

Российская когорта больных СКВ: результаты и планы

Асеева Е.А.,
Соловьев С.К.,
Койлубаева Г.М., Эралиева В.Т., Джетыбаева М.К.

***ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой,
НЦКТ им. М.М. Миррахимова.
16.10.14г.***

«Выступление спонсируется ГлаксоСмитКляйн. Информация, включенная в данную презентацию, отражает мнение автора и может не совпадать с позицией ГлаксоСмитКляйн.
Компания ГлаксоСмитКляйн не несет никакой ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации»

ПЕРВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ СКВ В СССР

50-70-ЫЕ ГОДЫ 20-ГО ВЕКА

НАСОНОВА В.А. **Докторская диссертация.**
1967г. «Системная красная волчанка
(критерии диагностики и клинические
варианты течения).

НАСОНОВА В.А. **Монография.** 1972
«Системная красная волчанка».
Оценены 200 б-ых СКВ



КОГОРТА ПАЦИЕНТОВ ФГБНУ НИИР ИМ. В. А. НАСОНОВОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛИ



- С **августа 2012** г. по решению руководства и ведущих специалистов по СКВ начато формирование когорты пациентов СКВ

Цель:

- Изучить течение, исходы, эффективность терапии, клинические, иммунологические, морфологические, демографические и социальные особенности пациентов СКВ, наблюдаемые на современном этапе



ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ РЕГИСТРА (2012Г.)

- Один центр
- Набрано 127 пациентов СКВ
- Получены интересные результаты.
- **GSK** предоставляет возможность работать в международной базе данных

B.L.I.P.S.

British Lupus Integrated Prospective System

с возможностью включения **5** центров.

- Проект получил название **РЕНЕССАНС**
(Регистр пациентов СКВ, Российская когорта)

ИНСТРУМЕНТЫ И ЦЕЛИ ЕВРАЗИЙСКОЙ КОГОРТЫ «РЕНЕССАНС»

Участники проекта: 3 страны

Казахстан

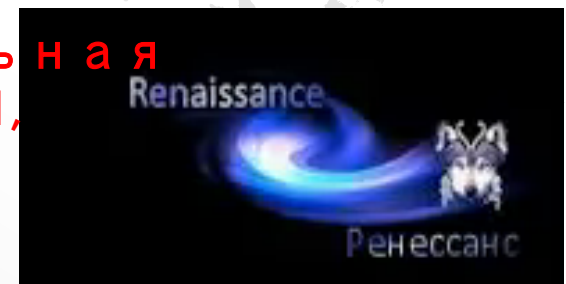
Кыргызстан

Национальный Центр кардиологии и
терапии имени академика
М. Миррахимова

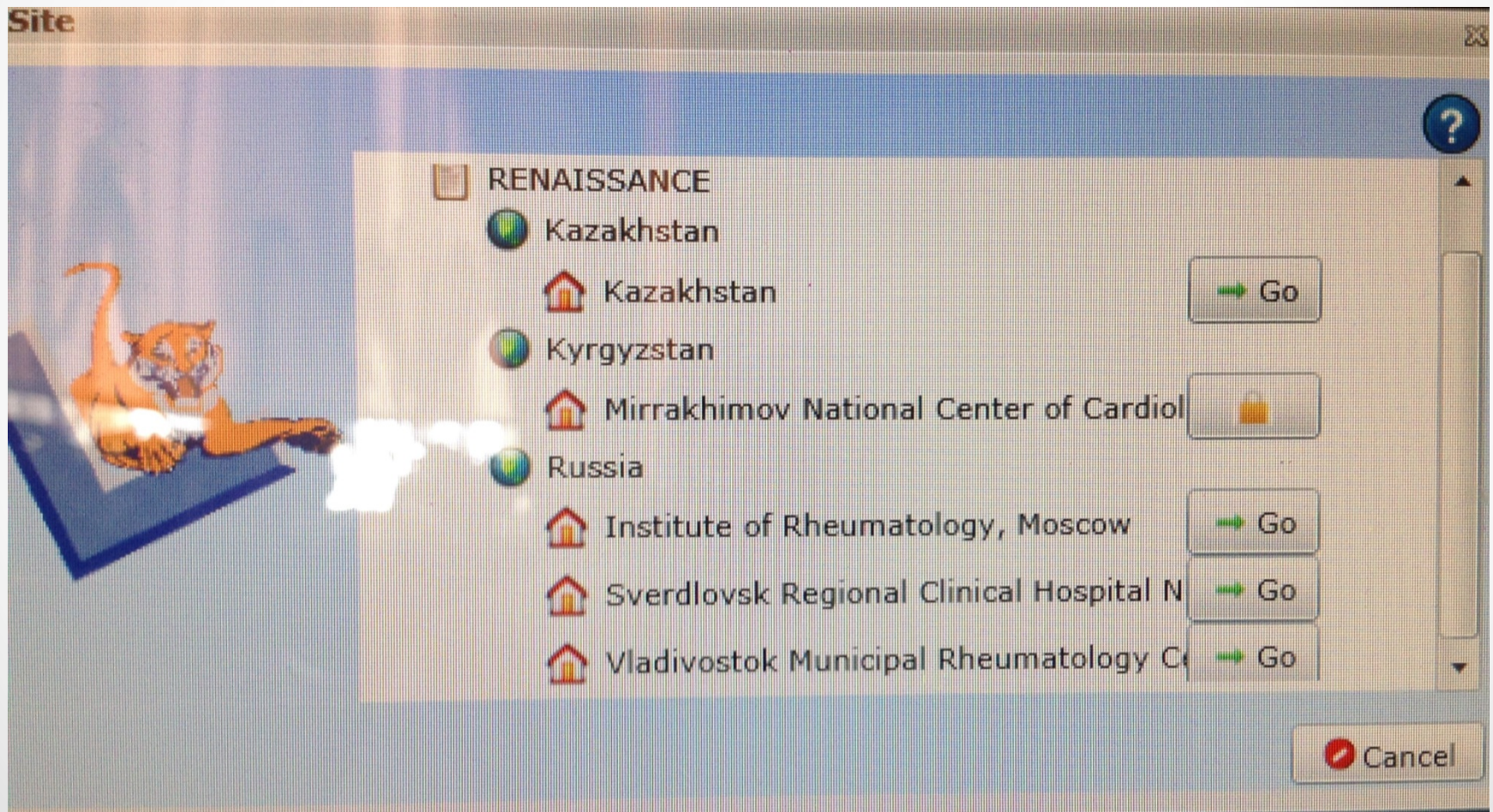
Россия

1. Институт ревматологии, г. Москва
2. Муниципальный ревматологический
центр, г. Владивосток
3. Свердловская региональная
клиническая больница №1,
г. Екатеринбург

Дополнительная цель исследования:
провести сравнительный анализ данных
пациентов СКВ в трех странах: Казахстан,
Киргизия и РФ



**http://www.gsk-blips.com/-
АДРЕС БАЗЫ ДАННЫХ В SILVERBLIPS**



ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ

	Россия	Кыргызстан
Количество пациентов в регистре	355	60
Количество пациентов, внесенных в SILVER BLIPS	231	в процессе
Женщины	209 (90%)	51 (85%)
Беременные женщины	26 (11%)	-
Возраст, лет	35 ± 11	33±16
Длительность заболевания на момент включения в регистр, лет	8,97 ± 8,1	1,95±1,5
Кол-во обострений за период болезни	3,01± 2,61	-
Кол-во госпитализаций за период болезни в связи с СКВ	4,33±3,51	-



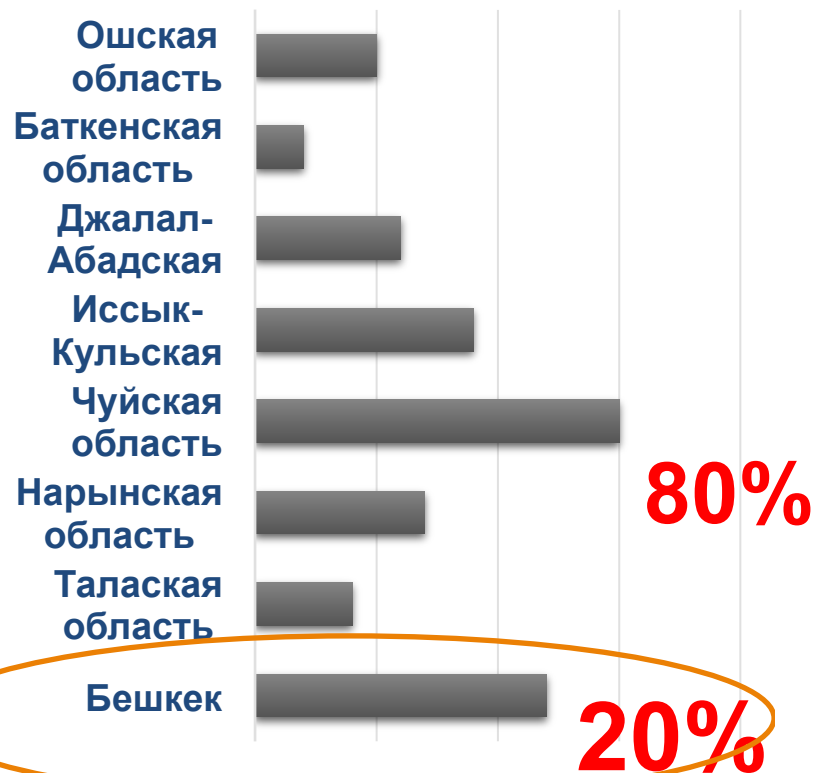
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СКВ ГЕОГРАФИЯ

РОССИЯ



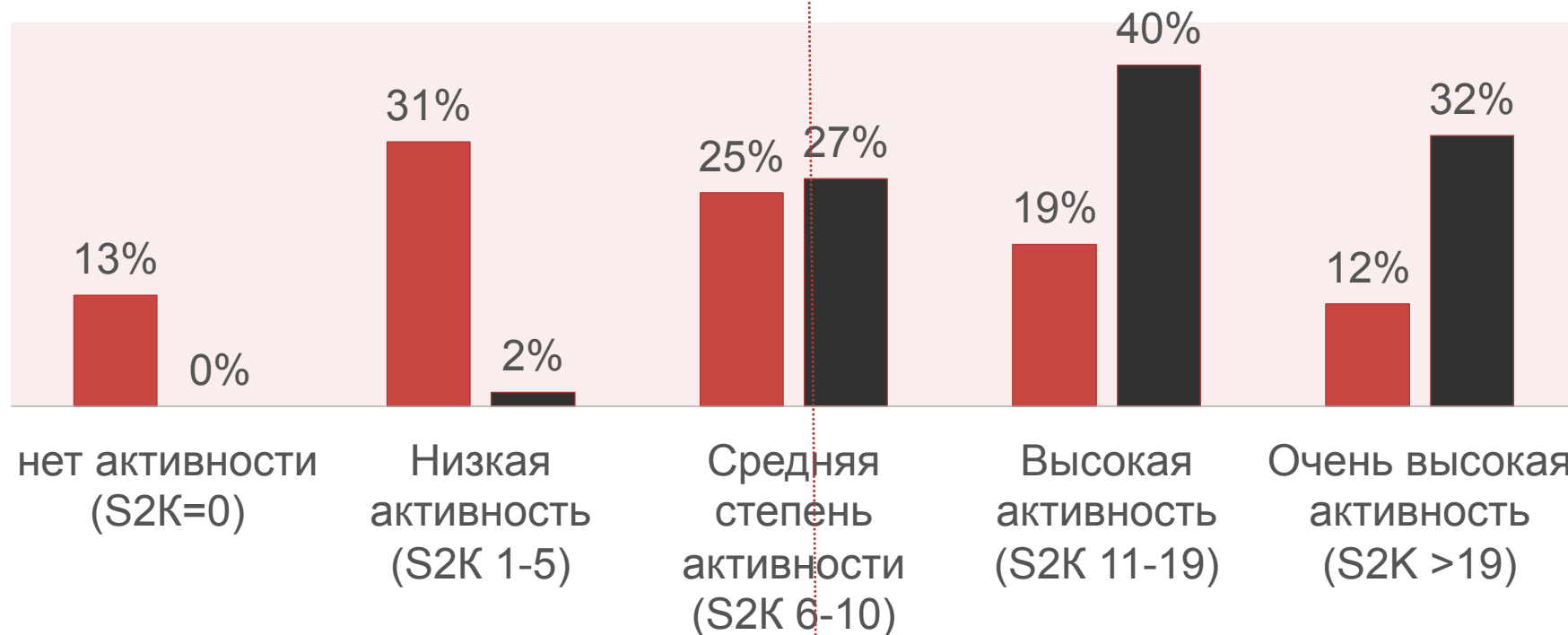
52%

КЫРГЫЗСТАН



АКТИВНОСТЬ СКВ ПО SLEDAI 2К НА МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У 231 РОССИЙСКИХ И 60 КИРГИЗСКИХ ПАЦИЕНТОВ

■ Россия ■ Кыргызстан



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 231 РОССИЙСКОГО И 60 КИРГИЗСКИХ ПАЦИЕНТОВ.

Признаки СКВ	Россия (231)	Кыргызстан (60)
2 Кожа и слизистые	88 (40%)	35 (58,3%)
8 Почки	87 (40%)	45 (75%)
3 Скелетно-мышечные	84 (38%)	42 (70%)
9 Гематологические	75 (34%)	12 (20%)
5 Сердце и дыхательная система	59(27%)	16 (26,6%)
1 Конституциональные	37 (17%)	39 (65%)
4 Нейропсихические	33 (15%)	13 (21,6%)
6 Желудочно-кишечные	6 (3%)	-
7 Офтальмологические	2(1%)	-

ИНДЕКС ПОВРЕЖДЕНИЯ SLICC/ACR

- ▶ Представляет собой кумулятивное повреждение (поражение) органов и систем органического или функционального характера, накопленное за период болезни
- ▶ Индекс повреждения включает описание состояния 12 систем органов (42 признака)
- ▶ В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившееся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес. и более.

Признак	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация < 50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 часа	1
ИЛИ	
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1

Максимально возможный балл 47, более 12 – встречается крайне редко

Перебегающая хромота в течение 6 мес	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счет 2 если > чем в одном месте)	1 2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2 если более чем в одном месте)	1 2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1 2
Остеомиелит	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	

- ▶ Раннее повреждение (1-2 года от начала СКВ) вероятнее вызывается самим заболеванием, а позднее (5-10 лет) – результат проводимой иммуносупрессивной терапией.
- ▶ У 50% пациентов ИП>0 - наблюдается через 5 лет от начала СКВ и коррелирует с повышенной смертностью
- ▶ Факторами риска органного повреждения являются
 - ▶ более старший возраст,
 - ▶ высокая активность в дебюте заболевания,
 - ▶ длительное течение СКВ с высокой активностью.

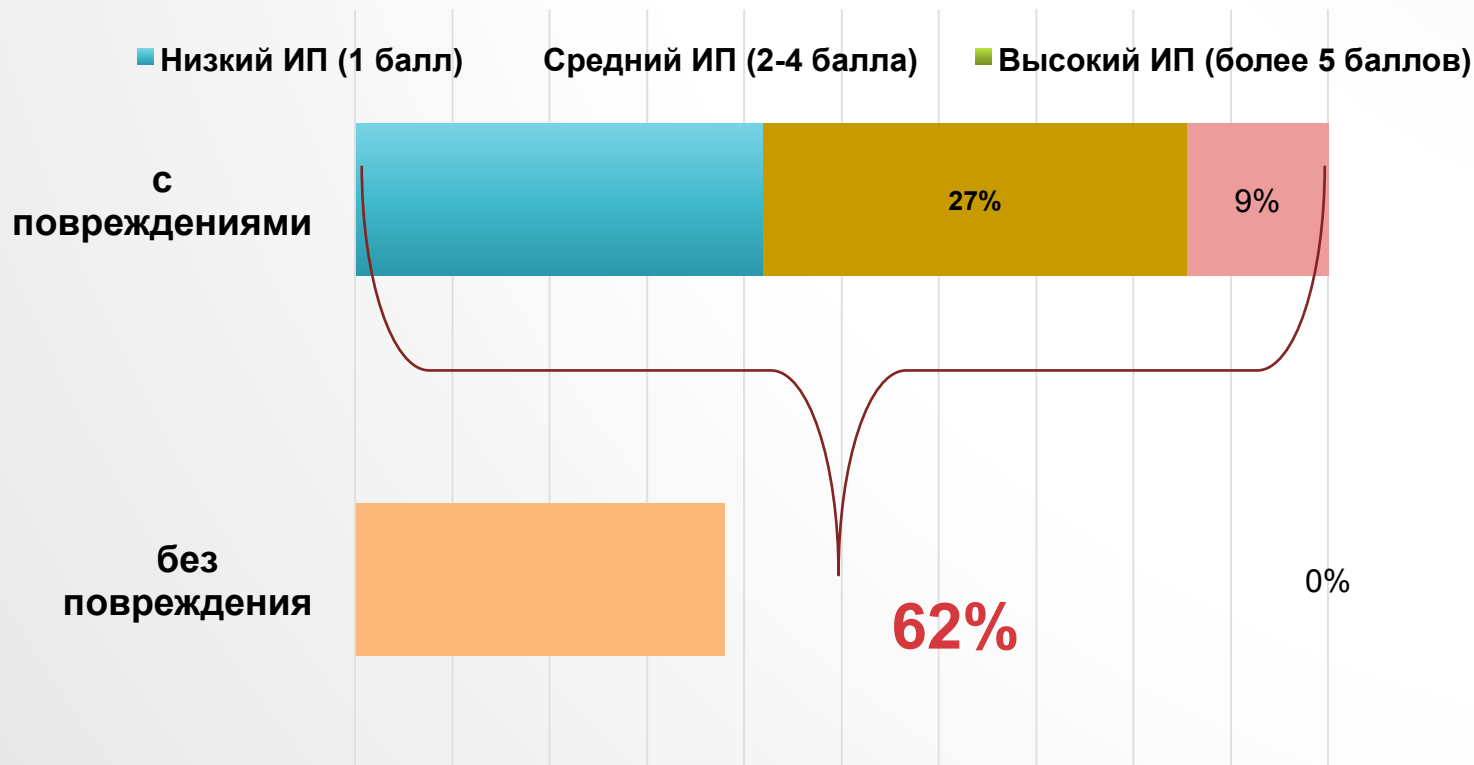
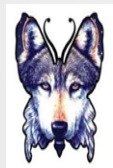
G.K.W. Lam, M. Petri, Assessment of systemic lupus erythematosus , *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23, 120-132.

ВЫДЕЛЯЮТ:

- Ранний индекс повреждения (РИП)- при развитии необратимых органических повреждений уже в первые 1,5 года от дебюта СКВ
- 4 степени ИП
 - Отсутствие повреждений-0 баллов
 - Низкий ИП- 1 балл
 - Средний ИП- 2-4 балла
 - Высокий ИП- > 4 баллов

НЕОБРАТИМЫЕ ОРГАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ У 141 ИЗ 231 ПАЦИЕНТОВ СКВ (РОССИЯ)

*(КУМУЛЯТИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ, НАКОПЛЕННОЕ ЗА ПЕРИОД БОЛЕЗНИ,
СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ БОЛЕЕ 6 МЕС. И ЯВЛЯЮЩЕЕСЯ НЕОБРАТИМЫМ)*



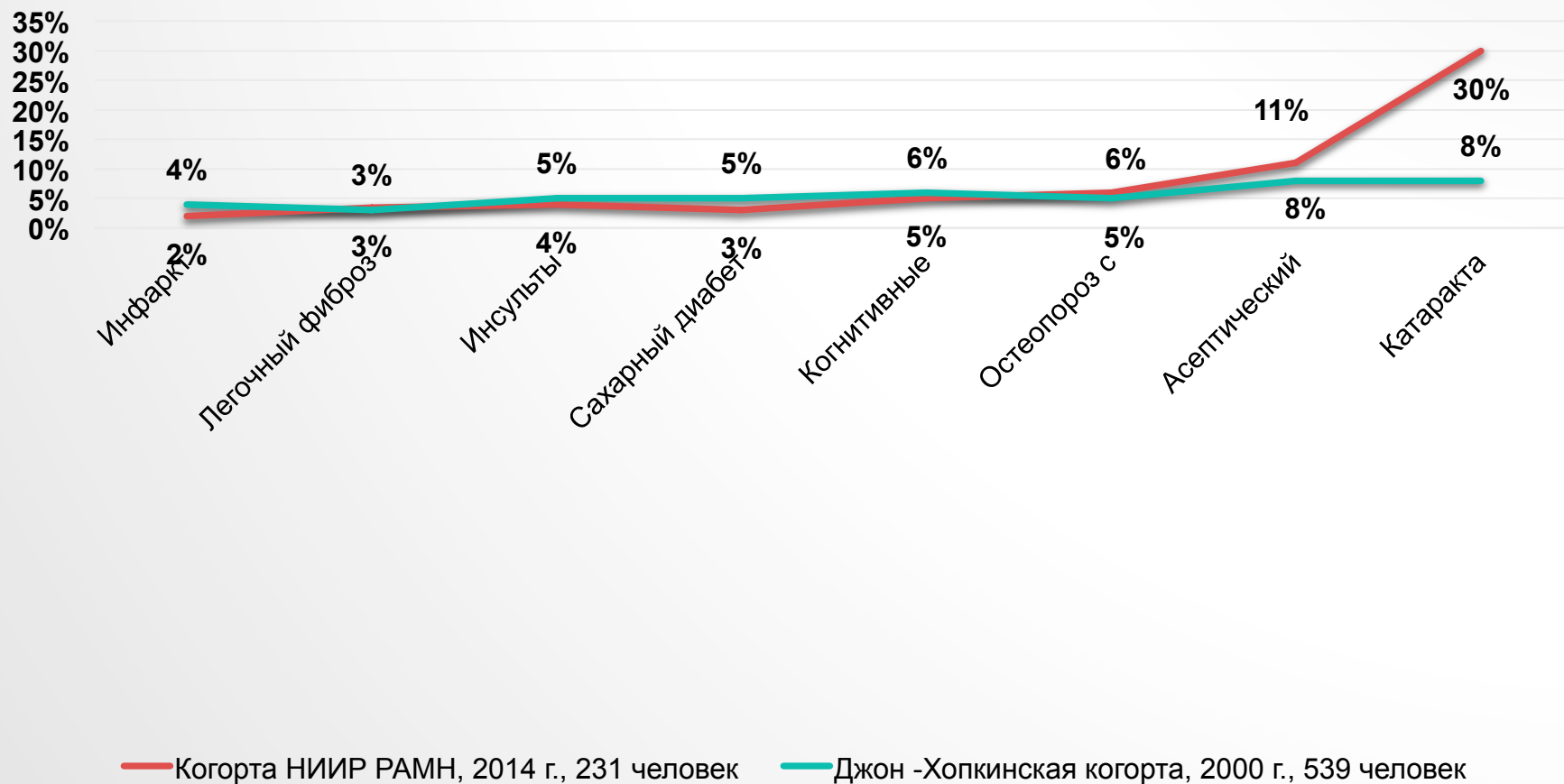


НЕОБРАТИМЫЕ ОРГАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ У 141 ИЗ 231 ПАЦИЕНТОВ СКВ (РОССИЯ)

Повреждение	N	%
1 Глаз:	82	35%
Катаракта	70	30%
Изменение сетчатки	20	9%
2 Сердечно-сосудистой системы:	37	22%
Стенокардия	13	6%
Инфаркт миокарда	4	2%
Кардиомиопатия	8	3%
Поражение клапанов II-III ст.	29	12%
3 Костно-мышечной системы:	43	19%
Артропатия Жаку	11	5%
Остеопороз	13	6%
Асептический некроз	26	11%

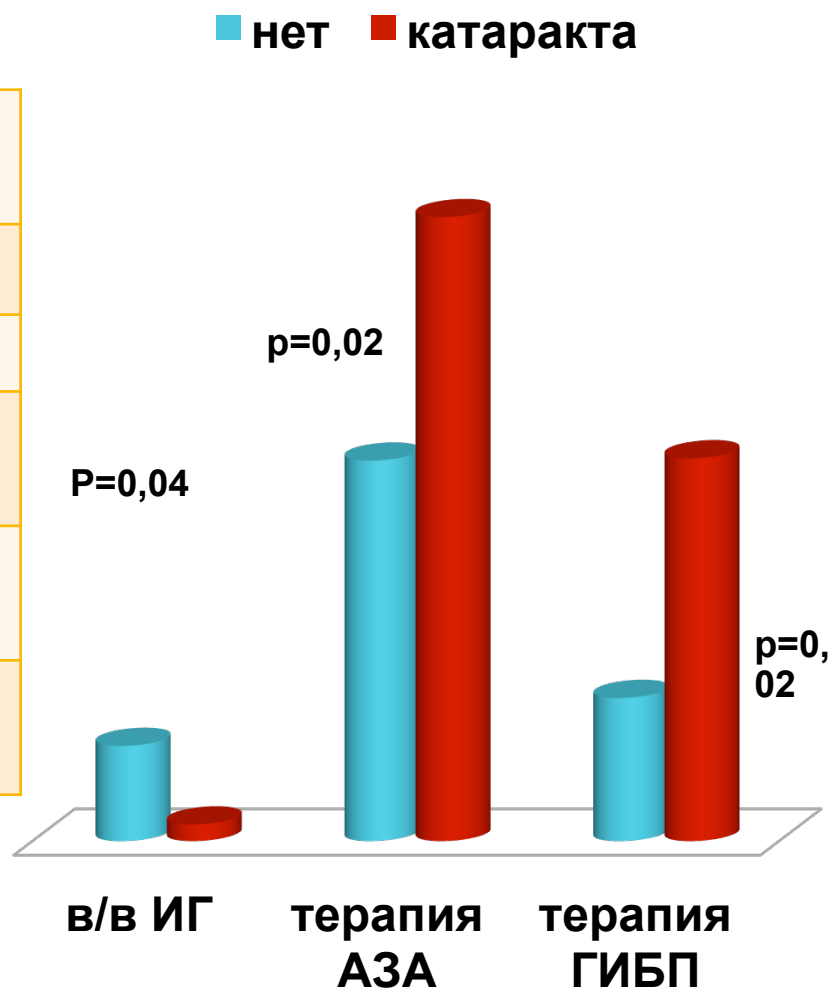
Повреждение	N	%
4 Нервной системы:	23	10%
Когнитивные нарушения	12	5%
Судороги	6	3%
Инсульты	9	4%
Полинейропатия	4	2%
5 Легких:	15	6%
Легочная гипертензия	8	3%
Легочный фиброз	8	3,4%
Плевральный фиброз	2	0,9%
6 Венозные тромбозы	16	6,9%
7 Поражение половой системы:	9	4%
8 Сахарный диабет:	8	3,4%
9 Малигнизация:	3	1,3%

ЧАСТОТА ОРГАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СКВ (SLICC/ACR DAI) (РОССИЯ, США)



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ 30% И БЕЗ НЕЕ 70% (РОССИЯ)

Признак, М	нет	есть	p
Возраст, годы	33,95	37,12	0,04
Дл-сть СКВ, мес	96,64	132,99	0,008
Кол-во обострений	2,64	3,84	0,001
Кол-во госпитализаций	3,82	5,50	0,0008
Длит-сть приема ГК, мес	69,1	99,0	0,005



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ИП=0 И ИП≥1 (РОССИЯ)

Признак, М	нет	есть	р
Дл-сть СКВ, мес	81,3	134,1	0,001
Кол-во обострений	2,1	3,6	0,00003
Кол-во госпитализаций	3,2	5,0	0,0001
Длит-сть приема ГК, мес	57,8	90,9	0,001
Мабтера на текущем визите	15,9%	27,6%	0,03

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЖ ПАЦИЕНТОВ СКВ (РОССИЯ)

С НАЛИЧИЕМ НЕОБРАТИМЫХ ОРГАНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И БЕЗ НИХ

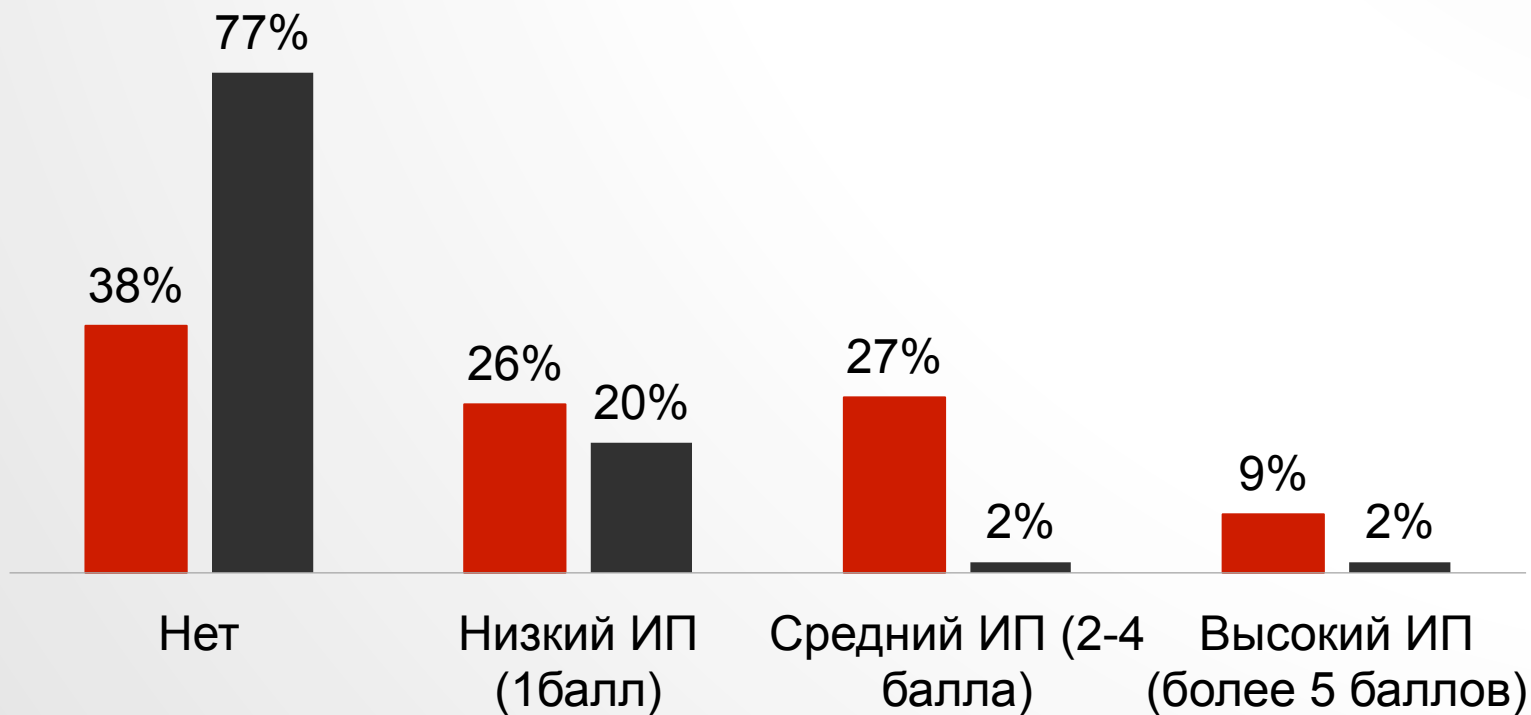
С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Домен	ИП=0	ИП>1	P
Физ.здоровье	76,82±18,9	63,96±21,00	0,0000 ₁
Боль	78,15±23,1	65,36±24,14	0,0001
Планирование	72,26±26,93	60,98±29,42	0,005
Интим. отн.	81,5±27,89	68,79±31,90	0,009
Зависимость	58,56±29,96	59,11±27,12	0,8
Эмоц. здоровье	69,47±23,71	65,73±24,11	0,2
Образ тела	65,6±29,79	64,59±29,27	0,8
Усталость	69,27±21,35	60,52±25,06	0,01

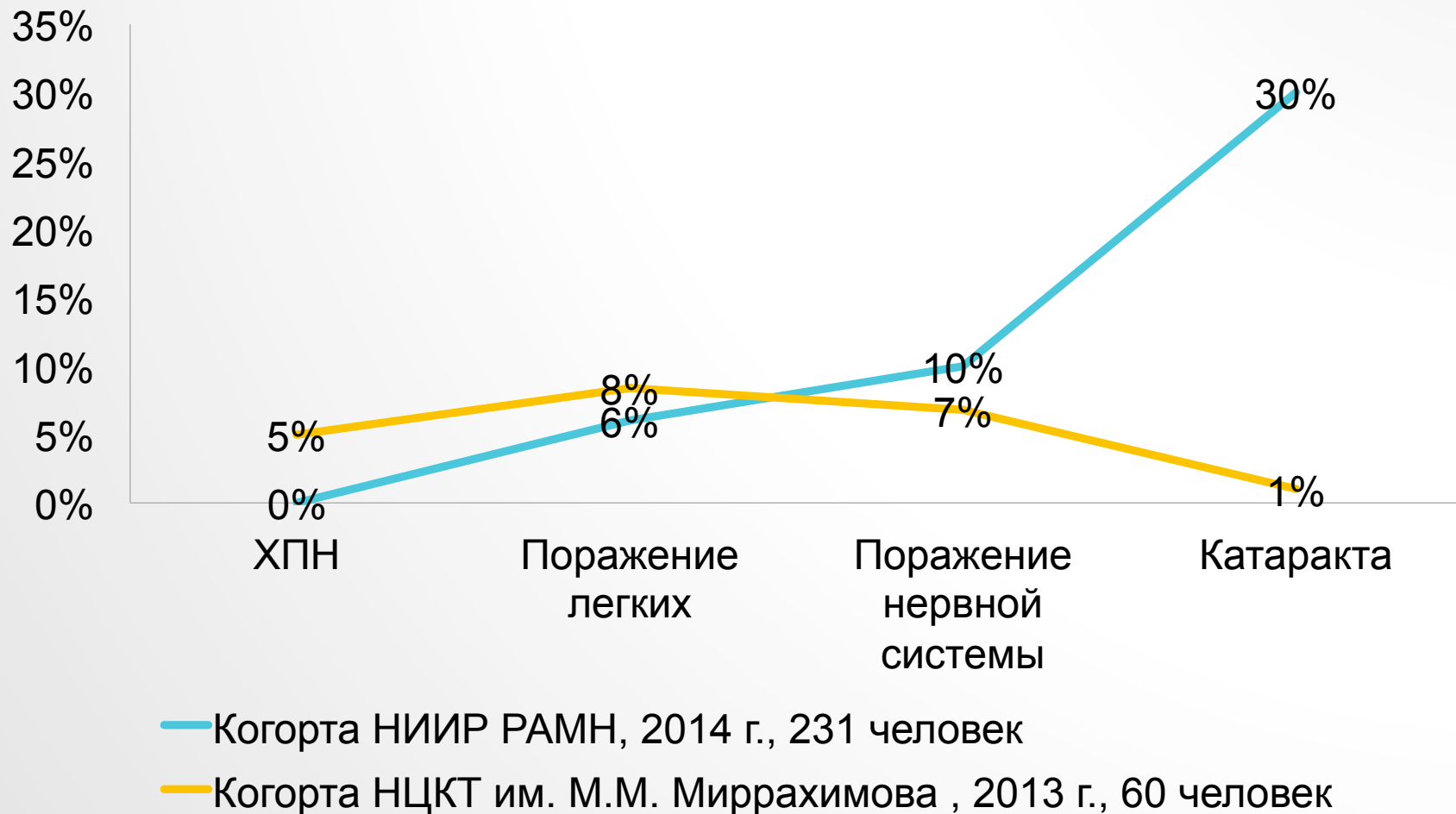
Домен	S2K<4 (n=23)	S2K>4 (n=81)	p
Физ.здоровье	76,6±23,71	66,72±19,96	0,04
Боль	80,1±25,85	67,48±23,52	0,02
Планирование	79,03±28,5	61,42±28,04	0,009
Интим. отн.	76,53±37,66	72,77±29,32	0,65
Зависимость	68,43±30,37	56,19±27,11	0,06
Эмоц. здоровье	76,09±24,66	64,63±23,30	0,04
Образ тела	75,30±26,49	62,09±29,69	0,06
Усталость	70,33±26,65	62,06±23,08	0,14

НЕОБРАТИМЫЕ ОРГАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ (РОССИЯ-КЫРГЫЗСТАН)

■ Россия ■ Кыргызстан



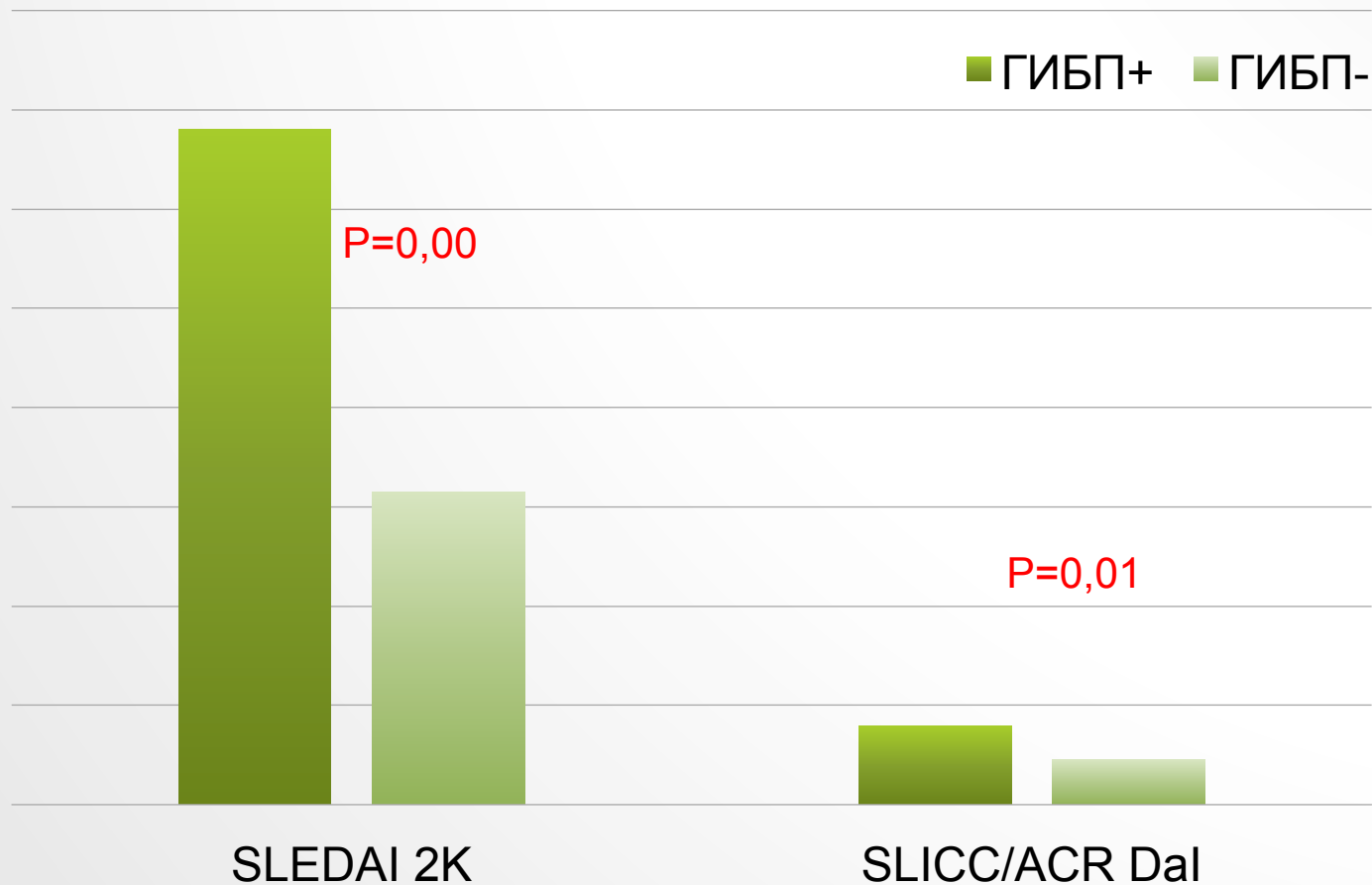
ЧАСТОТА ОРГАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СКВ (SLICC/ACR DAI) (РОССИЯ, КЫРГЫЗСТАН)



ТЕРАПИЯ ПРОВОДИМАЯ НА МОМЕНТ ТЕКУЩЕЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТАМ С СКВ

Препараты	РОССИЯ		КЫРГЫЗСТАН	
ГК внутрь	231	100%	57	95%
Пульс-терапия ГК	134	58 %	52	86%
ЦФ	52	22%	41	68,3%
АЗА	39	17%	16	26,6%
ММФ	45	20%	1	1,6%
МТ	2	0,8%	14	23,3%
Плаквенил	164	71%	3	5%
ЦС А	0	0	0	0
Терапия ГИБП	62	26%	0	0
Ритуксимаб	54	23% (14% повторно)	0	0
Белимумаб	18	5%	0	0

ГИБТ ДОСТОВЕРНО ЧАЩЕ ПРОВОДИЛАСЬ В ГРУППЕ С БОЛЕЕ ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ И БОЛЬШИМ КОЛИЧЕСТВОМ ОРГАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

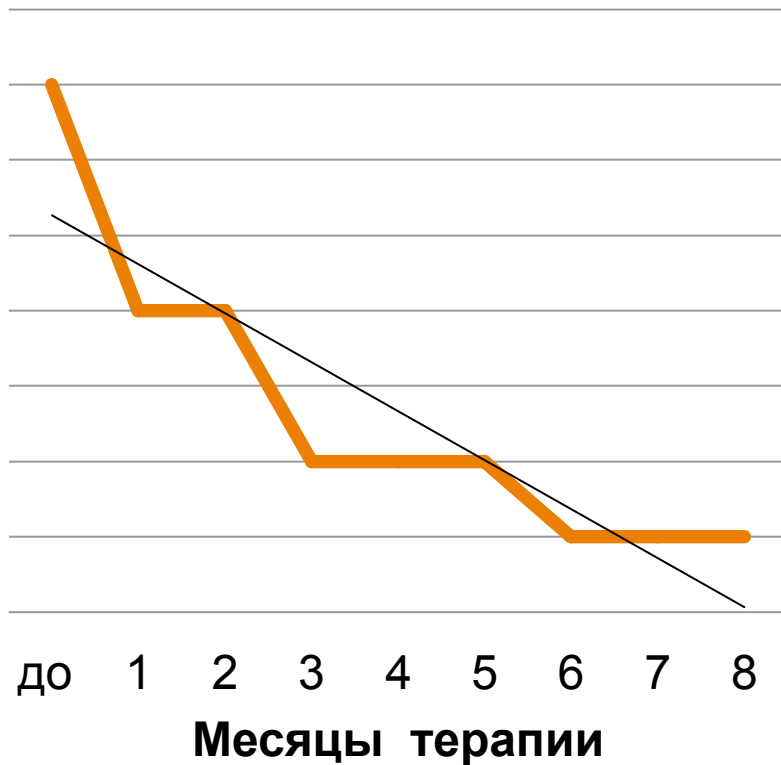


КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1, СОС, 28 л., Ж., ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛ.

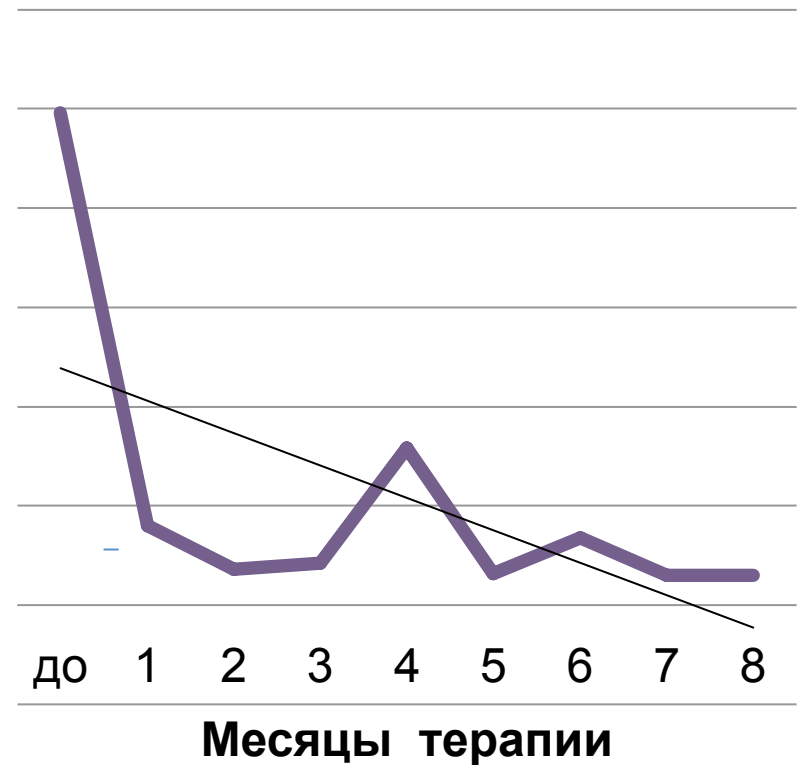
Признаки СКВ	2003	2004	2005	2006	2007-2012	2012	2013
Артрит	18 л.		+++	++		++	28 л.
Протеинурия г/л						0,15, эр., л.	
СКФ, мл/мин						69	38,8
Высыпания, энантема, капилляриты			+			+	+
Плеврит			+			+	
Выпадение волос	+	+	+				+
Конституциональные признаки		+	+			+	
Гематология			Нв60			Нв80	Нв111
Иммунология	-	-	-	АНФ	↓С3,С4, АНФ	А-нДНК, АНФ, Анти-Ro, ↓С3,С4	А-нДНК, АНФ, ↓С3
Терапия			МП32мг., ПТ 3г., ПФ№10,	МП16мг	МП 6-8-10мг, Пл.200	МП16мг., ПТ 3г., ПФ№3., ММФ1,5 г	МП16мг., Пл.200 Белимумаб 520 мг по схеме

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1, СОС, 28 Л., Ж., ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛ.

Динамика индекса активности
SLEDAI 2K на фоне терапии
Белимумабом

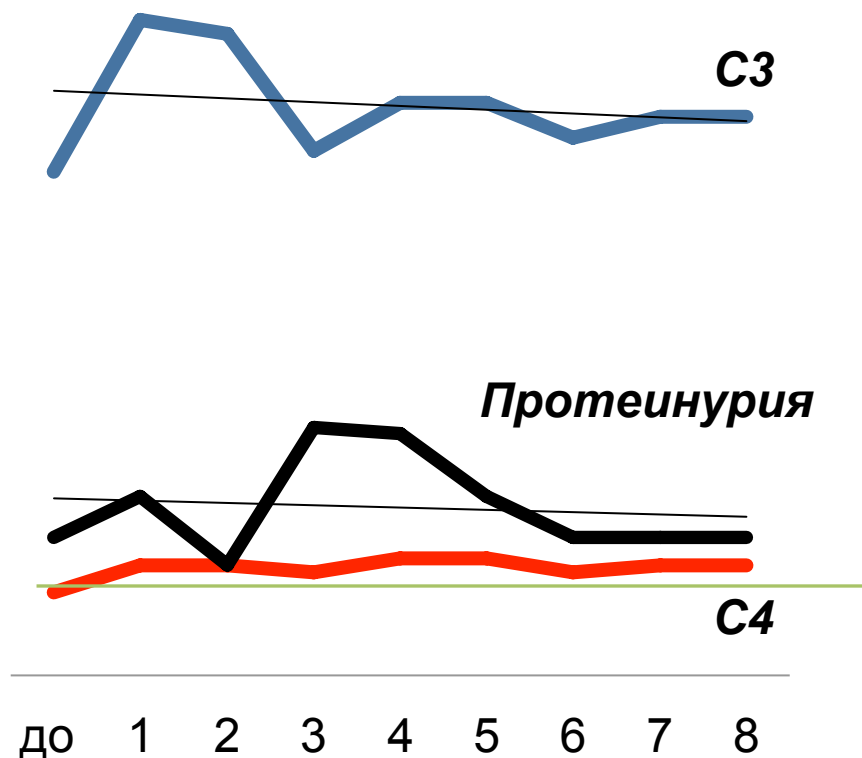


Динамика уровни антиДНК на
фоне терапии Белимумабом

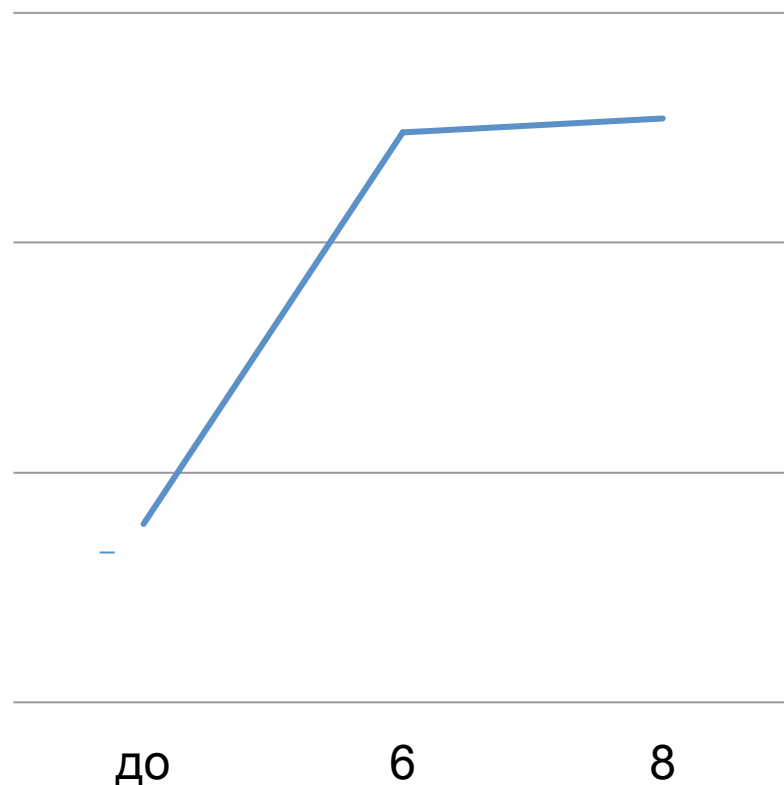


КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1, СОС, 28 Л., Ж., ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛ.

Динамика уровня С3, С4,
протеинурии на фоне терапии
Белимумабом



Динамика СКФ на фоне терапии
Белимумабом



Месяцы терапии

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1, СОС, 28 Л., Ж., ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛ.

За 8 мес. терапии Белимумабом отмечена положительная динамика

1. отсутствуют клинические признаки активности СКВ
 - выраженное снижение индекса SLEDAI 2K (на 6 баллов)
1. сохраняется незначительная иммунологическая активность за счет снижения С4
2. возросла СКФ до нормы, при сохранении незначительной протеинурии
3. снижена доза метипреда с 16 до 4 мг/сутки

Проводимая терапия:

- Ежемесячные инфузии Белимумабом 520 мг
- МП 4мг/сутки
- Пл 200мг/сутки

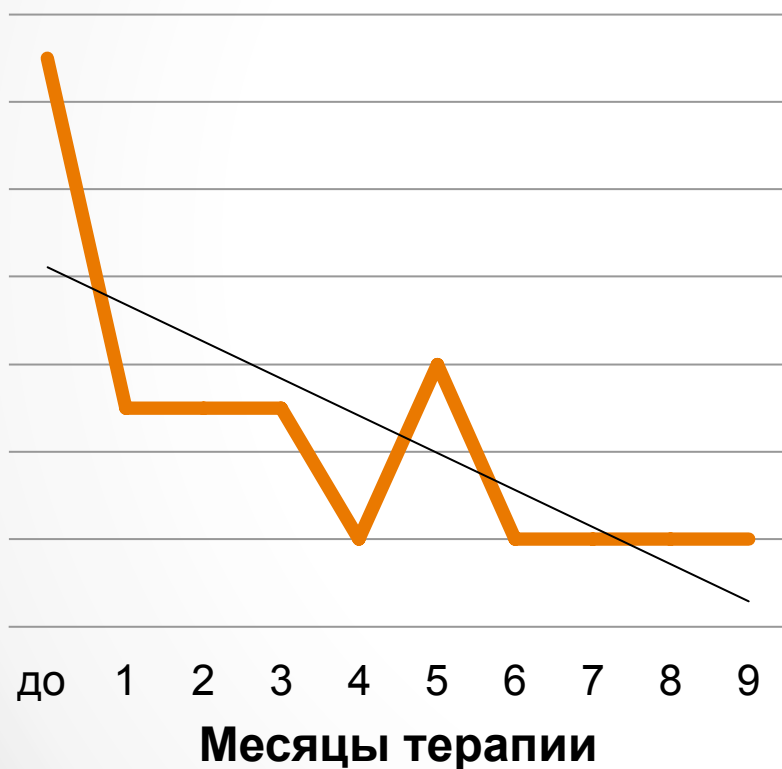
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2, ДСВ, 40 Л., М., МОСКВА

Признаки СКВ	1997	1998	1999-2001	2002	2003-2007	2007	2008-2013
Артрит	23 г.	+++	АН головки бедрен- ных костей	++	+	++	+
Протеинурия г/л		0,4		0,4	Стероид- ный диабет	0,17, эр., л.	нет.
СКФ, мл/мин		87					19
Высыпания, энантема, капилляриты	+	+		+	+	+	+
Плеврит							
Алопеция				+			
Конституциональные признаки				+	+	+	
Гематология				Л.2,8, Нв93, Т.120	Л.2,8,	Л.2,8, Т.80	Л.2,2
Иммунология		А-нДНК, АНФ,		А-нДНК, АНФ, крио	А-нДНК, АНФ	А-нДНК, АНФ, Анти-Ro, ↓С3,С4	А-нДНК, АНФ, ↓С3
Терапия		П40мг. ПТ2г. Пл.400	П10-5мг	П40мг. ПТ3г. Пл.400 ЦФ	П15-20 ЦС150	П40 ПТ6г ЦС200	П20 ММФ 1 г Белимумаб 800 мг

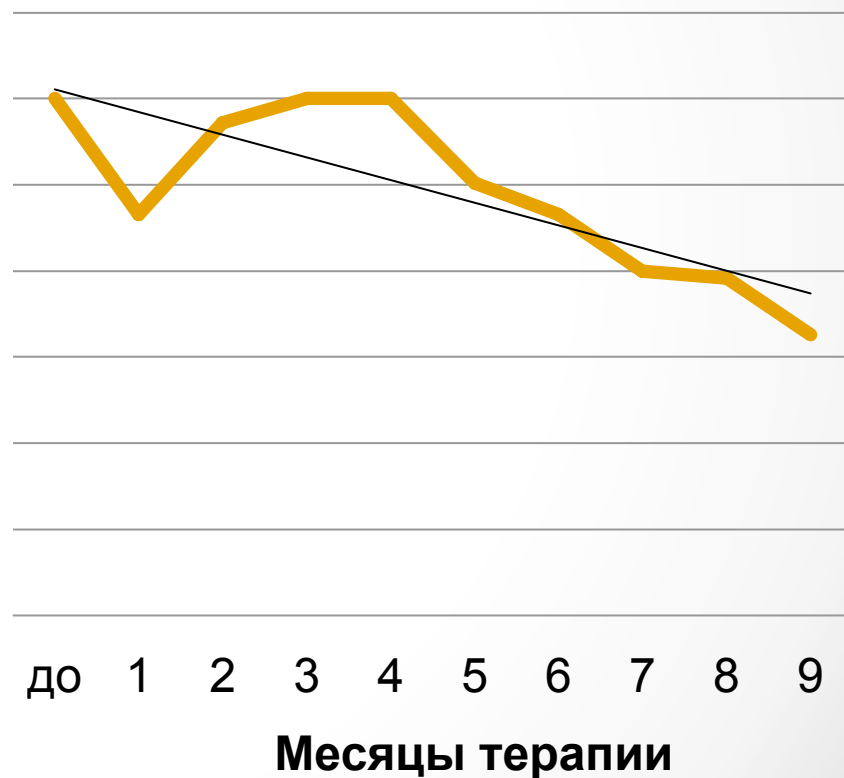
40
л.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2, ДСВ, 40 Л., М., МОСКВА

Динамика индекса активности
SLEDAI 2K на фоне терапии
Белимумабом

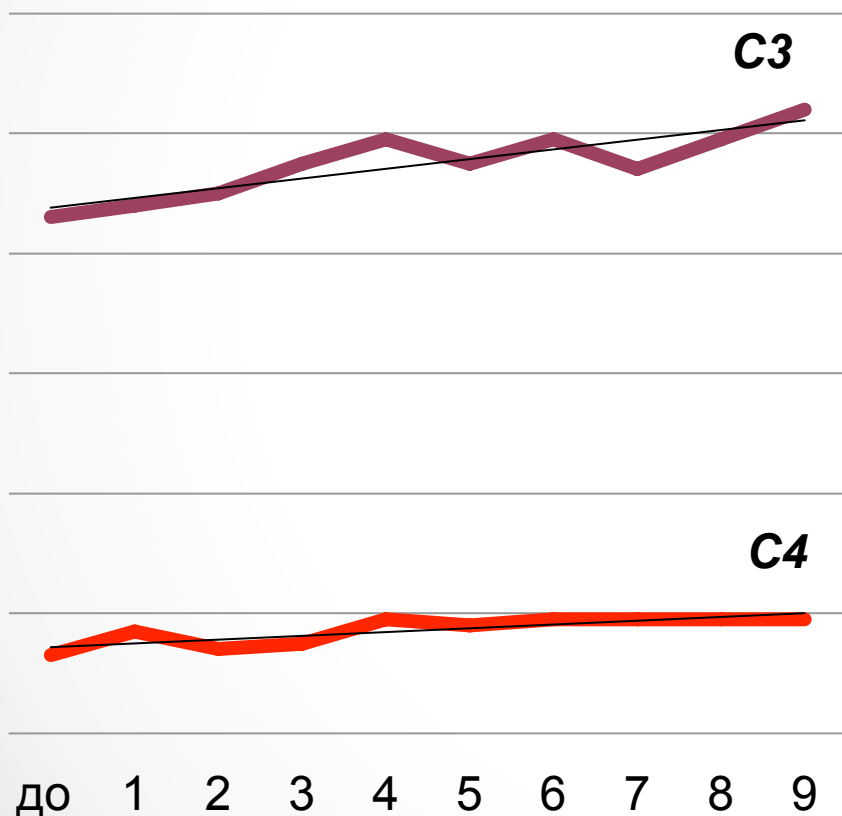


Динамика уровни антиДНК на фоне
терапии Белимумабом

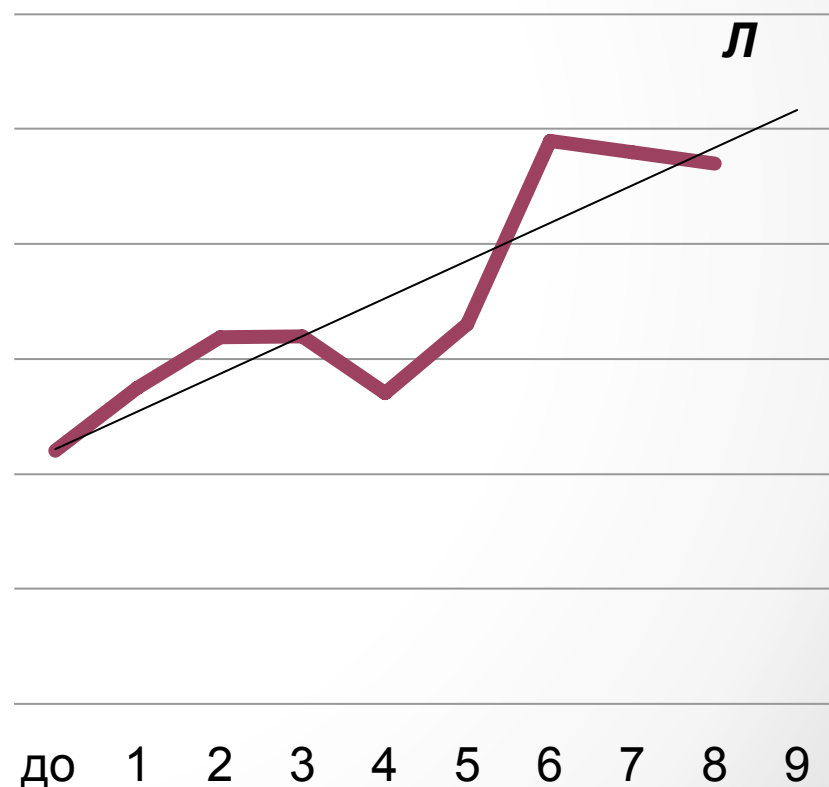


КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2, ДСВ, 40 Л., М., МОСКВА

Динамика уровня С3, С4 на фоне терапии Белимумабом



Динамика уровня лейкоцитов крови на фоне терапии Белимумабом



Месяцы терапии

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2, ДСВ, 40 Л., М., МОСКВА

За 8 мес. терапии Белимумабом отмечена положительная динамика

1. отсутствуют клинические признаки активности СКВ
 - выраженное снижение индекса SLEDAI 2K (на 6 баллов)
1. сохраняется незначительная иммунологическая активность за счет анти ДНК
2. возрос уровень лейкоцитов крови
3. снижена доза преднизолона с 20 до 10 мг/сутки

Проводимая терапия:

- Ежемесячные инфузии Белимумаба 800 мг
- ПР 10мг/сутки
- ММФ1г
- Пл 200мг/сутки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ



- Впервые в Евразии осуществляется международный проект по изучению особенностей течения, терапии и исходов СКВ
- Предварительные данные свидетельствуют о сравнительно более высокой активности СКВ в азиатской когорте
- У больных азиатской когорты в 2 раза чаще наблюдается поражение почек, суставов и конституциональные нарушения
- Необратимые органические повреждения преобладают в российской когорте: поражение глаз, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, и нейропсихические нарушения
- В азиатской когорте преобладает повреждение почек (почечная недостаточность) и легких (фиброз)
- Низкое качество жизни, частота и тяжесть необратимых повреждений ассоциируется с назначением ГК, длительностью, активностью и частотой обострений СКВ
- Основой терапии СКВ в евразийской когорте остаются глюкокортикоиды
- В российской когорте чаще используется ММФ и плаквенил, в азиатской - ЦФ, АЗА и МТ
- Только в российской когорте в терапии СКВ применяются ГИБП - 26%

ВЫВОДЫ

- Для улучшения исходов СКВ необходим регулярный мониторинг с использованием индексов активности, повреждения и качества жизни
- У больных с высокой активностью, связанной с поражением почек, ЦНС и васкулитом необходимо чаще использовать высокие дозы ЦФ и ММФ, при отсутствии эффекта Ритуксимаб
- Следует стремиться к снижению дозы глюкокортикоидов, а при наличии возможности полностью их отменять
- Для поддержания низкой активности, предотвращения обострений, снижения риска развития необратимых органных повреждений и улучшения качества жизни - чаще использовать Белimumаб, аминохинолиновые препараты и цитостатики.