

ИНФОРМАЦИЯ

УДК: 576.809.7:547.953

VI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ. Барселона 24-28 марта 2001г.

Ф.М.Кудаева

Институт ревматологии РАМН, Москва

На VI Международной конференции по системной красной волчанке (СКВ) основные проблемы касались таких важных вопросов, как: атеросклероз и СКВ, новые терапевтические подходы при СКВ, в том числе применение иммуноглобулина, новые механизмы развития СКВ, антифосфолипидный синдром и поражения почек.

Две пленарные сессии были посвящены атеросклерозу и СКВ. Особое внимание при обсуждении проблемы касалось основных гипотез, развития атеросклероза при СКВ: «липидная инфильтрация» или «липидная инфильтрация» и теория «ответа на повреждение». В исследованиях последних лет нашла отражение концепция роли иммунной системы в атерогенезе. В частности, Y. Sohoenfeld привел доказательства воспалительной природы атеросклероза, основывались на повышении уровня С-реактивного белка, риске развития атеросклероза у пациентов с лейкоцитозом, увеличении уровней растворимых молекул адгезии (ICAM, VCAM) и воспалительных цитокинов (интерлейкина I, IV, фактора некроза опухоли, гамма-интерферона). Ускоренное развитие атеросклероза наблюдалось у мышей линии LDL-RD и APO-E-KO при активной имунизации их β 2-гликопротеином I. Кроме того, обсуждались и другие факторы риска развития атеросклероза: такие как роль уровня гомоцистеина при СКВ, липопротеин (a) (Lp(a), дисфункции эндотелия, антикардиолипидных антител (aКЛ) и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (анти o-ЛНП).

В последние годы отмечен значительный рост числа исследований, посвященных гипергомоцистеинемии (ГГЦ) как одной из причин тромбофилии. При ГГЦ наблюдается активация всех компонентов гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев. Гомоцистеин обладает цитотоксическим действием на эндотелий, тем самым, подобно окисленным липопротеидам низкой плотности, способствуя накоплению макрофагов в сосудистой стенке и прорастанию гладкомышечных клеток из меди в интиму. A. Martinez-Berriotxo в своем выступлении продемонстрировал наличие в крови умеренной гипергомоцистеинемии (>15 ммоль/л) у 17% мужчин с СКВ, которая ассоциировалась с высоким уровнем креатинина крови, повышением общего холестерина и холестерина ЛНП. Кроме того, автор отметил, высокую концентрацию гомоцистеина в крови при терапии преднизолоном. Артериальная гипертензия также выявлялась у больных с высокой концентрацией гомоцистеина в крови.

В ряде докладов представлены данные о значении Lp(a) как независимого фактора риска развития кардио- и цереброваскулярных нарушений при СКВ. В частности приведены доказательства сочетанного снижения фибринолиза и повышения уровня Lp(a) в результате конкурентного связывания с фибрином вместо плазминогена (M. Naro). Повышение уровня Lp(a) в крови больных

с первичным АФС отметили и мексиканские исследователи.

S. Jimenez и соавт. обнаружили при ультразвуковой сонографии общих сонных артерий утолщение интимы-медиа у всех 30 больных СКВ, включенных в исследование. Эти изменения сонных артерий не ассоциировались с известными факторами риска сосудистых нарушений (курением, диабетом, ожирением, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и антифосфолипидными антителами (aФЛ)), а с артериальной гипертензией (P. Barbosa и соавт.). О роли артериальной гипертензии в появлении атеросклеротических бляшек в общей и внутренней сонных артериях, целесообразности приема аспирина сообщил M. Perti с соавт. Повышенный риск кардиоваскулярных осложнений отмечается в подгруппе больных СКВ, с ранними признаками атеросклероза, дислипидемией, системным воспалением и aФЛ (E. Svenungsson с соавт.).

Маркером раннего атеросклероза может быть эндотелиальная дисфункция. M.K. Piper и соавт. доложили о важности определения эндотелий-зависимой дилатации для прогноза развития ранней кардиоваскулярной патологии поскольку, само изменение эластичности стенки артерий, является проявлением атеросклеротического поражения артерий. Эти данные нашли подтверждение в сообщении A.A. Bengtsson и соавт., которые показали у больных СКВ изменение эластичности крупных артерий (подколенной и общей сонной) в виде возрастания ее жесткости.

Известно, что ЛНП, модифицированные малоновым диальдегидом, способны усиливать накопление холестерина в культуре клеток посредством взаимодействия со специфическим рецептором-переносчиком. Допускается, что такое взаимодействие сопровождается образованием «пенистых» клеток и атеросклеротическим процессом. С помощью моноклональных антител к различным модифицированным малоновым диальдегидам ЛНП человека, было установлено, что взаимодействие малонового диальдегида с лизиновыми остатками apo B приводит к формированию аутоантигенного эпитопа, стимулирующего синтез антител к окисленному ЛНП (анти-o-ЛНП). Оказалось, что чем больше лизина содержится в препарате модифицированных ЛНП, тем теснее их связь с антителами. Финские исследователи определили, что в крови больных СКВ уровень анти-o-ЛНП значительно превышает уровень в контрольной группе было показано наличие корреляции между индексом повреждения (SLICC) и уровнем в крови анти-o-ЛНП при СКВ.

На отдельных заседаниях конференции обсуждались вопросы терапии СКВ. В частности, A. Gonzales-Lopez и соавт. показали, что у больных СКВ, получавших ежемесячную пульс-терапию ЦФ, отмечалось достоверное снижение легочной гипертензии и уменьшение функционального класса стенокардии по сравнению с теми пациентами, которые лечились эналаприлом. L. Barile и

соавт. также показали эффективность ежемесячной длительной терапии ЦФ при тяжелых волчаночных неврологических проявлениях. Об успешности комбинированной терапии ЦФ и метотрексатом с целью уменьшения токсичности ЦФ у 4 детей в течение 9 месяцев сообщил T.J.A. Lehman.

Представляется интересным сообщение A. Traunor и соавт. о 3-х летнем наблюдении 10 больных с тяжелой СКВ, у которых активность заболевания после пульс-терапии ЦФ не снизилась. Больные получали высокие дозы ЦФ с метилпреднизолоном после трансплантации CD 34 селективных стволовых клеток. Двое из этих больных умерли: один - от диссеминированного микоза, а причиной смерти второго больного был волчаночный цереброваскулит, который имел место до трансплантации. У 8 оставшихся больных, отмечалась ремиссия заболевания в течение 22-44 месяцев, но у одного из них признаки обострения были выявлены через 40 месяцев терапии.

Мофетила микофенолат - обратимый ингибитор инозин монофосфата, в последние годы стал использоваться при лечении СКВ. Большинство исследователей отметили, что эффективность терапии была схожей с терапией ЦФ, но побочные реакции встречались реже.

Использованию при СКВ аминоксантиновых производных был посвящен ряд докладов. J. Molad и соавт., O. Vera и соавт., E. Toubi и соавт. В плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность этих препаратов, заключающаяся в снижении липидного профиля крови и влиянии на тесты толерантности к глюкозе, а в комбинации с преднизолоном протективная роль, не только при кожных проявлениях СКВ, но и при других органических поражениях.

Лечение лефлюномидом - ингибитором пиримидинового синтеза, который действует на Т-клеточную пролиферацию - проводилось у больных СКВ в течение 3 месяцев (C.F. Remer и соавт.). Авторы подчеркнули эффективность препарата, но отметили необходимость проведения длительно-контролируемых испытаний.

К новым методам терапии отнесено применение LJP 394 - синтетической субстанции содержащей эпитопы к двуспиральной ДНК. По данным D. Alarcon-Segovia улучшение отмечалось у 89% больных с выраженной активностью СКВ и резистентностью к кортикостероидной терапии. Важным моментом этих испытаний является положительный эффект при лечении нефритов с почечной недостаточностью.

Повышенный уровень интерлейкина 10 в крови больных СКВ послужил поводом к применению антител к этому цитокину у 6 больных с активной стероид-зависимой СКВ с определенным успехом L. Llorente и соавт.

Специальный симпозиум был посвящен применению человеческого иммуноглобулина при СКВ. J. Krause и соавт. показали исчезновение как клинических, так и иммунологических проявлений заболеваний после применения в/в иммуноглобулина на экспериментальных моделях СКВ и АФС. L. Rauova и соавт. представили доказательства антиидиотипической иммуномодуляции как основного механизма действия иммуноглобулина. Авторы, очистив, антиидиотипы анти-ДНК от компонентов иммуноглобулина на колонке, создали антитела к анти-ДНК, применение которых прерывало протеинурию и удлиняло продолжительность жизни у мышей NZB/W F₁. Y. Levy и соавт., J. Rovenski и соавт. также доложили о своем опыте в/в введения иммуногло-

булина у 30 больных СКВ, при чем у 7 из этих пациентов с нефритом отмечалось исчезновение последнего и длительная ремиссия. Отмечены и случаи побочных эффектов при введении иммуноглобулина. T. Martin и соавт. указали на выявление гемолиза, асептических менингитов и кожной сыпи. В заключении автор отметил, что иммуноглобулин, по-видимому, является безопасным лекарственным средством, особенно у больных СКВ с панцитопенией, резистентных к обычной терапии, а также при СКВ с инфекцией. S. Kamali и соавт., испанские исследователи (C. Perez и соавт.) также доложили о случаях успешного в/в иммуноглобулина при лечении кожного васкулита и панцитопении при СКВ, резистентной к стероидной терапии.

Изучение этиопатогенеза СКВ позволит в будущем решить ряд терапевтических моментов. G. Godard-Zandman и соавт. отметили защитную роль сывороточного амилоидного белка при СКВ. Например у мышей NZBxNZWF₁, которым вводили этот белок в ранних стадиях развития СКВ, отмечено умеренное повышение антител к ДНК, к нуклеосомам и умеренную протеинурию, по сравнению с не лечеными сывороточным амилоидным протеином, у которых развились высокая активность СКВ.

D. Nicolo и соавт. показали большую панель моноклональных IgG-аФЛ от различных аутоиммунных мышей, которые развили СКВ с признаками АФС. Большинство из этих аФЛ перекрестно реагировали как с нативными, так и с окисленными ЛНП. По мнению S.S. Pierangeli и соавт. экспрессия молекул адгезии (ICAM-1 и Р-селектин) необходима для развития тромбоза при наличии в крови аФЛ, что может способствовать выявлению новых мишеней для терапии больных с АФС.

Ряд докладчиков отметили развитие лекарственно-индуцированного волчаночного синдрома при терапии статинами. Механизм действия статинов связывают, главным образом, с нарушением синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты вследствие ингибирования ГМГ-КоА редуктазы; уменьшение содержания холестерина в печени приводит к увеличению числа рецепторов ЛНП и повышению их активности. Волчаночно-подобный синдром имел место и при терапии интерфероном (G. Obermoser и соавт.). Два случая волчаночно-подобного синдрома сообщил M. De Bandt при применении этанерсепта у больных ревматоидным артритом.

Интересные данные представили Decker и соавт., касающиеся патогенетической роли нуклеосом. Нуклеосома - один из основных антигенов при СКВ, состоящий из ДНК и пяти гистонов - H1, H2A, H2B, H3 и H4. Наличие в крови нуклеосом может быть следствием повышенного апоптоза или сниженного фагоцитоза, приводя как к вторичному некрозу, так и высвобождению нуклеосом. Было показано, что нуклеосома может связываться с поверхностью клеток, как, например, с лимфоцитом. Авторы на модели мышиных лимфоцитов выявили, что нуклеосомы вызывают некроз клеток, а не апоптоз. Схожие результаты были получены с моно-, ди-, три- и полинуклеосомами. Проводились исследования в отношении чувствительности В и Т клеток к нуклеосомам. Результаты этих исследователей предполагают, что нуклеосомы, высвобождаемые апоптотическими клетками, могут вызывать некроз соседних клеток, тем самым способствуя выбросу содержимого клеток в больших количествах. Этот феномен действует подобно «расширяющейся петле» и может объяснять, почему

нарушается периферическая толерантность.

Fritzler M. выделил три важных направления в изучении СКВ: клетка и молекулярная биология, новые аутоантитела и клинические корреляции. К новым антителам докладчик отнес и антитела к β_2 -гликопротеину I. Частота различных антител при СКВ колеблется в довольно широких пределах, так, антитела к нДНК – в 30-60%, к гистону/хроматину – в 40-70%, Sm –антигену в 10-30%, к РНП – в 40-80%, к SS/Ro- 25-40%, что подчеркивает важность стандартизации иммунологических тестов.

На конференции подчеркнули и возрастание интереса исследователей к такой проблеме, как поражение почек при АФС. Было представлено 9 абстрактов на эту тему. I.Cavazzana и соавт., основываясь на полученных ими данных, утверждали, что поражение почек при ПАФС

не отличается от подобного при СКВ. Только один из 14 больных, отобранных ими из группы 101 больного с достоверными ишемическими нарушениями, имел указание на поражение почек. E.Daugas и соавт. выявили, что наличие АФС нефропатии не зависит от волчаночного нефрита и указали на необходимость дальнейших проспективных исследований с длительным наблюдением и определением терапии в этих случаях. P.R.J.Ames и соавт. обнаружили, что альбуминурия в отсутствии заболевания почек у больных с аФЛ может быть отражением эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, коротко приведенные данные о VI Международной конференции свидетельствует о разнообразии затронутых научных и практических вопросов и большого интереса к проблеме.

www.medi.ru подробно о лекарствах
Профессиональная медицинская информация on-line

Архив журнала “Научно-практическая ревматология” в сети Интернет
<http://www.medi.ru/rheuma>