

ИНФОРМАЦИЯ

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС "СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И БЛИЗКИЕ СОСТОЯНИЯ", ПРОХОДИВШИЙ С 9 ПО 13 МАЯ 2004 В НЬЮ-ЙОРКЕ

Научная программа Конгресса была разнообразной. На параллельных секциях обсуждались различные аспекты СКВ, при этом заседания подразделялись на "базовые", на которых, например рассматривались "Механизмы повреждения сосудов и циркулирующие эндотелиальные клетки" или "Роль апоптоза в патогенезе СКВ", и "клинические", на которых основное внимание уделялось результатам длительных наблюдений за СКВ: "Сердце и сосуды" или "Варианты СКВ - сложные проблемы лечения", "Предикторы прогноза и исходов поражения почек" и т.д.

На открытии Конгресса его президент Robert Lahita предоставил слово одному из известных старейших ревматологов США Charles Cristian "50 лет волчанке", который по сути осветил более длительный период в изучении этого заболевания. Так, были отмечены некоторые наиболее важные в историческом аспекте факты, среди них описание поражения кожи Капоши и эндокарда Либманом и Саксом. В 1943г Coburn и Morre представили данные о 30 больных волчанкой, из которых 28 умерли через 3-18 мес. от начала болезни. Эти же авторы впервые указали на нарушение фосфолипидного метаболизма у больных СКВ.

В 1982г E.Ginzler et al. проанализировали факторы, влияющие на выживаемость и смертность больных СКВ: время установления диагноза, клинические проявления, лечение (глюкокортикоиды-ГК, антигипертензионные, диализ, цитотоксики и др.), уровень образования больного и др. Было подчеркнуто значение технического обеспечения, прогрессе разных технологий, улучшающих диагностику (например, метод иммунофлуоресценции) или вносящих вклад в изучение этиологии и патогенеза. Например, в 60-70 годы было много публикаций по вирусной инфекции, по изучению лимфоцитов, дефициту CD1 при СКВ, тогда как сегодня внимание приковано к апоптозу, нуклеосомам, С-реактивному белку (СРБ), изучению генетических аспектов СКВ и др.

Далее Ch.Cristian коротко остановился на лечении, говоря о вкладе ГК и плаквенила, напомнил историю применения последнего: во время II Мировой войны солдаты, находившиеся в Южном регионе Тихого океана, принимали антималярийные препараты. Было замечено уменьшение болей в суставах у части этих военнослужащих.

Немало внимания на Конгрессе было уделено кардиоваскулярным заболеваниям при СКВ. В программном докладе Z.Manzi (Питсбург) представила данные о предикторах и частоте кардиоваскулярных нарушений (КВН) при СКВ. В течение 1995-2004гг у 289 женщин, отвечающих критериям ACR (1982), оценивались специфические и неспецифические факторы риска КВН, измерялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий, определялось наличие комплекса атеросклеротических бляшек. Выбыло из исследования 18 больных, исключены - 41; продолжалось наблюдение за 230 больными СКВ (средний срок 5,7 лет). КВН были выявлены у 16 больных (средний возраст 56,9) в среднем через 3,7 года после первого визи-

та. Сопоставление ряда факторов риска у больных с КВН (n=16) и без КВН (n=214) не показало значимых различий в отношении курения, уровня общего холестерина и липидов низкой плотности. В то же время уровень высокочувствительного СРБ, толщина КИМ, длительность терапии ГК был выше у больных с КВН.

Из этой же клиники (N.Danchenko et al.) была представлена работа, в которой определяли частоту кальцинатов в коронарных артериях и их ассоциацию с факторами риска у 100 женщин с СКВ. Предикторы степени кальцификации были идентифицированы в модели Polychotomous Logistic Regression. Кальцификаты определены у 51% больных СКВ (средний возраст 49,9 лет, средняя длительность болезни 16,7 лет). Из традиционных факторов риска с наличием кальцинатов в коронарных артериях ассоциировались артериальная гипертензия, высокий индекс массы тела, снижение липопротеинов высокой плотности, повышение уровня инсулина, глюкозы и гомоцистеина. Из СКВ - специфических факторов - применение ГК, повышение С3 и С4 компонентов комплемента, а также высокий индекс повреждения по SLICC. Повышенные уровни воспалительных маркеров (СРБ, фибриноген, Е-селектин) также достоверно ассоциировались с кальцификацией коронарных артерий.

Группа авторов из Jons Hopkins университета (A.Kiani, W.Post, M.Petri) отметила, что традиционные факторы риска вносят определенный вклад, но не могут полностью объяснить причины акселерации атеросклероза при СКВ. Были представлены данные о значимости факторов риска при субклиническом атеросклерозе у 153 больных СКВ (93% женщин, средний возраст 45 лет), из которых 60% были белой и 36% - афро-американской расы. Оценивались возраст больных, индекс массы тела, уровни общего холестерина, липидов низкой плотности, триглицеридов, высокочувствительного СРБ, толщине КИМ, а также ассоциация маркеров воспаления и гиперлипидемии с наличием кальцинатов в коронарных артериях. Корреляции между средней ТИМ и клиническими проявлениями были просчитаны параметрическими и непараметрическими методами линейной регрессии. Установлено, что повышенный уровень СРБ (hs) - сильный предиктор кальцинатов в коронарных артериях и может быть использован для неинвазивного мониторинга процесса ускорения атеросклероза. Не получено ассоциации между СРБ и средней толщиной КИМ. Возраст и систолическое давление являются предикторами увеличения КИМ. Между толщиной КИМ и кальцинатами в коронарных артериях прослежена лишь слабая корреляция, а длительность СКВ предрасполагает к субклиническому атеросклерозу независимо от возраста. В заключение авторы подчеркивают, что идентификация факторов риска атеросклероза может помочь в разработке превентивной стратегии у больных СКВ.

Ряд авторов из Стокгольма (G.Fei, E.Svenungsson et al.), отметив, что механизмы высокого риска атеросклероза при СКВ остаются не ясными, указали, что среди гипотез есть предположение о дисбалансе цитокинов. Целью работы было исследование уровня циркулирующих про- и антиво-

спалительных цитокинов, способных модулировать развитие болезни. 26 больных СКВ (женщины, средний возраст 52,8 года) с признаками кардиоваскулярных нарушений (инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт) были сопоставлены с 26 больными СКВ без КВН и 26 контрольными лицами (популяционный контроль того же возраста). Цитокиновый ген полиморфизма - 308 TNF и 1087 IL-10 определялся методом PCR с рестрикцией эндонуклеазы. Уровни TNF- α , STNFR1, STNFR2 и IL-10 были выше у больных СКВ с КВН по сравнению с двумя другими сравниваемыми группами. В группе СКВ и КВН прослежена тесная ассоциация между TNF- α и уровнем триглицеридов в плазме ($p < 0,002$, $r = 0,57$). IL-6 был повышен у больных СКВ обеих групп при сравнении с популяционным контролем. Частота А аллели 1087 IL-10 гена была выше при СКВ и КВН (0,62 против 0,42, $p < 0,05$). 10 (38%) из 26 больных СКВ и КВН имели IL-10 АА генотип по сравнению с 5 больными (19%) из групп СКВ без КВН. В основной группе было достоверно снижено соотношение IL-10 : TNF- α у больных с IL-10 АА генотипом по сравнению с АГ или GG генотипом. Авторы предполагают, что TNF- α может быть значимым фактором, ассоциируемым с КВН при СКВ, активизирующим два показателя - дислипидемию и атеросклероз. STNFR1 и STNFR2 тесно ассоциировали с КВН при СКВ, но их истинная роль в развитии последних остается необъяснимой. Значение IL-10 при СКВ и СКВ и КВН неоднозначно. Возможно, А 1087 IL-10 аллель, являясь причиной низкой продукции IL-10, способствует атеросклерозу при СКВ.

Интересным представляется исследование интернациональных представлений о менеджменте традиционных факторов риска КВН при СКВ, которое представили A.Rahman и D.Isenberg (Лондон). До настоящего времени нет международного консенсуса в отношении того, какой же путь управления этими факторами риска КВН у больных СКВ является лучшим. Вопросник, состоящий из 12 частей, был отправлен 34 специалистам по волчанке в разных странах (Европа, США, Канада, Корея) для того, чтобы узнать их точку зрения на методы управления факторами риска КВН. Ответ был получен от 31 специалиста (29 центров). 92% респондентов советовали больным прекратить курение, ссылаясь на высокий риск этого фактора в отношении КВН. Большинство ответчиков рекомендовали определять уровень липидов каждые 1-2 года и более 50% советовали низкохолестериновую диету и статины больным с высоким уровнем холестерина. 2/3 ответчиков советовали проводить тест на глюкозу только в тех случаях, если больные имели глюкозурию, случайное (random) повышение уровня глюкозы в крови или принимали высокие дозы ГК. В отношении гипертензии мнение ученых совпало: АД должно быть между 120/80 и 140/80 мм рт.ст. Половина ответчиков прописывала антигипертензионные препараты в тех случаях, когда три последовательных показателя измерения АД в клинике превышали границу нормы. Большинство специалистов считали, что ЭКГ и Эхо-КГ достаточны для выработки рекомендаций по курации КВН. Больше всего противоречий было в отношении гомоцистеина. 79% специалистов из Северной Америки и все из континентальной Европы против 8% специалистов из Англии считали, что определение этого параметра является рутинным. 65% всех ответчиков рекомендовали больным с высоким уровнем гомоцистеина назначение фолиевой кислоты, и в будущем (по мнению 19% специалистов по СКВ) каждый пациент с волчанкой должен принимать этот препарат. Таким образом, проявляется согласованность между специалистами мира в плане активного ведения больных с факторами риска развития КВН, например, включающего необходимость вмешательства в уровень липидов.

Одно из секционных заседаний было посвящено "предикторам прогноза и исходам почечного поражения". E.Ginzler (США) подчеркнула вариабельность прогноза при люпус-нефрите, зависящую от многих показателей: тяжести болезни, клиники, гистологических изменений, характе-

ристики самих больных (имеется в виду возраст, раса, социальный статус), ответ больного на лечение. Автор напомнила, что 30 лет назад 5-летняя выживаемость (по данным Estes и Christian, 1971) у больных с нефритом составляла 50%, а по её собственным данным (за период 1965-1998гг) выживаемость достигла 70%.

Выделены факторы, являющиеся показаниями для проведения пульс-терапии циклофосфаном. Среди них: повышенный уровень креатинина, низкий гематокрит, черная раса больных, интерстициальный почечный фиброз.

В настоящее время осуществляется Евро-проект по сравнительной оценке низких и высоких доз циклофосфана при люпус-нефрите.

На этом же заседании S.Seshan (США) осветила некоторые вопросы классификации люпус-нефрита, которые пересматривались ВОЗ пять раз и только в 2002г участники пришли к консенсусу:

- Класс I - минимальные мезангиальные изменения
- Класс II - мезангиально-пролиферативные изменения
 - (II а - слабая)
 - (II б - средняя степень)
- Класс III - фокальные изменения
- Класс IV - диффузно-сегментальные изменения, морфологически:
 - а) сегментальные повреждения отсутствуют
 - б) активные некротические повреждения
 - в) активный склероз
 - д) склероз
- Класс V - мембранозный нефрит (поздняя стадия).

Повреждение сосудов в почках при АФС (васкулопатия - без воспаления) - пока не нашло отражение в классификации ВОЗ.

В ряде сообщений были освещены вопросы остеопороза при СКВ. С основным докладом о механизме действия ГК на кость выступил E.Canalis (USA). ГК активируются/деактивируются в периферических тканях 11-бетагидроксистероид-дегидрогеназой, и различным уровнем энзимной активности можно объяснить индивидуальную чувствительность к этим стероидам.

ГК снижают абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте и повышают резорбцию кости, но скорее всего не являются причиной вторичного гиперпаратиреоидизма. ГК повышают остеокластогенез и снижают уровень остеопротегерина, влияют на срок жизни зрелых остеокластов, снижают остеобластогенез, повышают апоптоз зрелых остеобластов. ГК также задерживают созревание незрелых стромальных клеток в остеокласты и способствуют переходу их в адипоциты. Следовательно, подтверждается факт, что ГК индуцируют Notch-рецепторы, которые тормозят остеобластогенез и усиливают адипозогенез.

Клинические признаки остеопороза, индуцированного ГК, развиваются в первые 6 месяцев их приема. Замечен дозозависимый эффект: например, остеопороз в тазобедренном суставе развивается на дозе 2,5-7 мг/сут преднизолона, а в позвоночнике на дозе выше 7,5 мг/сут.

N.Lane (USA) рассмотрела некоторые вопросы, связанные с патогенезом остеопороза и его лечением при СКВ. Потеря костной массы у больных СКВ может быть следствием как воспаления, так и действия лекарств, например, ГК. Среди факторов, ассоциируемых с низкой минеральной плотностью кости (МПК), указывается женский пол больных СКВ. Автор полагает, что понятие "остеонекроз" у больных СКВ нуждается в дефиниции ("гибель костного мозга"). У мышей в эксперименте вызывали ГК - индуцированный остеонекроз. Оказалось, что при это мусиливается апоптоз в костных трабекулах. Группа исследователей из Чикаго (C.Lee, R.Ramsey-Goldman) отметила, что больные с СКВ с высоким индексом повреждения (SLICC >1), принимающие ГК, имеют достоверно более низкую МПК по сравнению с пациентками, индекс повреждения у которых не был повышен.

Новые данные получены M.Petri и соавт. в многоцент-

ровом двойном слепом исследовании о влиянии прастерона в сравнении с плацебо на МПК у пациентов с активной СКВ. В исследование были включены больные с низкой и средней активностью болезни, которые в течение года получали прастерон 100 мг/сут на фоне базисной терапии (преднизолон около 10 мг/сут). Исходная МПК оценивалась у больных за 6 месяцев до начала испытания. Результаты показали, что у больных с активной СКВ, получающих преднизолон прастерон, снижает или стабилизирует активность заболевания и предотвращает потерю МПК.

D.Wolsey (США) остановился на серьезных разногласиях между коллегами, возникающими у постели больного. Например, при проведении клинических испытаний у больных СКВ возникают определенные сложности, среди которых несовершенство оценки результатов испытаний, разобщенность центров, неадекватная мотивация участников. Подчеркнуто, что при выборе центров для проведения испытаний необходимо учитывать базу пациентов, демографические и географические разнообразия. Следует четко определять, каких больных надо отбирать (критерии включения) в испытания: с нефритом или без него, с активной СКВ или нет; каков конечный результат испытания: сохранить жизнь больного, уменьшить симптоматику, получить ремиссию (полную или частичную). Необходимо решить, существует ли золотой стандарт при люпус-нефрите? Это циклофосфан? Возможно, что какой-то X - агент + циклофосфан окажется более эффективным, чем один ЦФ. Не менее важной дилеммой является этика применения плацебо. А что хотят больные? Ответ один - снизить дозу ГК и избежать назначение цитотоксических препаратов.

На одном из заседаний обсуждались новые подходы к терапии СКВ. Они были представлены D.Daikh (Сан-Франциско), который напомнил основные направления традиционной терапии СКВ: иммуномодулирующая (плаквенил) - превентивная, иммуносупрессивная (преднизолон) - неорганоспецифическая, цитотоксика - органонаправленная.

Главная цель терапии состоит в повышении ее специфичности и эффективности, снижении токсичности. Исходя из достигнутого на сегодня понимания основных механизмов им доступного активации и регуляции, появились и новые стратегии в лечении аутоиммунных заболеваний. В частности, в качестве мишеней рассматриваются Т-клетки, которые стимулируют и регулируют аутоиммунный ответ. Взаимодействие между CD28, экспрессирующими на Т-клетках, и B7 молекулах, экспрессирующими на антиген-презентирующих клетках, и активация В-клеток обеспечивают главный ко-стимулирующий сигнал для Т-клеток. CTL41g представляет собой рекомбинантный протеин, который моделирует блок ко-стимуляции, нарушающий взаимодействие CD28 на Т-клетках. Ранее CTL41g был применен при псориазе и РА, а на мышинной модели СКВ был получен сходный с циклофосфаном эффект. Автор полагает, что комбинация этих двух препаратов окажется более обнадеживающей.

Предварительные результаты по применению препарата, действие которого направлено на блокирование провоспалительных цитокинов при СКВ, представил J.Smollen (Австрия). Исходя из того, что уровень TNF- α повышен у больных с активной СКВ, в открытом испытании у 7 больных СКВ (у 3-х с преимущественным артритом и 4-х с нефритом) был применен инфликсимаб. Через 12 месяцев активность болезни по SLEDAI на фоне применения препарата снизилась, а затем после отмены препарата вновь повысилась, артрит рецидивировал. У больных с нефритом (суточная протеинурия $>1 \text{ г}$) снизились протеинурия и креатинин и, в отличие от артрита, сохранялась положительная динамика и после отмены препарата. Отмечено преходящее повышение уровня антител к ДНК, уровень компонента оставался стабильным. Касаясь безопасности препарата, автор подчеркнул, что не было реакций во время его введения и не наблюдалось серьезной мочевой инфекции.

I.Gunnarsson (Швеция) продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость ритуксимаба (антител к CD20) в сочетании с циклофосфамидом у больных тяжелой СКВ. Через 6 месяцев лечения у больных снизилась активность СКВ (по SLAM), удалось уменьшить дозу преднизолона. Данное исследование осуществлялось под контролем биопсии почки. Динамика изменений в почках оценивалась до и после назначения препарата. Подчеркивается, что ритуксимаб эффективен у больных СКВ, рефрактерных к циклофосфамиду, и не вызывает серьезных побочных эффектов.

Особое внимание было уделено лечению больных СКВ мофетил микрофенолатом (ММФ). Об этом говорил основной докладчик (E.Gingler), кроме того был организован специальный симпозиум, где в серии работ демонстрировалась эффективность ММФ, ранее применявшегося для профилактики отторжения кардиальных и почечных трансплантатов, при волчаночном нефрите.

E.Ginzler сообщила о результатах терапии ММФ у больных торпидным люпус-нефритом, которые не отвечали на лечение ГК и ЦФ. Целью исследования было сравнить эффективность, переносимость и токсичность ММФ с ЦФ. В многоцентровом исследовании больные активным нефритом были рандомизированно разделены на 2 равные группы: в I-ой больные получали ММФ перорально в дозе 1 г/сут исходно с повышением до 3 г/сут ; во II-ой вводился ЦФ в/в в течение 24 недель. Закончили испытание 130 из 140 больных. Из них полная ремиссия наступила на ММФ у 14 больных против 4 на ЦФ ($p=0,014$), у 21 - частичная ремиссия на ММФ и у 14 - на ЦФ. В заключение автор подчеркнула, что ММФ эквивалентен по эффективности с ЦФ, применяемым в стандартном режиме, и может быть отнесен к терапии первой линии при тяжелом люпус-нефрите. Согласно данным D.Spetie et al., при мембранозном нефрите через 6 месяцев терапии ММФ наступила полная или частичная ремиссия у 11 из 13 пациентов. Только у 1 больного отмечалось осложнение (пневмония). Вместе с тем, у другой группы авторов (C.Diaz et al., Испания) создалось впечатление, что больные мембранозным нефритом не отвечали на терапию ММФ. Авторы применили ММФ у 11 больных пролиферативным люпус-нефритом в другом режиме - доза препарата была меньшей ($1000 \text{ мг} \times 2 \text{ раза в день}$) в течение 20 месяцев (всего 221 пациенто-месяц). У 98 больных наступила полная ремиссия, у 1 отмечался рецидив протеинурии. Серьезных побочных эффектов не было, лишь одному больному пришлось уменьшить суточную дозу ММФ из-за диареи. В заключение авторы подчеркивают, что ММФ лучше использовать при пролиферативном люпус-нефрите и/или для достижения ремиссии сочетать его с низкими дозами ЦФ.

На заключительном заседании "Будущее" как всегда оригинально выступил I.Soenfeld (Израиль) - "SLE - 2020 - прямая дорога к Богу", полагая, что будущее при СКВ принадлежит $\beta 2\text{GP1}$ - пептиду. Антиядерные антитела, возможно, смогут предотвратить прогрессирование СКВ, но не менее важным аспектом терапии является комбинация биологических агентов с другими. Будущее СКВ, по мнению докладчика, во многом определяют уточнение инфекционных факторов и улучшение понимания сути болезни.

На этой же секции выступил J.Piette с докладом "Управление СКВ в будущем", в котором основное внимание уделял гидроксихлорохину, подчеркнув, что последний применяют не только при поражении кожи, в частности - при солнечной фотосенсибилизации. Препарат определенно улучшает исходы беременности у больных СКВ. Не обосновано мнение, почему надо прекращать прием препарата через 1-3 года. Действительно ли существует проблема ретинопатии при лечении аминохинолиновыми препаратами? Здесь уместно упомянуть о программе A.Vicari (Италия), согласно которой в проспективном исследовании будет оценено влияние гидроксихлорохина на глаза у детей, рож-

денных от матерей, принимающих данный препарат. По предварительным данным такие дети в течение первого года жизни не имели никаких офтальмологических проблем; наблюдение за ними будет продолжено до того времени, когда дети начнут читать.

Приведенные выше сведения, естественно, не отражают всех проблем СКВ, которые рассматривались на Конгрессе.

P.S. В работе Конгресса приняли участие около 2000 человек из разных стран, из них 180 пациентов с СКВ. Хотелось бы отметить активную позицию самих больных, которые объединяются в организации, имеют свои журналы, например, "Lupus Line" в США или "Lupus UK" в Великобритании, на страницах которых выступают ведущие ревматологи страны. Организация "Lupus International", отмечая свой 20-летний юбилей, показала впечатляющие результаты информированности общественности в отношении проблем, связанных с волчанкой. При поддержке многочисленных государственных и общественных организаций октябрь 2003г в США был объявлен "месяцем волчанки". Среди тех, кто поддержал инициативу "Lupus International" по оказанию помощи больным волчанкой и

осуществлению научных исследований, - конгрессмены и сенаторы из разных штатов и даже президент США Д.Буш и его супруга Лаура.

Можно надеяться на то, что такие акции в отношении больных СКВ будут иметь место и в нашей стране. В последние годы стало увеличиваться число больных с тяжелыми вариантами СКВ, среди них в основном молодые женщины. Эти наши наблюдения оказались в согласии с данными G.Singh и J.Fort (из Станфордского Университета), свидетельствующими о нарастании числа больных волчанкой, нуждающихся в госпитализации, и случаев летальных исходов среди всех этнических групп США (особенно среди афро-американской популяции), т.е. речь идет о более агрессивном течении болезни. Отсюда становятся очевидными задачи по совершенствованию ранней диагностики и формированию новых подходов к терапии этого тяжелого заболевания.

З.С.Алекберова

Поступила 17.09.04