этой проблемы – от вопросов этиологии и патогенеза до новых стратегий терапии. Среди заседаний, на которых обсуждались проблемы данного круга, следует отметить «Спондилоартриты – диагноз и прогноз», «Ведение спондилоартритов и псориатического артрита», «Что делать после ФНО при аксиальном спондилоартрите? НПВП или новые лекарственные средства?», «Новые пути патогенеза спондилоартритов: ИЛ23 и за его пределами», «Спондилоартриты/анкилозирующий спондилит/псориатический артрит (лекарственная терапия)», а также ряд симпозиумов фармацевтических компаний. При этом следует отметить, что программа последних была порой значительно интереснее с практической точки зрения, чем сами научные заседания, поскольку они касались таких вопросов, как проблемы и возможности ранней диагностики СпА и АС, диагностические и клинические аспекты, новые терапевтические опции при этих заболеваниях и др.

Перед описанием результатов исследований, опубликованных в материалах конгресса, следует подчеркнуть, что в настоящее время аксиальный СпА (аксСпА) по современной классификации подразделяется на две большие категории: 1) нерентгенологический СпА – когда имеется клиническая картина АС, но еще нет рентгенологически диагностируемого сакроилиита (СИ), а постановка диагноза основывается на классификационных критериях ASAS [2], и 2) АС – диагноз, который можно поставить согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), т. е. у пациентов имеется характерная клиническая картина болезни наряду с рентгенологически выявляемым СИ.

Программный доклад проф. Лорье (R. Lories, Бельгия) назывался «Что нового при спондилоартритах» [SP0003]. В нем обобщены достижения в данной области за последний год. Обсуждается роль популяций Т-клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ23, которые обнаруживаются в сухожилиях и связках, способствуя развитию СпА-подобного воспаления суставов у мышей. Эти данные меняют и существующую парадигму заболевания, которое развивается у человека. Предполагается, что по рецептору к ИЛ23 позитивные Т-клетки являются ключевыми медиаторами патогенеза СпА, запускают воспалительный каскад и костное ремоделирование. Среди клинических аспектов, по мнению проф. Лорье, особое место за последний год занимали вопросы нерентгенологического аксСпА, включая эффективность первичной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) и их переклечение, а также результаты эпидемиологических когортных исследований. Отмечено, что за последний год нарастало число исследований биомаркеров при СпА и возможности их использования в практической деятельности, их связи с рентгенологическим прогрессированием. Получены новые данные о связи нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с костной пролиферацией при аксСпА и эволюцией патологического процесса до анкилоза. Из новых стратегий терапии особо отмечались долгожданные результаты лечения антителами к ИЛ17, апремиластом и ингибиторами фосфодиэстеразы.

Другая программная лекция «ИЛ-23: сигнал энтезисам?» доктора Шерлока (J. Sherlock, Великобритания) [SP0127] была посвящена фундаментальному значению провоспалительного цитокина ИЛ23 при СпА. Отмечено,

что за последний год расшифрован механизм его прямого действия – от энтезисов и сухожилий до костной ткани и тканей аорты. Представлены данные, что полиморфизм рецептора этого цитокина ассоциируется с риском развития данного круга заболеваний. В другом исследовании [AB0118] было показано, что концентрации Dkk-1 и ИЛ23 при АС и аксСпА повышаются. Авторы предположили, что воспаление и костная пролиферация имеют разные патогенетические механизмы и пути активации. Кроме того, повышение уровня ИЛ23 при АС посредством влияния на дендритные клетки может индуцировать увеличение CD16+ популяции клеток, запуская опосредованный Т-лимфоцитами патогенез болезни [OP0238].

До сих пор продолжают исследования по изучению частоты HLA-B27 при СпА. Неослабевающий интерес к этому вопросу связан в основном с двумя причинами. Во-первых, B27 является наиболее сильным фактором генетической предрасположенности к АС, достигая примерно 30%, а во-вторых, в качестве независимого диагностического признака он входит в число новых классификационных критериев СпА [2]. В представленном на конгрессе систематическом обзоре анализировалась частота HLA-B27 в разных арабских популяциях [AB0549]. Оказалось, что среди здоровых она составляет от 0,3% (в султанате Оман) до 5,7% (в ОАЭ), а среди больных АС – от 26,3% (Ливанская республика) до 94% (королевство Бахрейн). Среди бразильских пациентов с АС HLA-B27 обнаружен в 83% случаев, а при псориатическом артрите (ПсА) – в 33% (в контроле 3%) [AB0527]. При аксиальном АС он имелся у 96% больных, а при наличии периферического артрита и энтезисов – у 61%. В то же время он был обнаружен у 90% пациентов с периферическим ПсА и только у 55% – с аксиальным вариантом заболевания.

В последние годы установлено, что в основе патогенеза СпА лежит поражение хрящевой ткани, а продукты ее деградации попадают в кровоток и выводятся с мочой. Высказывалось предположение, что определение этих биомаркеров можно использовать для диагностики. Так, повышение уровня СТХ-II (фрагменты С-телопептида коллагена типа II) в моче при СпА ассоциируется с поражением крупных периферических суставов [FRI0284]. Кроме того, датскими исследователями на мышинной модели (мышь-самцы линии DBA/1) [SAT0247] было показано, что лечение золендроновой кислотой не влияет на частоту и клинические проявления артрита, а также на морфологические проявления артрита и сопутствующего анкилоза. Отмечалось, что эрозивное поражение костной ткани в области энтезисов не всегда приводит к энтезиальному анкилозированию, и еще раз подтверждена гипотеза, что синовит и костная пролиферация не являются взаимосвязанными процессами. Эти результаты могут указывать на разные пути терапевтического воздействия при СпА.

Были изучены полиморфизмы ФНО α -857 С/Т (rs1799724), -238G/A (rs 361525) и -308G/A (rs1800629) среди 73 больных СпА по критериям ESSG (Европейская группа по изучению СпА – функционировала до 1998 г.) и 147 здоровых доноров [AB0051]. Распределение всех трех групп генотипов подчинялось распределению Хайди-Вейнберга. Не было выявлено никаких потенциально связанных со СпА ассоциаций гаплотипов ФНО α -238G/A, и -308G/A и -857С/Т среди румынских больных.

Большое число работ было посвящено клиническим вариантам СпА. Они основывались на анализе групп больных, сформированных в разное время и по разным принципам. Кроме того, в этих исследованиях анализировалась клиническая картина у пациентов, соответствующих разным классификационным критериям СпА. Интересные данные по эпидемиологии СпА представлены на основании анализа французской когорты GAZEL, сформированной из генеральной популяции, включающей более 20 тыс. субъектов. Ее начали формировать в 1898 г. В 2010 г. все лица в возрасте от 56 лет до 71 года были проскринированы на наличие СпА, а в дальнейшем протипированы по HLA-B27 и проанализированы ревматологами [FRI0446]. Среди 6556 протипированных лиц 1,1% имели СпА согласно данным телефонного опроса. После клинического обследования у 0,38% (25 больных) диагностировали СпА: у 16 – АС, у 4 – ПсА, у 1 – СпА, ассоциированный с болезнью Крона, и у 4 – недифференцированный СпА. Кроме того, в 5 случаях был диагностирован ПсА без аксиальных проявлений. HLA-B27 имелся у 76% пациентов со СпА и у 7% без клинических признаков СпА. Относительный риск СпА у HLA-B27-позитивных лиц составил 4,1%. Для изучения частоты субгрупп СпА норвежскими учеными из больничных регистров двух регионов страны была сформирована группа пациентов со СпА (соответствующих критериям ESSG). В группу вошли 346 больных [AB0885], среди которых АС имели 20%, ПсА – 43%, энтеропатический артрит – 2%, реактивный артрит – 3% и недифференцированный СпА – 35%. Распространенность СпА среди больничного контингента пациентов составила 1,6%. Валидность разных критериев СпА [SAT0254] была изучена на 581 больном, которым клинически был выставлен диагноз СпА. Оказалось, что 83% удовлетворяли критериям ASAS, 74% – критериям ESSG и 53% – критериям AMOR (1990); 48% удовлетворяли всем трем перечисленным группам критериев СпА. 34% пациентов имели преимущественно периферический СпА, а остальные – аксСпА. Было подтверждено, что критерии ASAS являются наиболее чувствительными и лучше всего подходят для практического использования.

В когорту DESIRE (DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées REcentes – когорта больных недифференцированным СпА) было включено 682 больных с ранней воспалительной болью в спине с предположительным диагнозом СпА. 476 (70%) из них удовлетворяли критериям аксСпА (ASAS 2009) [SAT0229]. 56% уже на ранних стадиях болезни имели рентгенологический СИ, 15% – остейт, выявленный при магнитно-резонансной томографии (МРТ), и 20% – их комбинацию. На этой же когорте было показано [FRI0430], что, хотя клиническая картина у больных, которым диагноз был установлен с помощью разных методов, практически не различалась; пациенты со СпА, имевшие МРТ- или рентгенологические признаки СИ, были моложе, имели более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и чаще были мужского пола. На основании клинического анализа данной когорты было предложено использовать такой клинический симптом, как боль в передней части грудной клетки, являющаяся независимым диагностическим признаком АС [FRI0434]. Боль в передней части грудной клетки отмечалась у 45% пациентов, причем у 62% она появилась после начала болей в спине, у 14% – до и у 24% – одновремен-

но с ними. Разлитая боль была у 41% пациентов, в области ключицы – у 35%, ключично-мандибулярная – у 29% и стерно-клавикулярная – у 26%. Эта боль достоверно ассоциировалась с болями в шейном и грудном отделах позвоночника, ягодицах, с периферическим артритом и энтезитами, высокими значениями BASDAI, ASDAS, BASFI, BASMI и СРБ. В то же время она не коррелировалась с наличием увеита, псориаза.

С другой стороны, на германской когорте больных СпА (GESPIC) с длительностью клинической симптоматики 5,4 года было показано [OP0106], что при раннем СпА частота энтезитов достигает 43% и их наличие слабо ассоциируется с периферическим артритом. При этом наличие энтезитов детерминировало более высокую активность болезни и худший функциональный статус. В когорте GIANT (Гентская когорта артритов и спондилита) из 110 больных было выделено 43 с вновь диагностированным аксСпА, со средней длительностью симптоматики 2,3 года [FRI0288]. Среди них HLA-B27 имелся у 76%, а активные очаги воспаления при МРТ выявлялись у 91%. У 28% больных уже были рентгенологические признаки определенного СИ, у 10% имелся псориаз и у 17% – передний увеит. 58 пациентам со СпА из 110 включенных в когорту выполнена илеоколоноскопия с биопсией [SAT0274]. Нормальная гистологическая картина слизистой оболочки кишечника наблюдалась в 52% случаев, в 22% имелась картина острого, а в остальных случаях – хронического воспаления. Частота поражения кишечника была практически одинаковой при дорентгенологическом СпА и АС. Авторы предположили, что воспаление кишечника присуще этим заболеваниям и является неотъемлемой частью патогенеза СпА. На этой же группе было показано [SAT0226], что при наличии хронического воспаления кишечника выраженность отека костной ткани (по счету SPARCC), выявляемого при МРТ крестцово-подвздошных суставов, значительно выше, чем у остальных пациентов со СпА, причем счет SPARCC коррелировал с уровнем СРБ ($r=0,4$), хотя и не был связан с такими показателями активности, как BASDAI и ASDAS.

В большой когорте, состоящей из 389 больных, которые соответствовали критериям ESSG 1991 г. [FRI0460], 314 (89%) удовлетворяли новым критериям СпА, предложенным ASAS, причем эти больные были значительно моложе, у них раньше начиналось заболевание, среди них было больше лиц мужского пола, чем в группе больных, удовлетворявших только критериям ESSG. Большинство параметров, отражающих активность в обеих подгруппах, были сходными. Среди пациентов со СпА, удовлетворявших критериям ASAS, 230 имели аксСпА, а остальные – периферический СпА, причем последние заболели в более позднем возрасте (соответственно 32,2 и 38,2 года) и среди них реже выявлялся HLA-B27 (соответственно 76,2 и 27,3%). Общая оценка активности пациентом и ASDAS были выше среди больных с аксСпА, в то время как уровень СРБ и СОЭ – у пациентов с периферическим вариантом болезни. При дополнительном разделении группы больных с аксСпА на две подгруппы – не имеющих и имеющих периферическую симптоматику в виде артрита или энтезитов – оказалось, что последняя занимает промежуточное положение по клиническим характеристикам между чисто аксиальным и чисто периферическим вариантами СпА. Учитывая это, авторы предложили в группе СпА вы-

делить дополнительную – комбинированную – группу пациентов, имеющих и аксиальные, и периферические проявления болезни.

Канадскими учеными [FRI0442] было проведено сравнение клинических симптомов, лабораторных данных и показателей качества жизни среди 639 больных АС (1-я группа) и 73 с нерентгенологическим аксСпА (2-я группа). Доля мужчин в 1-й группе была выше, чем во 2-й группе (76 и 48% соответственно), однако группы практически не различались по частоте HLA-B27, среднему возрасту, возрасту начала заболевания, длительности задержки постановки диагноза. Уровень СРБ и СОЭ были несколько выше в 1-й группе, где отмечалась также тенденция к более частой потере работы. BASMI показывал более выраженное снижение функции в 1-й группе, хотя по BASFI группы практически не различались. По частоте терапии НПВП, базисными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами, ингибиторами ФНО α (44 и 34%) обе группы практически не различались. Сделан вывод, что дорентгенологический СпА и продвинутая стадия АС практически не различаются, хотя имеются некоторые различия в половом распределении и активности заболевания.

Распространенность клинических вариантов аксСпА (нерентгенологического и рентгенологического) изучали в ретроспективном исследовании, включавшем 178 пациентов с этим вариантом заболевания [SAT0567], набранных из немецкой ревматологической практики. В исследовании участвовал 41 ревматолог. Распространенность СпА (по критериям ASAS) составила 0,25%, включая 0,13% с аксСпА и 0,12% с АС.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) изучали у 237 французских больных, направленных к ревматологу с подозрением на СпА [AB0547]. Диагноз СпА был подтвержден у 169 (71%) из них. Среди больных СпА чаще встречались лица мужского пола, чаще выявлялся HLA-B27 и концентрация СРБ была выше, чем среди пациентов без СпА (65 и 41%; 81 и 42%; 12 и 3 мг/л соответственно). В то же время длительность и активность болезни, а также значения BASFI были сходными в обеих группах. МПКТ в поясничном отделе была несколько ниже при СпА, а в шейке бедра она была практически одинаковой. Авторы полагают, что низкая плотность костной ткани может являться дополнительным показателем, который следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у больных СпА. С другой стороны, изучение МПКТ у 79 больных АС (средний возраст 45 лет, а длительность болезни 10 лет) показало, что она относительно хорошо сохраняется при этом заболевании [AB0528]. Средний Z-счет был слабо снижен в поясничном отделе и шейке бедра (-0,4 и 0,3), в то время как общий счет был положительным (+1,2). Z-счет прямо коррелировал с индексом массы тела. Перелом по крайней мере одного позвонка имелся у 31% больных мужского пола и у 14% – женского, причем его наличие с МПКТ не коррелировало, но ассоциировалось с распространенностью поражения периферических суставов и снижением функциональных способностей больных (по BASFI и BASMI). Авторы считают, что при данном заболевании общее костеобразование несколько повышено, несмотря на снижение двигательной активности пациентов из-за болезни. Кроме того, некоторое снижение минеральной плотности костной ткани, возможно,

связано с метаболизмом витамина D, содержание которого среди больных АС было достоверно ниже, чем у здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту [AB0550], причем имелась значимая негативная корреляция его концентрации с активностью болезни.

Окислительный стресс изучался у 85 больных АС и 56 здоровых лиц в исследовании турецких ученых [AB0532]. Различий по возрасту, полу, концентрации глюкозы и липидов, а также антиоксидантному статусу между больными и здоровыми выявлено не было. С другой стороны, общий сывороточный уровень окислительного статуса был значительно выше при АС и еще выше среди лиц с высокой активностью болезни. Корреляционный анализ выявил значительные ассоциации общего окислительного статуса с BASMI, BASFI, BASDAI, СОЭ и уровнем СРБ.

Ключевым сообщением на конгрессе был доклад представителей ASAS о рекомендациях T2T (Лечение до достижения цели), разработанных для СпА [OP0110]. Было подчеркнуто, что таких конкретных целей терапевтического воздействия, какие имеются при диабете, гипертензии и РА, для СпА пока не существует. Однако цели терапии, которые должны быть достигнуты при использовании стратегии T2T, сформулированы на основании методологии Delphi. Были представлены градации рекомендаций. Подчеркнуто, что к настоящему времени прямые исследования, необходимые для разработки полноценной стратегии T2T для СпА, отсутствуют. В рамках данной программы рабочая группа выделила 5 основополагающих принципов и 11 рекомендаций. Основной целью терапии в настоящее время считается ремиссия, альтернативной – низкая активность болезни. В то же время было отмечено, что понятие активности при этих болезнях еще четко не очерчено и требует дальнейшего изучения для более конкретной постановки цели лечения. Кроме того, отмечалось, что внеаксиальные и внескелетные проявления СпА также следует учитывать при определении цели терапии. Были намечены дальнейшие пути изучения данной проблемы.

В данном аспекте интересно многоцентровое исследование, проведенное в ряде стран Европы, Латинской и Северной Америки и направленное на выяснение отношения разных специалистов к новой концепции СпА и новым диагностическим инструментам при этих заболеваниях. Для этого была разработана программа MAXIMA (Management of AXial SpA International and Multicentric Approaches – Международные и многоцентровые подходы к ведению СпА) [FRI0440]. В исследовании участвовали 141 ревматолог из академических центров (АЦ) и 359 практических врачей-ревматологов (ПР). 58% специалистов из АЦ и 72% ПР согласились, что концепция аксСпА четко сформулирована. При этом мнения о подходах к диагностике в группах не различались. Также было показано, что терапевтические подходы, длительность терапевтического вмешательства и оценка его эффективности как при АС, так и при нерентгенологическом аксСпА были сходными среди ревматологов из АЦ и ПР [FRI0438]. В то же время имелись некоторые различия в терапии, назначаемой европейскими и американскими врачами. Так, 1–2 курса НПВП перед сменной терапией проводят 78% европейцев и 90% американцев; 61% европейцев и 75% американцев оценивают эффективность НПВП через 1–3 нед терапии. Европейцы

чаще, чем американцы, используют сульфасалазин и ретаргексат (соответственно 96 и 84%; 58 и 79%). Европейцы для мониторинга активности заболевания значительно чаще, чем американцы, используют BASDAI (соответственно 90 и 25%). Подчеркивается, что, к сожалению, в лечении аксСпА очень широко используются базисные противовоспалительные препараты, хотя их эффективность не доказана.

Изучению усталости при СпА было посвящено исследование тунисских ученых. Данный клинический параметр изучался на основании опросника FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy of Fatigue) среди 70 больных [AB0538]. Выраженность усталости по визуальной аналоговой шкале составила в среднем 56,2 мм, а счет FACIT-F – 25,7. Усталость при СпА коррелировала с интенсивностью боли, BASFI, BASDAI, BASMI, SF-36 и индексом Лекена. Авторы считают, что усталость является важным клиническим проявлением АС, особенно при высокой активности. Также на этой группе пациентов было показано, что депрессия часто встречается у больных АС [AB0539]. Исследование, проведенное в Турции и направленное на изучение медицинских расходов, среди 2986 больных АС из реальной клинической практики показало [SAT0541], что годовая «стоимость» больных со вновь установленным диагнозом составляет 2253 евро, а больных, которым диагноз установлен ранее, – 4233 евро. Доля стоимости лекарств составляла соответственно 89 и 77%.

В последнее время все больший интерес вызывает вопрос прогрессирования АС на фоне различных терапевтических вмешательств. На испанской когорте, состоящей из 90 пациентов с нерентгенологическим СпА, у которых при МРТ выявлялись признаки активного СИ, оценивалась эффективность ингибиторов ФНО α . После 2 лет лечения всех больных счет mSASSS (рентгенологический счет повреждения позвоночника) равнялся нулю, как и в начале терапии, а при исследовании крестцово-подвздошных суставов не было обнаружено рентгенологических признаков прогрессирования болезни.

Для изучения возможности идентификации больных с быстрым прогрессированием болезни было обследовано 210 пациентов с ранним аксСпА [FRI0437]. Быстрым прогрессированием считалось увеличение рентгенологического счета mSASSS на 4 единицы и более за 2 года. Оно наблюдалось у 15 (7%) больных (среднее нарастание счета – 7,2). Эти больные изначально имели более высокий mSASSS, чем остальные (18,0 и 3,2), у них чаще встречались синдесмофиты (73% и 19%), наблюдались более тяжелые функциональные нарушения по BASFI – 4,1 и 2,8, более высокие уровни СРБ (17,9 и 9,1 мг/л) и СОЭ (32 и 15 мм/ч), среди них было больше заядлых курильщиков (33 и 12% соответственно). В группе с быстрым прогрессированием ASAS счет приема НПВП был <50%, в то время как среди остальных он равнялся 73%. Однако эти группы не различались по частоте HLA-B27 и по индексу BASDAI. Данным исследованием еще раз доказана важная роль НПВП в замедлении прогрессирования болезни.

При изучении причин ухудшения функционального статуса у 160 больных с ранним аксСпА было установлено [FRI0436], что через 2 года только активность болезни и прогрессирование структурных повреждений ассоциируются с ухудшением данного показателя. При этом даже не-

значительные изменения по рентгенологическому счету повреждений (mSASSS) вносят существенный вклад в отрицательную динамику функционального статуса.

Было показано, что диабет или сердечно-сосудистые заболевания встречаются при СпА относительно часто. Так, среди 101 больного СпА [SAT0570] они были выявлены в 23% случаев. Среди пациентов без этих заболеваний 10-летний риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений составляет 12%.

Другим, практически не изученным, аспектом СпА является проблема метаболического синдрома (МС). Исследователи из Италии провели одномоментное изучение его частоты (по критериям NCEP 2004) при СпА [THU0470]. Оказалось, что МС имелся у 44 из 119 (37%) больных, причем среди больных с энтеропатическими СпА он встречался в 50% случаев (3 из 6), при ПсА – в 41% (из 73), при АС – в 35% (из 20), при недифференцированных СпА – в 27% (из 15). Среди больных реактивным артритом (5 человек) МС не был диагностирован ни в одном случае. Его частота зависит от возраста пациентов: он встречался у 58% больных старше 60 лет и у 8% лиц моложе 40 лет. МС чаще диагностировался среди мужчин, чем среди женщин (43 и 28% соответственно). С другой стороны, по сообщению из Румынии, частота МС среди 103 больных ПсА составила 34%, а среди 130 больных АС – только 14% [AB0531], однако различий по распределению отдельных параметров этого синдрома между двумя формами СпА выявлено не было. В то же время активность болезни была выше, а качество жизни ниже при АС. Изучение спектра коморбидности у 98 пациентов с АС с помощью специально разработанного опросника SCQ (Self-administered Comorbidity Questionnaire – Опросник по коморбидности для самозаполнения) показало [FRI0433], что больные АС имеют в среднем 5 коморбидных заболеваний. Наиболее часто встречались гипертонзия (28%) и депрессия (9%). При этом соответствие между описываемым больным состоянием и результатом врачебного осмотра было относительно удовлетворительным для большинства неревматических заболеваний ($\kappa=0,47$), исключая заболевания желудка, депрессию и остеоартроз ($\kappa=0,14$). Наличие коморбидной патологии слабо коррелировало с возрастом ($r=0,24$) и активностью болезни ($r=0,27$), лучше – с функциональным состоянием ($r=0,43$). С другой стороны, при клиническом обследовании 119 больных АС показано [AB0553], что сердечно-сосудистый риск ассоциировался с высокими BASDAI, BASFI и концентрацией СРБ, но не с СОЭ или уровнем фибриногена в крови. Терапия ингибиторами ФНО α оказывала положительное влияние как на BASDAI, так и на сердечно-сосудистый риск.

При изучении причин 61 повторной госпитализации 139 больных СпА, прошедших через ревматологическое отделение за период с 1999 по 2012 г., оказалось [AB0559], что 17 пациентам за этот период понадобилась ортопедическая операция и 15 – общехирургическая помощь. Другими причинами госпитализации являлись заболевания сердечно-сосудистой системы, гинекологическая патология и инфекции. Среди наиболее тяжелых причин оказались острая патология печени, которая привела к необходимости трансплантации печени, и милиарный туберкулез. Было подчеркнуто, что СпА приводят к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям.

С другой стороны, при изучении внескелетных и коморбидных состояний среди 59 больных АС было выявлено [AB0564], что 12 имели в анамнезе увеит, трое – псориаз и один – воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Кроме того, 39% имели гипертензию, 29% – гиперхолестеринемию, 53% – ожирение, 56% – нарушение сна и 28% – депрессию.

Изучение индекса мышечной массы (ИММ) было проведено у 60 больных СпА (60% – АС и 40% – ПсА) со средним возрастом 46 лет и средней длительностью болезни 11 лет [AB0525]. Саркопения согласно результатам измерения ИММ оказалась характерным признаком СпА и встретилась у 62% пациентов. При АС этот показатель не был связан со значениями BASDAI, BASFI и длительностью болезни, в то время как при ПсА имелась строгая корреляция с функциональной способностью (для BASFI $r=0,9$). Пол и проводимая терапия не влияли на ИММ при обеих формах СпА.

Поражение крестцово-повздошных суставов является характерной чертой СпА. Была изучена частота рентгенологически выявляемого СИ у 81 больного с ВЗК (болезнь Крона – у 55, язвенный колит – у 26), не имеющих клинических признаков СпА [FRI0448]. Было показано, что достоверный рентгенологический СИ имеется у 27% больных. Все они были HLA-B27-негативными. Через 3 года удалось вновь обследовать 22 больных, из которых у 6 появилась воспалительная боль в спине, у одного – утренняя скованность, в трех случаях был установлен диагноз СпА.

Большое внимание на конгрессе было уделено традиционной терапии ингибиторами ФНО α и новым методам терапевтического воздействия. Были представлены результаты 24-недельного плацебоконтролируемого исследования эффективности цертолизумаба пэггола (RAPID-axSPA) [OP0106], единственного препарата из группы ингибиторов ФНО α , который пока не зарегистрирован для лечения АС в России. Он назначался 325 больным с аксСпА. У получавших его пациентов значительно чаще удавалось достичь 40% улучшения по ASAS и частичной ремиссии, чем у больных из группы плацебо (соответственно 58 и 15%; 30 и 7%). Все анализируемые параметры (боль, слабость, активность, функциональные возможности и качество жизни) очень быстро улучшались на фоне терапии вне зависимости от периодичности введения препарата (400 мг цертолизумаба пэггола 1 раз в 2 нед или 1 раз в месяц) [THU0360]. В той же группе изучены экономические потери ($n=158$) при аксСпА [FRI0439] для больных, получивших цертолизумаба пэггол. Было сформировано две группы пациентов – с дорентгенологическим аксСпА (1-я группа) и АС – (2-я группа). Активность болезни в обеих группах в начале исследования была сходной, однако работу имели в 1-й группе 71%, а во 2-й – 67% пациентов. В то же время в 1-й группе число дней, потерянных из-за заболевания, было выше, чем во 2-й (в среднем соответственно 2,5 и 1,6), чаще встречались лица со снижением продуктивности на 50% (5,8 и 4,7%), с невозможностью выполнять работу по дому (6,5 и 5,2%). Авторы подчеркивают необходимость активного лечения аксСпА для снижения экономических потерь. Столь же позитивное влияние на трудоспособность наблюдалось и при лечении 80 пациентов с АС другим ингибитором ФНО α – этанерцептом [THU0365]. В этой группе значительно

снизились абсентеизм (на 31%) и презентеизм (на 27%), возросла трудовая продуктивность (на 29%).

В плацебоконтролируемом исследовании голимумаба при активном СпА (GO-RAISE) [THU0352] из первоначально включенных 356 больных 242 наблюдались не менее 268 нед. Досрочно завершили исследование 9% из-за нежелательных реакций, 10% – из-за неэффективности и 3% – вследствие несоблюдения протокола. Было показано, что в дозе 50 мг в месяц препарат практически столь же эффективно подавляет клиническую симптоматику болезни (активность, аксиальные проявления, артрит) и улучшает функциональный статус, как и в дозе 100 мг в месяц. В то же время за этот период у 17% больных на 50 мг и у 25% на 100 мг голимумаба развились серьезные неблагоприятные реакции (один пациент, получивший 50 мг в месяц, на 3-м году терапии умер от рака поджелудочной железы). Положительные результаты получены и в четырехлетнем исследовании эффективности этанерцепта при раннем СпА (ESTHER) [THU0358].

В исследовании ABILITY-2 [OP0105] было включено 165 пациентов с периферическим СпА (84 из них получают лечение адалимумабом, 81 – плацебо). После 12 нед лечения у пациентов, получавших адалимумаб, отмечалось значительно более выраженное улучшение физического функционирования, производительности труда и качества жизни, чем в группе плацебо. Субанализ параллельного исследования ABILITY-1 (адалимумаб при нерентгенологическом аксСпА) показал [THU0359], что курение не ассоциировалось с возрастом начала болезни, ее активностью, функциональным статусом и, что очень важно (!), с эффективностью терапии адалимумабом. Также в этом исследовании было показано, что МРТ-счет воспаления (SPARCC) как крестцово-повздошных суставов, так и позвоночника значительно уменьшился за период исследования [THU0361].

Использование низких доз ингибиторов ФНО α для поддержания клинической ремиссии было изучено на 40 больных СпА (33 с АС и 7 с дорентгенологическим СпА) [THU0368]. К моменту начала исследования длительность ремиссии (BASDAI <2 , отсутствие артрита, энтезитов и нормальный уровень СРБ) составила 29 ± 18 мес. Использовали следующие дозы ингибиторов ФНО α : этанерцепт по 50 мг 1 раз в 10 дней или 1 раз в неделю, инфликсимаб по 3 мг/кг 1 раз в 8 нед и адалимумаб по 40 мг 1 раз в 3 нед. Через 3 мес после снижения дозы у 85% больных сохранялась ремиссия, 10% имели низкую активность болезни и у 5% отмечалось обострение. Через 6 мес – соответственно 71; 13 и 17%.

Уже хорошо известно, что активность болезни на момент назначения ингибитора ФНО α влияет на эффективность терапии. В исследовании INFAST (двойное слепое рандомизированное исследование инфликсимаба у пациентов с активным СпА, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты – ГИБП), была изучена связь между концентрацией СРБ и эффектом терапии ингибитором ФНО α в сочетании с НПВП (1-я группа) и НПВП (без ГИБП – 2-я группа) у 156 больных [FRI0424]. Частота частичной ремиссии через 28 нед в 1-й группе составила 62%, а во 2-й группе – 35%, причем в 1-й группе среди пациентов с высоким уровнем СРБ она была выше, чем среди пациентов с низким уровнем (71 и 59% соответственно). В то же время во 2-й группе

уровень СРБ на частоту частичной ремиссии не влиял. Среди больных АС ремиссия в 1-й группе наблюдалась чаще, а во 2-й — реже, чем у пациентов с нерентгенологическим аксСпА (соответственно 72 и 56%; 36 и 47%). Эти различия могут быть связаны с более высоким уровнем СРБ у больных АС (26 мг/л), чем при нерентгенологическом аксСпА (9 мг/л). Внутри группы пациентов с АС эффективность двух стратегий терапии четко зависела от уровня СРБ. В другом исследовании, проведенном на 106 больных АС, получавших инфликсимаб не менее 1 года [AB0554], было показано, что при высоком исходном уровне СРБ эффективность лечения одинаково хорошо оценивалось при помощи ASDAS и BASDAI, в то время как при нормальных значениях СРБ оценка эффективности с помощью BASDAI давала более корректные результаты, чем при использовании ASDAS.

Также известно, что иммуногенность ингибитора ФНО α влияет на их клиническую эффективность. Нидерландскими и тайваньскими учеными было проведено совместное исследование для изучения связи клинической эффективности с уровнем адалимумаба и антител к нему [FRI0426] среди 115 больных АС, получавших адалимумаб. После 24 нед терапии у 43% больных отмечался хороший ответ (по BASDAI), а 9 пациентов прекратили лечение (8 из за неэффективности, один — по техническим причинам). Через 24 нед при отсутствии антител к адалимумабу его уровень был значительно выше, чем у позитивных по этим антителам больных (13 и 1 мг/л соответственно). Была выявлена явная корреляция между уровнем адалимумаба и ASDAS, но не BASDAI. Также исследовали эффективность 12-месячного курса лечения данным препаратом при тотальном анкилозе у 19 больных АС [THU0355]. За время лечения в этой группе больных значительно уменьшилась активность болезни (BASDAI снизился с 6,8 до 2,3), улучшился функциональный статус (BASFI уменьшился с 6,9 до 3,1) и другие клинические параметры. У 170 больных АС изучена связь концентрации этанерцепта в крови с клинической эффективностью препарата [THU0364]. Было показано, что меньшая его концентрация ассоциируется с более высокой активностью заболевания.

Прогрессирование АС и возможность его замедления существующими терапевтическими мерами — часто обсуждаемый вопрос. В настоящее время уже существуют достаточно убедительные доказательства того, что непрерывный прием НПВП тормозит прогрессирование болезни. Тем не менее изучение этой проблемы продолжается в работе, проведенной на материалах испанского регистра REGISPONSER [FRI0417]. Анализировались 118 больных АС, которые получали НПВП постоянно ($n=81$) или прерывистыми курсами ($n=37$). После 3 лет терапии различий в прогрессировании заболевания между группами не было, на основании чего сделано заключение, что НПВП все же не останавливают прогрессирование заболевания.

На основании анализа данных когорты BIOBADABRASIL (Brazilian Society Registry of Biological Therapy in Rheumatic Diseases — Бразильский регистр биологической терапии ревматических заболеваний), который включает 2191 больного (РА — 1266, СпА — 678 и другие ревматические болезни — 247), было отмечено, что длительность терапии ингибиторами ФНО α при СпА больше, чем при других ревматических заболеваниях,

и больные с АС лучше переносят данную терапию. Так, среди 708 пациентов со СпА, включенных в когорту DESIR, 203 (29%) получили по крайней мере одну инъекцию ингибитора ФНО α за период наблюдения [THU0353], а 127 (63%) из них продолжали лечение не менее 2 лет. Было показано, что частота визитов была значительно выше среди пациентов, получавших ингибиторы ФНО α , чем среди лиц, которым проводилось обычное лечение. Эффективность лечения среди них также была выше.

Интересное исследование было проведено для выяснения влияния ингибиторов ФНО α на прогрессирование атеросклероза у 67 больных АС [FRI0427]. После 5 лет наблюдения толщина комплекса интима—медиа практически не изменилась у пациентов, которые продолжали лечение ингибиторами ФНО α , тогда как при отмене этих препаратов она значительно увеличилась. Длительность использования ингибиторов ФНО α коррелировала с динамикой толщины комплекса интима—медиа. Считается, что длительное применение ингибиторов ФНО α снижает кардиоваскулярный риск при АС. В то же время при изучении жесткости артерий у 28 больных с активным АС [FRI0428], получавших эти препараты в течение 2 лет, улучшения не отмечалось.

Обычно инфекции при АС встречаются редко, однако при лечении ингибиторами ФНО α риск их возникновения резко повышается. Изучению этого осложнения при аксСпА было посвящено исследование канадских ученых [FRI0441]. Среди 449 больных, наблюдавшихся в течение 1698 пациенто-лет, они зафиксировали 241 инфекцию, в том числе 13 серьезных. В 82% случаев имелась бактериальная инфекция, в 16% — вирусная и в 2% — грибковая. Инфекции наиболее часто локализовались в верхних дыхательных путях (15%), легких (14%) и в коже (11%). Частота инфекций составила 14, а серьезных инфекций — 0,8 на 100 пациенто-лет. Среди пациентов, получающих ГИБП, они выявлялись чаще, чем среди больных, которые их не получали (соответственно 19 и 12 на 100 пациенто-лет). В то же время такой закономерности относительно серьезных инфекционных осложнений не наблюдалось. Сделан вывод, что частота инфекционных осложнений при АС ниже, чем при РА, что, возможно, связано с более молодым возрастом больных АС и меньшей коморбидностью среди них.

Большое сравнительное исследование было проведено для выяснения тяжести и частоты инфузионных реакций на инфликсимаб при РА и СпА [FRI0179]. В исследование было включено 335 пациентов: 157 имели РА, 178 — СпА. В общей сложности им было проведено 10 408 инфузий инфликсимаба, в результате которых было зафиксировано 132 инфузионных реакции (при РА — 1,5%, при СпА — 1,1%). У 0,7% больных РА и 0,4% пациентов со СпА они расценивались как тяжелые. В общей сложности 51 (33%) больной РА и 45 (25%) больных СпА имели одну и более таких неблагоприятных реакций, из-за которых 56 больным лечение было прекращено (31 — РА и 25 — СпА). Большинство реакций при РА было зафиксировано в первые 3 года терапии, а при СпА — в первые 2 года. Среди больных РА, получавших сопутствующую терапию метотрексатом, частота неблагоприятных реакций была достоверно ниже, чем среди тех, кто ее не получал (28 и 46% соответственно). Такая закономерность при СпА не отмечена.

В последнее время все активнее ведутся поиски новых лекарственных препаратов для лечения СпА. На конгрессе были представлены данные 28-недельного испытания секукинумаба (человеческих моноклональных IgG1k антител ИЛ17А), вводимого внутривенно по 20 мг/кг 1 раз в 3 нед. Результаты показали, что длительная ингибиция ИЛ17 может снижать воспаление в позвонках, выявляемое при МРТ, в то время как на очаги хронического воспаления она не влияет.

При анализе результатов терапии абатацептом [SAT0252], который назначался больным СпА вследствие неэффективности или при наличии противопоказаний для ингибиторов ФНО α , сделан вывод, что данный препарат может быть альтернативой при неэффективности общепринятых методов лечения, хотя действительный клинический эффект был достигнут только у одного больного ПсА.

Помимо новых ГИБП, в последнее время активно стали появляться на рынке биосимиляры хорошо зарекомендовавших себя лекарственных средств, о чем было несколько сообщений. Так, препарат СТ-Р13 является биологическим эквивалентом инфликсимаба. Его эффективность была исследована на 250 больных АС (128 получали СТ-Р13 и 122 – инфликсимаб) [FRI0421] в течение 1 года. Было показано, что новый препарат имел сходную с инфликсимабом клиническую эффективность и переносимость при длительном применении.

Редко обсуждаемым вопросом является место базисных противовоспалительных препаратов в лечении аксСпА. Официальные рекомендации не предусматривают их назначение при этом заболевании, а на практике их ис-

пользуют широко. Для выяснения роли сульфасалазина при аксСпА были проанализированы данные регистра NOR-DMARD (норвежский регистр для изучения эффективности базисных препаратов при артритах) [FRI0411]. Анализировались результаты назначения сульфасалазина 181 больному, не получавшему ранее базисные препараты. Было показано, что клиническая эффективность терапии среди больных с периферическим артритом была выше, чем среди пациентов с аксСпА.

Возможность терапии АС бисфосфонатами активно изучалась в конце прошлого века. С появлением ингибиторов ФНО α эти исследования практически прекратились. Однако в последнее время вновь появились сообщения на эту тему. Так, на конгрессе были представлены результаты сравнительного изучения эффективности неридроната (100 мг внутривенно) и инфликсимаба [AB0514] у 60 больных АС. Было показано, что за 6 мес лечения они практически одинаково снижают активность болезни (BASDAI снизился на 36 и 32% соответственно), улучшают функциональные возможности (BASFI снизился соответственно на 0,6 и 0,5), уменьшают боль. В то же время оба препарата практически не влияли на метрологические индексы. МПКТ на фоне терапии инфликсимабом за 6 мес терапии не изменилась, в то время как на фоне неридроната она несколько увеличилась в поясничном отделе позвоночника. Сделан вывод, что высокие дозы бисфосфонатов могут редуцировать клиническую симптоматику АС не менее эффективно, чем ингибиторы ФНО α .

Таким образом, прошедший конгресс EULAR показал явный прогресс в изучении патогенеза, клинических проявлений и терапии СпА.

ЛИТЕРАТУРА

(в тексте в квадратных скобках с буквенно-цифровой аббревиатурой указаны ссылки на тезисы в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases*, June 2013; Volume 72 Supplement 3)

1. Авдеева АС, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):590–7. [Avdeeva AS, Denisov LN, Nasonov EL. European Congress of Rheumatology (Madrid, 12–15 June 2013): problems on rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):590–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1554>.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83. DOI: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.