



Фламенко ревматологии: в Мадриде прошел Европейский конгресс ревматологов EULAR-2013

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, клиника «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

12-15 июня 14 тыс. делегатов из более чем 120 стран собрались в жарком Мадриде, чтобы обсудить самые важные проблемы в области ревматологии. Элегантность и архитектурное разнообразие Мадрида, его многочисленные художественные галереи, театры и теплая дружественная атмосфера обеспечили отличный фон для международного сотрудничества в рамках конгресса.

Каждый конгресс EULAR является крупным событием в календаре ревматологов всего мира. Как и предыдущие конгрессы, EULAR-2013 в Мадриде предоставил очередную возможность для обмена научной и клинической информацией, укрепив платформу взаимодействия между пациентами, врачами, учеными, фармацевтами, медицинскими сестрами. Кроме того, получило дальнейшее развитие сотрудничество врачей первичного звена со специалистами-ревматологами – инициатива, которая была начата в Лондоне в 2011 году. Конгресс EULAR-2013 в Мадриде способствовал обсуждению широкого круга вопросов, включая клинические нововведения, официальные рекомендации и открытия фундаментальной науки. Важным аспектом деятельности конгресса стали стендовые доклады и стендовые туры с их интерактивным обсуждением и обменом мнениями между участниками. В рамках форума были организованы 29 спутниковых симпозиумов, 26 научных секций, 18 обучающих сессий, а также многочисленные клинические секции, сессии, посвященные фундаментальным исследованиям и наиболее острым вопросам ревматологии.

Мероприятие, прошедшее в Мадриде, способствовало дальнейшему укреплению репутации конгрессов EULAR как инновационных и информативных событий, освещающих различные аспекты ревматологии: боль, механические и воспалительные заболевания суставов, аутоиммунные процессы и т.д. Конгресс был чрезвычайно полезен для практических врачей, которые получили качественную информацию о менеджменте заболеваний, часто встречающихся в повседневной ревматологической практике.

12 июня состоялось представление новой организации в рамках EULAR – Европейского ревматологического исследовательского фонда (European Rheumatology Research Foundation – ERRF), деятельность которого направлена на содействие научным исследованиям в области ревматологии и патологии опорно-двигательного аппарата. Фонд возглавил известный ревматолог, профессор Йозеф Смолен (J. Smolen), который отметил, что основой деятельности ERRF являются привлечение и организация научных исследований и инноваций в области ревматологии, имеющих решающее значение для улучшения понимания причин и путей, ведущих к скелетно-мышечным заболеваниям, а также их профилактики и лечения. В этом году проводится конкурс исследовательских предложений в области остеоартрита (ОА) как наиболее распространенного расстройства в мире и одной из основных причин боли, потери функции и инвалидности. Поэтому необходимы новые исследования, способные удовлетворить современные потребности наших пациентов. Председателем исполнительного комитета ERRF стал известный ревматолог, профессор Пол Эмери (P. Emery).

Конгресс представил пересмотренные EULAR и Американской ревматологической коллегией (ACR) критерии классификации системного склероза,

а также обновленные рекомендации по ведению пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Пересмотр классификации системного склероза с целью улучшения диагностики стал примером сотрудничества между EULAR и ACR и способствовал разработке новых критериев классификации для системной склеродермии, которые пришли на смену критериям 1980 г., разработанным Американской ассоциацией ревматологов (ARA). В проспективном исследовании, проведенном ACR/EULAR, классификационные критерии имели чувствительность 91%, специфичность 92% (для сравнения: предыдущие критерии ARA (1980) имели чувствительность 75% и специфичность 72%). Директор ревматологического центра в Sint Maartenskliniek, глава отдела ревматологии Университета Неймеген (Нидерланды), доктор Frank van den Hoogen, представляя новые классификационные критерии, отметил, что они помогут правильно определить пациентов, которые потенциально могут быть включены в эпидемиологические исследования и клинические испытания, в то время как возможности предыдущих систем классификации в этом отношении ограничены.

Эксперты EULAR обновили руководящие принципы менеджмента РА, которые отражают стремительное увеличение объема доказательной базы в области терапии этого заболевания за последние два года. Обновленные рекомендации были разработаны экспертной группой под руководством профессора J. Smolen. «Нашей задачей было рассмотреть плюсы и минусы имеющихся доказательств, сопоставить их с большим количеством мнений экспертов и учесть предпочтения пациентов», – отметил в своем выступлении один из членов экспертной группы профессор Robert Landwe (Университет Амстердама, Нидерланды). В свете новых доказательств руководящие принципы представили возможность использования синтетических DMARDs, включая ингибитор Janus-киназы тофацитиниб, биологических DMARDs и биоаналогов. В обновленных рекомендациях более четко прописаны схемы комбинированной терапии, порядок использования биологических агентов и алгоритм перехода на другой препарат в случае недостижения ответа. Профессор J. Smolen отметил, что предыдущие рекомендации не содержали четких указаний по поводу целесообразности изменения схемы лечения в первые три месяца в случае недостижения целей терапии. Новые руководящие принципы уточняют, что при отсутствии улучшения в первые три месяца или недостижении цели лечения на протяжении шести месяцев терапия должна быть скорректирована. В соответствии с последними руководящими принципами рекомендуется использовать комбинированную терапию с синтетическими DMARDs в качестве первой линии лечения. Не рекомендуется применение биологических агентов на старте терапии. Профессор J. Smolen подчеркнул, что на конгрессе представлен проект руководящих принципов, которые могут

измениться. Окончательный вариант обновленных рекомендаций будет опубликован после обсуждения.

Результаты двухлетнего прямого сравнения абатацепта и адалимумаба у больных РА на фоне метотрексата были представлены на конгрессе медицинским директором артрологического отделения клиники Университета Колорадо (Денвер, США), доктором Michael H. Schiff.

Рандомизированное слепое исследование AMPLE стало первым в ревматологической практике, в котором прямо сравнивалась эффективность двух биологических препаратов. 646 пациентов с РА и неадекватным ответом на метотрексат были рандомизированы в две группы, получавшие 125 мг абатацепта еженедельно или 40 мг адалимумаба 1 раз в 2 недели. Как отметил доктор М.Н. Schiff, оба препарата продемонстрировали отличные показатели удержания ремиссии, сходную эффективность по критериям ACR20, ACR50 и ACR70, а также одинаковое влияние на рентгенологическое прогрессирование. Исследование продемонстрировало приблизительно одинаковое число нежелательных явлений в обеих группах, однако в группе абатацепта было меньше случаев инфекции и оппортунистической инфекции, но больше эпизодов аутоиммунных реакций, хотя большинство из них не имели клинического значения и ни один случай не был описан как тяжелый. Доктор М.Н. Schiff еще раз подчеркнул руководящий принцип EULAR/ACR, согласно которому пациент в течение трех месяцев принимает метотрексат и при неадекватном ответе через 3-6 месяцев должен быть переведен на биологический агент.

Недавние исследования предоставили данные о том, что применение ингибиторов факторов некроза опухоли альфа (ФНО-α) снижает риск развития диабета у пациентов с РА. Доктор Siri Lilligraev из Норвегии презентовала результаты исследования CORRONA, которое охватило более чем 15 тыс. пациентов со средней продолжительностью РА 1,5-2,4 года. Доктор S. Lillegraven и ее коллеги обнаружили, что скорректированный коэффициент риска развития сахарного диабета 2 типа составляет 0,35 для ингибиторов ФНО-α (95% доверительный интервал 0,13-0,91) по сравнению с контрольной группой, которая принимала такие DMARDs, как циклоспорин, сульфасалазин и лефлуномид. Отдельно сравнивались данные с группой метотрексата и гидроксихлорохина. В предыдущем исследовании доктора Daniel Solomon, который также вошел в группу экспертов, оценивавших исследование CORRONA, риск развития диабета при применении ингибиторов ФНО-α был еще ниже (данные опубликованы в журнале JAMA, 2011). В этом исследовании с участием около 14 тыс. пациентов и оценкой результатов лечения 22 тыс. эпизодов РА многомерный скорректированный коэффициент риска для диабета составлял 0,62 (95% ДИ, 0,42-0,91) для ингибиторов ФНО-α по сравнению с другими базисными небиологическими препаратами. Конечно, это данные нерандомизированного исследования и точную частоту



И.Ю. Головач

развития диабета при применении ингибиторов ФНО еще предстоит установить, однако в исследовании CORRONA зафиксировано только 84 случая развития диабета. В 2012 году также сообщалось, что применение ингибиторов ФНО-α было связано с уменьшением риска развития диабета в два раза по сравнению с пациентами с РА, которые никогда их не использовали (отношение рисков 0,49, 95% ДИ 0,24-0,99) (Arthritis Care Res, 2012).

Большое количество секционных заседаний и спутниковых симпозиумов было посвящено проблеме ОА. Это заболевание является наиболее распространенным среди скелетно-мышечных болезней и обуславливает самую высокую частоту инвалидизации пациентов, а также возникновение хронического болевого синдрома. Оказалось, что не только манифестный ОА коленных и тазобедренных суставов связан с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии, но и симптомный (клинически очерченный) ОА суставов кистей ассоциируется с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Об этом в своем докладе сообщила доктор Ida K. Naugen (госпиталь Diakonhjemmet, Осло). Она представила результаты популяционных исследований когорты 1348 участников Framingham Heart Study, где частота ИБС у пациентов с ОА суставов кистей почти вдвое превышает этот же показатель у пациентов без клинических признаков ОА (ОР 2,26, 95% ДИ 1,22-4,18). Ассоциация сохранялась даже после исключения влияния поражения нижних конечностей и поправки по уровню физической активности (ОР 2,00, 95% ДИ 0,96-4,15). Анализируя полученные данные, исследователи пришли к выводу, что поражение суставов кистей связано с повышенным кардиоваскулярным риском посредством метаболических, а не механических факторов. Такими факторами могут выступать сахарный диабет и гиперлипидемия, а также нарушения функциональной активности вследствие генерализованного ОА. И хотя необходимы дальнейшие исследования для изучения механизмов такой ассоциации, доктор I.K. Naugen указала, что пациенты с ОА суставов кистей подвержены большему риску развития ИБС, поэтому требуют особой профилактической стратегии, имеющей большое значение.

Известен противовоспалительный эффект диеты с низким содержанием жиров и углеводов. Согласно данным, которые были представлены доктором Marian Hannan (Гарвардская медицинская школа в Бостоне), высокобелковые диеты могут

замедлить прогрессирование ОА. Идея противовоспалительной диеты при ревматических заболеваниях была заимствована от таковой в области диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время известно, что многие пищевые продукты способны индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и таким образом модулировать течение болезни. Таким примером может служить средиземноморская диета, но только с более высоким содержанием белка. Установлены также противовоспалительные свойства куркумы, однако дальше констатации этого факта исследования не пошли. Практически любая сердечно-сосудистая диета является противовоспалительной и может быть экстраполирована на ОА. Таким образом, правильное питание может не только способствовать значительному уменьшению массы тела при ОА, но и одновременно обуславливать противовоспалительный эффект.

Влиянию метаболического синдрома на риск развития ОА коленного сустава было посвящено выступление австралийских исследователей, представивших результаты собственных исследований на EULAR-2013. Доктор Anita Wluka и ее коллеги из университета Монаш в Мельбурне обнаружили, что центральное ожирение и гипертензия увеличивают риск ОА коленных суставов на 50 и 25% соответственно. В исследовании, включившем 685 пациентов, установлено, что каждый компонент метаболического синдрома участвовал в формировании совокупного риска, а наличие трех компонентов в три раза увеличивало риск гонартроза. Интересно, что исследователи не обнаружили подобной связи между ОА тазобедренного сустава и метаболическим синдромом. «Мы можем только догадываться, почему некоторые факторы оказывают большее влияние на ОА коленного сустава», — сказала доктор А. Wluka в интервью информационному отделу конгресса.

Значительное количество докладов в этом году было посвящено коморбидности при ревматических заболеваниях. Это прежде всего касалось таких заболеваний, как подагра, РА, ОА и системная красная волчанка. В своем докладе доктор Johan Askling из Каролинского университета (Швеция) подчеркнул важность диагностики и лечения сопутствующей патологии, влияющей на течение ревматических болезней, в частности РА. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний все чаще рассматриваются в качестве ключевого фактора, способствующего снижению бремени РА, улучшению качества жизни, а также повышению безопасности противоревматической терапии. В качестве примера упоминались современные принципы ведения пациентов с сахарным диабетом, у которых основной терапевтической целью служит контроль уровня гликемии, однако не менее важными для этих больных являются эффективный контроль артериального давления, коррекция альбуминурии, дислипидемии для предотвращения осложнений основного заболевания. Для РА наиболее частыми и потенциально опасными коморбидными состояниями являются сердечно-сосудистая патология, остеопороз и некоторые инфекции. В докладе была четко показана временная взаимосвязь этих событий. Доктор J. Askling подчеркнул необходимость мониторинга этих состояний, так как на определенном этапе их клинические проявления могут перевесить симптомы артрита и выйти на первый план в клинической картине.

«Ожирение и избыточный вес у пациентов с РА должны рассматриваться в качестве маркера тяжести заболевания», — такой вывод был сделан в ходе доклада доктора Elisa Gremese из Института ревматологии в Риме. Е. Gremese представила

результаты исследования, согласно которым в течение первого года терапии пациенты с нормальным весом достигают ремиссии РА в 60% случаев, тогда как больные с избыточным весом — только в 40%. Пациенты с ожирением требуют более высоких доз биологических препаратов — анти-ФНО- α (в 2,4 раза) — для достижения того же эффекта, что и у нормостеничных больных. Таким образом, ожирение и избыточный вес следует рассматривать в качестве биомаркера тяжести РА и мишени для терапевтического воздействия на многих уровнях, включая снижение веса и выбор терапии, так как пациенты с нормальным весом имеют больше шансов на успешное достижение ремиссии.

Значительное внимание в ходе конгресса было уделено подагре и мелкокристаллическим артропатиям — диагностика и лечение этих заболеваний стали темой восьми научных секций. Основным заседанием, посвященным подагре, стал клинический симпозиум «Хроническая подагра: визуализация, диагностика, лечение» под председательством доктора Michael Pillingier (Медицинская школа при Нью-Йоркском университете). «Острые воспалительные эпизоды подагры следует рассматривать как вершину айсберга хронизации заболевания и сопутствующих патологий», — отметил доктор М. Pillingier. Он предложил рассматривать подагру как два различных заболевания, одно из которых является метаболическим и проявляется гиперурикемией (вследствие генетически обусловленной повышенной выработки мочевой кислоты либо наследственного или приобретенного нарушения функции почек). Второй компонент подагры — это типичное воспаление суставов излюбленных локализаций вследствие отложения в тканях кристаллов уратов. Эти два состояния могут развиваться и прогрессировать независимо друг от друга, проявляя разную коморбидность, и ассоциироваться с различными патологическими состояниями. Исходы этих состояний также отличаются: гиперурикемия ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, и пациенты, как правило, умирают от острых сердечно-сосудистых событий; при суставной подагре наиболее частой причиной смерти является почечная недостаточность. Исследования в области подагры и возможность дополнительной визуализации с помощью микро-КТ позволили заключить, что пациенты даже с интермиттирующим течением заболевания имеют скрытые отложения кристаллов в тканях, что обуславливает поддержание хронического низкоуровневого воспаления, которое может быть потенциально опасным в том числе и для сопутствующих заболеваний — диабета, ожирения, гипертензии, болезней почек, гиперлипидемии и др. Таким образом, пациенты с подагрой обычно имеют несколько коморбидных состояний, поэтому при их лечении мы должны стремиться оказывать влияние на первопричину заболевания. «Коррекция только острых приступов и контроль над воспалением — это ошибочная стратегия», — подчеркнул доктор М. Pillingier. — Чтобы добраться до корня проблемы, мы должны существенно снизить уровень уратов в крови, используя модификацию способа жизни и фармакотерапию». Большинство экспертов выступают за более жесткий контроль уровня уратов в претофульном периоде подагры, до момента отложения депозитов в тканях, поскольку в дальнейшем этот процесс контролировать намного сложнее, учитывая коморбидность подагры как таковой. Однако, несмотря на существующие рекомендации, большой проблемой остается восприятие подагры как случайного и эпизодического заболевания,

которое не нуждается в лечении между эпизодами воспаления.

На конгрессе были доложены результаты исследования PSUMMIT II, согласно которому устекинумаб имеет большой потенциал, чтобы заполнить неудовлетворенные потребности в лечении псориатического артрита. Несмотря на широкое применение анти-ФНО- α -терапии и высокую ее эффективность, остается часть пациентов с неудовлетворительным ответом на это лечение. В связи с этим привлекательно выглядят возможности, связанные с блокадой интерлейкинов 12 и 23. Так, пациенты (n=312) с активным псориатическим артритом и с пятью пораженными суставами (критерий включения), получавшие устекинумаб, более достоверно достигали улучшения по ACR20 в сравнении с плацебо. Отмечено также позитивное влияние этого препарата на кожные проявления и энтезиты. Профессор Christopher T. Ritchlin отметил, что через год терапии ACR20 достиг 46,8 и 48,4% у пациентов, принимавших 45 и 90 мг устекинумаба соответственно, и 56% у тех, кто перешел с плацебо на 45 мг устекинумаба. Кроме того, 26-29% пациентов достигли ACR50, а 13-18% — ACR70. Устекинумаб в целом хорошо переносился, не были зарегистрированы смертельные исходы или случаи туберкулеза. Разница в частоте побочных эффектов между дозами 45 мг и 90 мг составила 6%. Зафиксировано два случая злокачественных новообразований (рак молочной железы и плоскоклеточный рак) у пациентов, которые ранее принимали анти-ФНО-терапию. Частота серьезных инфекций была менее 1% среди тех, кто лечился устекинумабом. Однако через 60 недель лечения отмечены три случая нефатального инфаркта миокарда у пациентов на устекинумабе, имеющих несколько факторов сердечно-сосудистого риска.

Среди огромного количества представленных тезисов оргкомитет конгресса отобрал 12 лучших. На открытии конгресса эти исследователи были награждены грамотами и денежными призами. Их работы демонстрируют развитие ревматологической науки и глубину исследований. Лучшими были признаны ученые:

1. Доктор медицины Francesco Ciccia (Палермо, Италия) — за фундаментальные исследования иммунологических механизмов, лежащих в основе повышенного уровня интерлейкина-23 в кишечнике при анкилозирующем спондилоартрите.

2. Доктор медицины V.J.E. de Lange-Vlokaag (отделение ревматологии Лейденского университета, Нидерланды) получила награду за исследование синовиита при контрастной МРТ и установленные взаимосвязи с болью и рентгенологической картиной.

3. Доктор медицины, магистр права Diederik de Rooij (отделение ревматологии Лейденского университета, Нидерланды) был отмечен за свои фундаментальные научные исследования, в которых был идентифицирован генетический вариант ММП-9, связанный с прогрессирующим поражением суставов при РА.

4. Доктор медицины, доктор философии Andreas P. Diamantopoulos (медицинский факультет Университета науки и технологии в Тронхейме, Норвегия) получил награду за ретроспективный анализ эффективности реализации программы амбулаторной клиники Fast Track для больных с гигантоклеточным артериитом, что способствовало снижению скорости потери зрения.

5. Доктор медицины, доктор философии, профессор Bruno Fautrel (отделение ревматологии Университета Пьера и Марии Кюри, Париж, Франция) удостоен премии за клинические рандомизированные исследования влияния интервалов

введения инъекционных блокаторов ФНО на симптомы и прогрессирование РА.

6. Доктор медицины Uta Kiltz (отделение ревматологии, Херне, Германия) была отмечена за клинические испытания пятой и последней фазы изучения индекса здоровья у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (ASAS HI).

7. Masahiro Kondo, Master of Science in Pharmacy (член отдела внутренней медицины Университета охраны окружающей среды и здоровья, Китакусю, Япония) был награжден за изучение ингибирующих эффектов интерлейкина-17 на хондрогенную дифференциацию человеческих мезенхимальных стволовых клеток через фосфорилирование SOX9. Таким образом, инактивация интерлейкина-17 должна быть важна в клинических условиях у пациентов с РА.

8. Доктор медицины William Murray-Brown (кафедра экспериментальной медицины и ревматологии Лондонского университета Королевы Марии, Великобритания) удостоен награды за глубокие фундаментальные исследования экспрессии мРНК интерлейкина-21 слюнных желез при синдроме Шегрена и установление взаимосвязи с маркерами воспаления, такими как CXCL13, Ltb, BAFF, PAX5 и Blimp1.

9. Доктор философии, профессор стоматологии Andrew Leask (Университет Западного Онтарио в Лондоне, Канада) получил награду за создание мышинной модели склеродермии.

10. Доктор медицины Frank W. Roemer (руководитель отдела заболеваний опорно-двигательного аппарата в отделении радиологии Университета Эрланген-Нюрнберг, Германия) был награжден за серию исследований, в которых было установлено значение субхондрального поражения костного мозга в прогнозировании ОА.

11. Доктор медицины, доктор философии Benjamin Terrier (отделение внутренней медицины Cochin Hospital, Париж, Франция) отмечен высокой наградой за фундаментальные научные исследования, в которых он использовал проточную цитометрию для измерения экспрессии FCRL1-5 на В-клетках больных вирусным гепатитом С (ВГС). Полученные результаты предполагают, что FCRL5-таргетная терапия будет успешной у пациентов с ВГС, лимфопролиферативными заболеваниями и аутоиммунными В-клеточными нарушениями.

12. Доктор медицины, доктор философии Julien Wipff (Университет Париж Декарт, Франция) награжден за описание клинических, биологических, радиологических и гистологических особенностей хронического рецидивирующего мультифокального остита (CRMO).

Премии были вручены президентом EULAR, профессором Максимом Дугалосом.

Еще одно уникальное событие прошло в рамках форума. С целью привлечения общественного и политического внимания к проблеме ревматических заболеваний был организован велопробег из Брюсселя в Мадрид, который успешно финишировал 12 июня в месте проведения конгресса — IFEMA Feria de Madrid. В велопробеге приняли участие 4 ревматолога, 1 врач общей практики, 10 специалистов в области здравоохранения, 30 пациентов и 10 членов их семей. В этом году впервые приняли участие в таком мероприятии несколько членов Европейского союза. Гонщики преодолели 1600 км, проезжая 60-80 км в день. Велосипедисты, которые образуют группу байкеров «Против ревматизма» в Европе, имеют свой собственный веб-сайт: www.baric.eu, где можно ознакомиться с проводимыми мероприятиями.