

Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования)

Решетняк Т.М.^{1,2}, Асеева Е.А.¹, Шумилова А.А.¹, Никишина Н.Ю.¹, Глухова С.И.¹, Шкиреева С.Ю.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба (АФМ, Сафнело®) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в реальной клинической практике в течение 6 мес лечения.

Материал и методы. В проспективное 6-месячное исследование включен 21 пациент с СКВ, соответствовавший критериям SLICC 2012 г., преимущественно женщины (n=17, 81%), медиана возраста — 31 [27; 46] год, длительности заболевания — 9 [6,0; 11,0] лет. У всех пациентов исследовали стандартные лабораторные и иммунологические маркеры СКВ. Для определения активности СКВ использовался SLEDAI-2K, степени выраженности кожно-слизистого синдрома — CLASI. Оценку повреждения органов проводили с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR. Через 6 мес оценивалась частота низкой активности по LLDAS.

Результаты и обсуждение. На момент включения в исследование медиана SLEDAI-2K составляла 8 [6,0; 10,0], среднее значение CLASI — 8,6±8,2, у 81% пациентов наблюдались изменения кожи и слизистых оболочек, у 66% — неэрозивный полиартрит и во всех случаях — высокая иммунологическая активность. У 86% пациентов выявлены различные необратимые повреждения органов. ИП составлял в среднем 2,2±1,5. К началу терапии АФМ все больные получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 10,7±5,6 мг/сут, у 52% пациентов их доза была >10 мг/сут, 76% пациентов продолжили прием гидроксихлорохина, 33% — иммуносупрессантов. На фоне терапии АФМ отмечалась значительная положительная динамика. Через 3 мес CLASI составил в среднем 1,2±4,1, через 6 мес — 0,3±1,2 (p<0,0001). Наблюдалось статистически значимое снижение SLEDAI-2K. После 3 мес лечения его медиана уменьшилась с 8 [6,0; 10,0] до 2 [2,0; 4,0] (p<0,0001), через 6 мес это улучшение сохранялось. После 6 мес лечения критериям низкой активности заболевания LLDAS соответствовали 13 (62%) из 21 пациента. Значимое снижение уровня антител к двуспиральной ДНК отмечено через 3 мес и сохранялось через 6 мес после начала лечения. В целом по группе за время наблюдения не отмечено статистически значимого изменения уровня фракций комплемента. Не выявлено нарастания числа необратимых повреждений органов (ИП — в среднем 2,2±1,5). Уже через 3 мес лечения зафиксировано статистически значимое уменьшение дозы ГК в среднем с 10,7±5,6 до 7,5±4,0 мг/сут (p<0,01), а через 6 мес — до 5,2±2,1 мг/сут (p<0,001). Инфузионных реакций не наблюдалось ни в одном случае. У 9 (42%) из 21 больного выявлены нежелательные явления, в основном герпетическая инфекция различной выраженности, преимущественно после 1–3-й инфузии. Тяжелый опоясывающий герпес наблюдался в 1 случае, в связи с чем препарат был отменен.

Заключение. Ежемесячное внутривенное капельное введение АФМ в дозе 300 мг является высокоэффективным методом лечения активной СКВ с наличием аутоантител у пациентов с недостаточным ответом на стандартную терапию при относительно хорошем профиле безопасности.

Ключевые слова: системная красная волчанка; рецепторы интерферона; интерферон α; анифролумаб.

Контакты: Татьяна Магомедовна Решетняк; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

Для ссылки: Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Глухова СИ, Шкиреева СЮ, Лилля АМ. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). Современная ревматология. 2024;18(2):16–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24

Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study)

Reshetnyak T.M.^{1,2}, Aseeva E.A.¹, Shumilova A.A.¹, Nikishina N.Yu.¹, Glukhova S.I.¹, Shkireeva S.Yu.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the type I interferon (IFN) receptor inhibitor anifrolumab (AFM, Safnelo®) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in real-life clinical practice over an observation period of 6 months.

Material and methods. The prospective 6-month study included 21 patients with SLE fulfilling the 2012 SLICC criteria, predominantly women ($n=17,81\%$), median age – 31 [27; 46] years, disease duration – 9 [6.0; 11.0] years. Standard laboratory values and immunological markers of SLE were examined in all patients. The SLEDAI-2K index was used to determine the activity of SLE, and the severity of the mucocutaneous syndrome was assessed using the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) index. Organ damage was assessed using the SLICC/ACR Damage Index (DI). After 6 months, the achievement of low activity was assessed according to the Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) index

Results and discussion. At the time of inclusion in the study, the mean SLEDAI-2K activity index for the group was 8 [6.0; 10.0] points, the median CLASI index – 8.6 ± 8.2 points, 81% of patients had skin and mucosal lesions, 66% had non-erosive polyarthritides, and high immunological activity was observed in all cases. Various irreversible organ damage was observed in 86 of patients. The average DI was 2.2 ± 1.5 points. At the start of AFM therapy, all patients received glucocorticoids (GCs) at a mean dose of 10.7 ± 5.6 mg/day, 52% of patients received a dose above 10 mg/day, 76% of patients continued to take hydroxychloroquine, and 33% of patients took immunosuppressants. Significant positive dynamics were observed with AFM therapy. The average CLASI index for the group after 3 months of treatment was 1.2 ± 4.1 points, after 6 months – 0.3 ± 1.2 points ($p < 0.0001$). The SLEDAI-2K index fell significantly in the group on average from 8 [6.0; 10.0] to 2 [2.0; 4.0] points from the 3rd month of treatment ($p < 0.0001$) and remained at the same level after 6 months. At month 6 of treatment, 13 (62%) of 21 patients met the LLDAS criteria for low disease activity. After the 3rd month of treatment, a significant decrease in antibodies against dsDNA was observed, which persisted for 6 months after the start of treatment. In the group as a whole, there were no significant changes in complement fractions values during the observation period. There was no increase in irreversible organ damage (DI – mean 2.2 ± 1.5 points). The mean daily dose of GCs was significantly reduced from 10.7 ± 5.6 mg/day to 7.5 ± 4.0 mg/day ($p < 0.01$) by the 3rd month and to 5.2 ± 2.1 ($p < 0.001$) by the 6th month of treatment. No infusion reactions were observed in any case. Adverse events occurred in 9 (42%) out of 21 patients, mainly herpes infections of varying severity, mainly after the 1st to 3rd infusions. In one case, severe herpes zoster was observed, so the drug was discontinued.

Conclusion. At a dose of 300 mg intravenously monthly AFM is a highly effective drug with a relatively good safety profile in patients with active SLE in whom autoantibodies are present and who do not respond adequately to standard therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus, interferon receptors, interferon alfa, anifrolumab

Contact: Tatiana Magomedaliyeva Reshetnyak; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

For reference: Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NYu, Glukhova SI, Shkireeva SYu, Lila AM. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):16–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24

Системная красная волчанка (СКВ) – системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В настоящее время все большее внимание уделяется участию нарушений регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН α и ИФН β) в патогенезе этого сложного, гетерогенного заболевания [2–6]. В соответствии с молекулярной характеристикой гиперпродукция ИФН типа I при заболеваниях человека получила название «генный автограф ИФН типа I» (Type I IFN gene signature, IFNGS) [7, 8]. Гиперпродукция ИФН типа I при СКВ ассоциируется с развитием таких проявлений, как лихорадка, усталость, плеврит, гематологические нарушения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), поражение кожи и слизистых оболочек, миалгии, полиартралгии, полиартрит, волчаночный нефрит, изменения со стороны центральной нервной системы (головная боль) [9–13]. Все 17 субтипов ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon- α/β receptor, IFNAR), состоящим из ИФН α -рецептора (IFNAR1) и ИФН β -рецептора (IFNAR2) [3]. С учетом этих данных ИФН типа I и его рецепторы в настоящее время считаются мишенями для препаратов, которые могут использоваться в лечении СКВ [14–16]. Таким препаратом является анифролумаб (АФМ, Сафнело®) – человеческое моноклональное антитело IgG1 κ , продуцируемое в клетках миеломы мыши (NS0) с помощью технологии рекомбинантной ДНК, связывающееся с клеточным рецептором для

ИФН α (IFNAR1) с высокой аффинностью и специфичностью [17, 18]. К настоящему времени в мире проведено четыре рандомизированных клинических исследования эффективности и безопасности АФМ у пациентов с СКВ: MUSE (II фаза) [19], TULIP-1 [20], TULIP-2 [21] и TULIP-LTE (III фаза) [22]. На основании результатов этих исследований АФМ был зарегистрирован для использования у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ.

В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 27 февраля 2023 г. в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при наличии аутоантител и недостаточном ответе на стандартную терапию [23]. АФМ был предоставлен ряду ревматологических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Оренбурга, Новосибирска, Саратова, Волгограда и Ростова-на-Дону по программе раннего доступа. Всего в настоящее время в нашей стране лечение АФМ получили 48 пациентов с СКВ, почти половина из которых ($n=21$) наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

После этапа международных клинических испытаний целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности 6-месячной терапии ингибитором рецепторов ИФН типа I АФМ (Сафнело®) у пациентов с СКВ в реальной клинической практике НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы. АФМ был предоставлен НИИР им. В.А. Насоновой по программе раннего доступа. «Исследовательская программа по изучению эффективности и безо-

пасности препарата АФМ у взрослых пациентов со средне-тяжелой и тяжелой СКВ» была одобрена локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой 8.09 2022 г. (протокол заседания №17). Всего в НИИР им. В.А. Насоновой в исследование включен 21 пациент с достоверной СКВ, соответствовавший критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [24] и подписавший информированное согласие на участие в исследовании. Больные наблюдались в течение 6 мес.

Критерии включения: значение SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000) >5 баллов и/или высокие показатели CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index); выраженные иммунологические нарушения; высокий индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (American College of Rheumatology); непереносимость/неэффективность предшествующей стандартной терапии; невозможность снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) до рекомендованной (5 мг/сут).

Критерии не включения: активный волчаночный нефрит и поражение нервной системы (поскольку по этим показателям АФМ не зарегистрирован); рецидивирующие вирусные инфекции, в том числе герпетическая, цитомегаловирусная, наличие вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатита В и С, вируса Эпштейна–Барр; сопутствующая онкологическая патология; тяжелое течение COVID-19 в анамнезе; применение любых живых вакцин в течение 8 нед до подписания информированного согласия; наличие активного туберкулеза и латентной инфекции; беременность.

У всех пациентов на момент включения, через 3 и 6 мес оценивались активность заболевания по SLEDAI-2K [25], степень выраженности кожно-слизистых изменений по CLASI [26, 27], необратимые повреждения органов по ИП [28], а также сопутствующая терапия. SLEDAI-2K, равный 0, соответствовал отсутствию активности СКВ, от 1 до 5 — низкой, от 6 до 10 — средней, от 11 до 19 — высокой и >20 — очень высокой активности [25]. CLASI от 0 до 9 расценивался как легкое, от 10 до 20 — как умеренное и от 21 до 70 — как тяжелое поражение кожи [27]. До включения в исследование и в процессе наблюдения проводилось стандартное лабораторное исследование, включавшее общий анализ крови и мочи, определение иммунологических маркеров СКВ: антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках Hep2, C3- и C4-компонентов комплемента, IgM- и IgG-антител к кардиолипину, IgM- и IgG-антител к β_2 -гликопротеину 1.

После 6 мес наблюдения осуществлялась оценка частоты достижения низкой степени активности волчанки (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS), которая включала: SLEDAI-2K ≤ 4 балла, без активности в основных системах органов, отсутствие новых признаков активности заболевания по сравнению с предыдущей оценкой, ежедневную дозу преднизолона (или его эквивалента) $\leq 7,5$ мг/сут, стабильные дозы цитостатиков или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [29].

Антифосфолипидный синдром (АФС) диагностировался с использованием международных классификационных критериев [30], синдром Шегрена — на основании российских рекомендаций 2001 г. [31]. Признаками, подтверждающими диагноз синдрома Шегрена, были жалобы на сухость во рту и/или в глазах, и/или наличие рецидивирующего паротита в анамнезе, и/или выявление АНФ, ревматоидного фактора,

и/или антител к цитоплазматическому антигену Ro/SSA (анти-Ro/SSA).

Статистический анализ. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, — медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. Если распределение величин отличалось от нормального, применялся критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В табл. 1 представлена характеристика пациентов с СКВ, получавших АФМ. Преобладали женщины, соотношение женщин и мужчин составляло 17 (81%)/4 (19%), медиана возраста — 31 [27; 46] год, длительности заболевания — 9 [6,0; 11,0] лет.

На момент включения в исследование медиана SLEDAI-2K составила 8 [6,0; 10,0] (см. табл. 1). Среди клинических проявлений СКВ преобладали изменения кожи и слизистых оболочек (81%), CLASI составлял в среднем $8,6 \pm 8,2$. У 48% пациентов выявлены признаки острой кожной красной волчанки (ОККВ), такие как эритема-«бабочка», множественные эритематозные высыпания, макулопапулезная сыпь, у 24% — сочетание ОККВ с хронической кожной красной волчанкой (ХККВ, в том числе с панникулитом, капилляритом, дискоидной красной волчанкой), у 9% — проявления подострой кожной красной волчанки (ПККВ) и у 5% — ХККВ в виде дискоидных высыпаний. Практически у половины пациентов к началу лечения отмечалась нерубцовая алопеция (диффузная или очаговая), у 33% — язвенный стоматит. Неэрозивный полиартрит различной степени выраженности имелся в 66% случаев, у 4 (19%) пациентов он стал основным показанием для включения в исследование, кожные проявления заболевания при этом отсутствовали. Кроме того, выявлены: серозит (плеврит, перикардит) у 24% больных, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения) у 43%, мочевого синдром (суточная протеинурия до 0,5 г/л и/или мочевого осадок — лейкоциты/эритроциты/цилиндры до 5 в поле зрения при отсутствии мочевого инфекции) у 14%. Все пациенты имели выраженные иммунологические нарушения. Высокие титры АНФ обнаружены у 66% больных, повышение уровня анти-дсДНК — у 66%, анти-Ro/SSA — у 38%, антифосфолипидных антител — у 19%, гипокомplementемия по C3 и C4 — у 43%, положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии — у 14%. АФС был диагностирован у 14% пациентов, синдром Шегрена — у 43% (паренхиматозный паротит — у 29%, сухой кератоконъюнктивит — у 24%).

У 86% пациентов выявлены различные необратимые повреждения органов (см. табл. 1). ИП составлял в среднем $2,2 \pm 1,5$. В структуре необратимых повреждений органов преобладали катаракта ($n=12$, 57%) и изменения сетчатки ($n=9$, 43%); реже встречались асептический некроз, артропатия Жаку, обширное рубцевание кожи и тромбозы ($n=3$, 14%), остеопороз и сахарный диабет ($n=2$, 10%). Были единичные наблюдения развития когнитивных нарушений, инсульта, инфаркта миокарда, легочной гипертензии и легочного фиброза, рубцовой алопеции.

На протяжении болезни все пациенты получали гидро-

ксихлорохин (ГКХ), 20 (95%) больных — ГК в различных дозах (от 5 до 60 мг/сут.). В 66% случаев (n=14) использовались иммуносупрессанты, включая циклофосфан, мофетила микофенолат (ММФ), азатиоприн, метотрексат (МТ), которые отменяли по причине неэффективности или плохой переносимости. Терапия ГИБП (ритуксимаб, белимумаб, двойная анти-В-клеточная терапия) и ингибитором Янус-киназ (барлицитиниб) ранее назначалась 33% пациентам, при этом отмечалось развитие вторичной неэффективности или нежелательных явлений (НЯ). К началу терапии АФМ все больные получали ГК в средней дозе $10,7 \pm 5,6$ мг/сут, у 52% пациентов их доза была >10 мг/сут. Одной пациентке с волчаночным панникулитом ГК были назначены впервые. Лишь 76% больных смогли принимать ГКХ, у 24% он был отменен из-за ангиопатии сетчатки или развития аллергической реакции. Лечение иммуносупрессантами продолжали 33% пациентов, непрямыми антикоагулянтами в связи с АФС или тромбозом в анамнезе — 19%. Более развернутое описание когорты пациентов, включенных в исследование в НИИР им. В.А. Насоновой, представлено нами ранее [32]. К стандартной терапии СКВ всем больным был добавлен АФМ, который вводился в дозе 300 мг внутривенно капельно ежемесячно в течение 6 мес.

Результаты

Влияние АФМ на проявления красной кожной волчанки. Отмечено быстрое уменьшение различных проявлений красной кожной волчанки. Значимый регресс кожных изменений наблюдался уже через 1 мес после начала терапии. После 3 мес лечения остаточные кожные проявления зафиксированы лишь у 5 из 17 пациентов, имевших исходно поражение кожи, причем CLASI у 3 из них составил 3, у 1 — 4 и у 1 — 19. В среднем через 3 мес CLASI уменьшился до $1,2 \pm 4,1$, а через 6 мес — до $0,3 \pm 1,2$ (рис. 1; $p < 0,0001$). Кожные проявления СКВ после 6 мес лечения оставались у 2 из 17 пациентов, CLASI у них составлял 1 и 5 баллов. Более длительно регрессировали дискоидные кожные изменения и алопеция. Остаточные явления алопеции после 6 мес лечения сохранялись у 4 из 10 пациентов. Более быстро купировались проявления ОККВ и ПККВ, язвенный стоматит, хейлит.

Влияние АФМ на активность заболевания (по SLEDAI-2K) и возможность достижения низкой активности по LLDAS. На фоне терапии регистрировалось статистически значимое

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=21)
Table 1. Characteristics of patients (n=21)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [27; 46]
Пол: женщины/мужчины, n (%)	17 (81)/4 (19)
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6,0; 11,0]
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [6,0; 10,0]
CLASI, $M \pm \sigma$ (min—max)	$8,6 \pm 8,2$ (0—25)
ИП SLICC, $M \pm \sigma$	$2,2 \pm 1,5$
ОККВ, n (%)	10 (48)
ПККВ, n (%)	2 (9)
ХККВ, n (%)	1 (5)
Сочетание ОККВ и ХККВ, n (%)	5 (24)
Язвы слизистой оболочки, n (%)	7 (33)
Нерубцовая алопеция, n (%), в том числе: диффузная/очаговая	10 (48) 6 (29)/4 (19)
Неэрозивный артрит, n (%)	14 (66)
Серозит, n (%)	5 (24)
Мочевой синдром, n (%)	3 (14)
Гемолитическая анемия, n (%)	4 (19)
Лейкопения или лимфопения, n (%)	5 (24)
Иммунологические нарушения, n (%),	21 (100)
Позитивность по АНФ, n (%)	21 (100)
АНФ на клетках Hep2 $>1/1280$, n (%)	14 (66)
Анти-дсДНК, n (%)	14 (66)
Типокомplementемия по C3 и/или C4, n (%)	9 (43)
АФС, n (%)	3 (14)
Синдром Шегрена, n (%)	9 (43)
Паренхиматозный паротит, n (%)	6 (29)
Сухой кератоконъюнктивит, n (%)	5 (24)

снижение SLEDAI-2K. После 3 мес лечения его медиана уменьшилась с 8 [6,0; 10,0] до 2 [2,0; 4,0] ($p < 0,0001$). Через 6 мес это улучшение сохранялось.

При оценке отдельных клинических проявлений, входящих в SLEDAI-2K, отмечены хороший эффект терапии в отношении не только кожных проявлений заболевания, но и полиартрита, а также тенденция к регрессу серозита (рис. 2). Суставная патология была полностью купирована у пациентов с сочетанным поражением кожи и суставов. Более торпидным был полиартрит у больных СКВ, не имевших кожных проявлений. У 4 пациентов с адгезивным перикардитом не на-

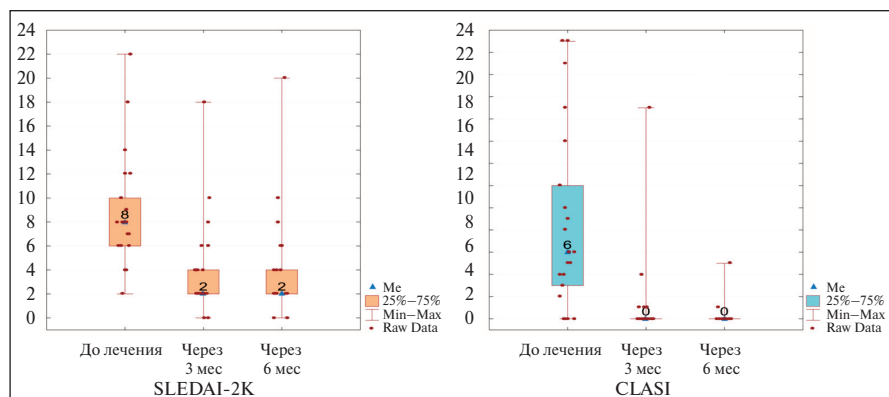


Рис. 1. Динамика SLEDAI-2K и CLASI в течение 6 мес лечения АФМ
Fig. 1. Dynamics of SLEDAI-2K and CLASI during 6-month AFM treatment



Рис. 2. Динамика клинических проявлений СКВ у 21 пациента через 3 и 6 мес лечения АФМ (клинические признаки СКВ, входящие в SLEDAI-2K)
Fig. 2. Dynamics of clinical manifestations of SLE in 21 patients after 3 and 6 months of treatment with AFM (clinical signs of SLE included in SLEDAI-2K)

блюдалось эффекта после 6 мес лечения. У больных экссудативным серозитом он был купирован в первые 3 мес. После 6 мес лечения у 3 пациентов SLEDAI-2K равнялся 0, у 9 – 2 за счет серологической составляющей индекса (у 5 сохранялись анти-дсДНК, у 4 – гипокомплементемия), у 2 – 4 (у 1 за счет анти-дсДНК и гипокомплементемии и у 1 – из-за сохраняющихся высыпаний и алопеции). После 6 мес лечения критериям низкой активности заболевания LLDAS соответствовали 13 (62%) из 21 пациента. У 5 больных эффект терапии расценен как недостаточный: у 2 из них SLEDAI-2K равнялся 6 вследствие наличия алопеции, перикардита, анти-дсДНК; у 1 – 8; у 1 – 10 из-за обострения полиартрита, иммунологической активности и у 1 – 20 за счет присоединения волчаночного нефрита после перенесенных двух герпетических инфекций и краснухи. Один пациент, получивший две инфузии АФМ, был исключен из исследования вследствие раз-

вития опоясывающего герпеса (ОГ) и переключен на ритуксимаб после лечения противовирусными препаратами через 3 мес из-за присоединения волчаночного гломерулонефрита, поэтому оценить эффект через 3 и 6 мес нам не удалось.

Влияние АНФ на иммунологическую активность заболевания. Статистически значимое снижение уровня анти-дсДНК наблюдалось после 3 мес и сохранялось после 6 мес лечения (табл. 2). До начала лечения уровень С3- компонента комплемента был снижен у 9, С4 – у 6 из 21 больного. В целом по группе содержание фракций комплемента за время исследования существенно не менялось, однако после 3 мес лечения в 6 случаях нормализовался уровень С3-, а в 4 – С4-фракции.

Стероидсберегающий эффект АФМ и необратимые повреждения органов. За время наблюдения ни в одном случае не отмечалось появления новых повреждений органов (среднее значение ИП не менялось и составляло $2,2 \pm 1,5$). Доза ГК через 3 мес была уменьшена в среднем с $10,7 \pm 5,6$ до $7,5 \pm 4,0$ мг/сут ($p < 0,01$), а через 6 мес – до $5,2 \pm 2,1$ мг/сут ($p < 0,001$; рис. 3). После 6 мес терапии в 1 случае ГК были полностью отменены, в 1 – продолжен их прием в дозе 2,5 мг/сут, в 15 – доза ГК составляет в среднем 5 мг/сут, в 3 – не удалось снизить дозу ГК (в 2 из них она сохраняется на уровне 10 мг/сут и в 1 – 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон). У 16 из 21 пациента продолжено лечение ГКХ в дозе 200–400 мг/сут, 5 получают ММФ по 1000–1500 мг/сут и 2 – МТ по 7,5–10 мг/нед.

НЯ. Инфузионных реакций не наблюдалось ни в одном случае (табл. 3). У 9 (42%) из 21 больного отмечались НЯ, преимущественно после 1–3-й инфузии. Среди тяжелых инфекционных осложнений были ОГ, потребовавший отмены препарата, и офтальмологический герпес, приведший к необходимости проведения противовирусной терапии и прекращения на 3 мес лечения АФМ с последующим его возобновлением. Пациентка продолжает лечение с профилактическими курсами противовирусной терапии. У 2 пациенток старше 65 лет развилась пневмония, которая была успешно купирована антибиотиками, и терапия АФМ так же временно отменялась с последующим ее возобновлением. У 1 пациентки дважды возникала герпетическая инфекция – после 1-й и

Таблица 2. Динамика показателей иммунологической активности заболевания на фоне терапии АФМ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of indicators of immunological activity of the disease during AFM therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	До лечения	Через 3 мес	p	Через 6 мес	p
Анти-дсДНК, МЕ/л	200 [80; 787]	133 [6; 400]	0,01	179 [35; 468]	0,004
С3-компонент комплемента, г/л	0,9 [0,7; 1,04]	0,9 [0,7; 1,00]	0,92	0,8 [0,7; 1,05]	0,46
С4-компонент комплемента, г/л	0,17 [0,09; 0,2]	0,1 [0,1; 0,19]	0,2	0,17 [0,1; 0,2]	0,9

2-й инфузий и краснуха после 6-й инфузии препарата.

Обсуждение. Возможность терапевтического воздействия на ИФН при СКВ обсуждается более 40 лет. Доказано, что уровень ИФН в сыворотке крови у этих пациентов увеличен, причем больше при высокой активности заболевания, чем при низкой [18, 33]. В последние годы интерес к ИФН повысился и был переориентирован на ИФН α , а именно на ИФН-автограф [34].

АФМ — полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИФН типа I, блокируя активность ИФН типа I, таких как ИФН α и ИФН β . В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III приняли участие 362 пациента с СКВ, 180 из них получали АФМ и 182 — плацебо [21, 22]. Ответ по композитной шкале BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment — комбинированный индекс активности Британской группы для оценки СКВ) был достигнут на неделе 52 у 47,8% пациентов в группе АФМ и у 31,5% пациентов в группе плацебо. У пациентов с высокой активностью частота автографа гена ИФН составила 48% в группе АФМ и 30,7% в группе плацебо, у пациентов с низкой активностью — 46,7 и 35,5% соответственно. На фоне терапии АФМ было отмечено статистически значимое снижение дозы ГК и уменьшение кожных изменений по шкале CLASI. АФМ не оказал впечатляющего воздействия на артрит или частоту обострений в течение года. Результаты наших исследований согласуются с данными упомянутых клинических исследований. Как отмечено выше, значимый регресс кожных проявлений наблюдался уже через 1 мес после начала терапии, а через 3 мес лечения остаточные кожные изменения наблюдались лишь у 5 (29,4%) из 17 пациентов, исходно имевших поражение кожи. CLASI через 3 мес составлял в среднем $1,2 \pm 4,1$, через 6 мес — $0,3 \pm 1,2$ (см. рис. 1; $p < 0,0001$). Проводимая терапия эффективно подавляла не только кожные проявления, но и полиартрит, отмечалась также тенденция к уменьшению выраженности экссудативного серозита (см. рис. 2). Следует отметить, что артрит был полностью купирован у пациентов с сочетанным поражением кожи и суставов. При отсутствии кожных изменений полиартрит был более торпидным, возможно, более длительное лечение АФМ позволило бы добиться более значительного уменьшения воспалительных изменений суставов и серозных оболочек. В многоцентровых исследованиях были получены неоднозначные результаты. Снижение суставного счета отмечалось в исследованиях MUSE и TULIP-1, но оно не было статистически значимым в исследовании TULIP-2 [22, 35]. В TULIP-2 несколько большее число пациентов (24,7% в группе плацебо и 22,8% в группе АФМ) принимали нестеро-

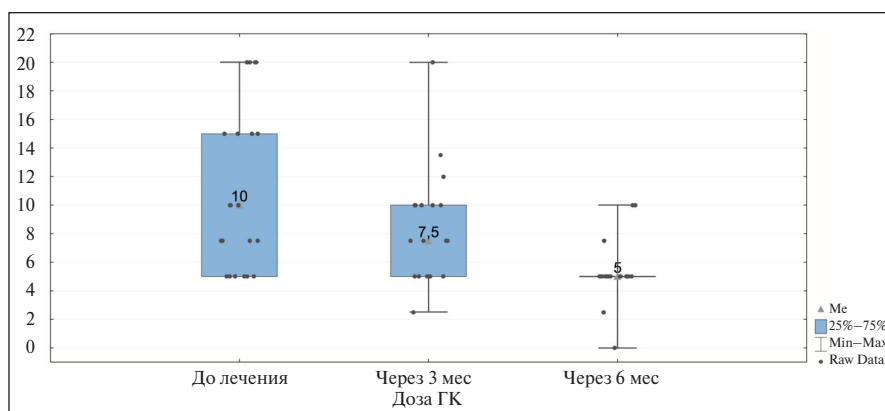


Рис. 3. Снижение суточной дозы ГК на фоне лечения
Fig. 3. Reduction of the daily dose of GCs during treatment

Таблица 3. НЯ на фоне терапии АФМ (n=21)
Table 3. Adverse events during AFM therapy (n=21)

НЯ	Число НЯ, n (%)	Отмена препарата до 6 мес (1 — да / 0 — нет)
Инфузионные реакции	0	0
Герпес на губах	4 (19)	0
ОГ	2 (9)	1
Генитальный герпес	1 (5)	0
Офтальмологический герпес	1 (5)	0
Острые респираторные вирусные инфекции	3 (14)	0
Краснуха	1 (5)	0
Пневмония	2 (9)	0

идные противовоспалительные препараты (НПВП), чем в TULIP-1 (19% в группе плацебо и 17% в группе АФМ). Вероятно, это привело в исследовании TULIP-2 к эффекту плацебо, который маскировал эффективность АФМ в отношении опорно-двигательного аппарата. Очевидно, для более достоверной оценки влияния АФМ на проявления артрита необходимо более продолжительное наблюдение.

У 4 пациентов с адгезивным перикардитом не достигнут желаемый эффект после 6 мес лечения, что связано с коротким периодом терапии. После 6 мес лечения критериям низкой активности заболевания LLDAS соответствовали 13 (62%) из 21 пациента. У 5 больных эффект терапии расценен нами как недостаточный. Возможно, это также объясняется небольшой длительностью лечения, не позволяющей оценить конечный эффект. Практически полное подавление активности ИФН типа I приводит к увеличению частоты вирусных инфекций, которое описано ранее на примере мышей с генетическим дефицитом рецептора I ИФН α [36]. Соответственно, при использовании АФМ наблюдалось увеличение числа случаев инфицирования гриппом и ОГ. В клинических исследованиях сообщалось о серьезных НЯ, включая пневмонию и ухудшение течения СКВ, у 8,3% пациентов в группе АФМ и у 17% пациентов в группе плацебо; 1 пациент в группе АФМ умер вследствие пневмонии. Наиболее значимой инфекцией был ОГ, который выявлен у

7,2% больных в группе АФМ и у 1,1% в группе плацебо. В нашей работе НЯ отмечались у 9 (42%) пациентов, преимущественно после 1–3-й инфузии. Среди тяжелых инфекционных осложнений были также ОГ, приведший к отмене препарата в 1 случае, и офтальмологический герпес, потребовавший проведения противовирусной терапии и отмены АФМ на 3 мес с последующим возобновлением инфузий. У 1 пациентки после 1-го и 2-го введений АФМ развилась герпетическая инфекция, а после 6-го — краснуха. ИФН типа I способствуют созреванию дендритных клеток и активации макрофагов, поэтому их ингибирование ослабляет защиту организма, что объясняет повышенную восприимчивость к ОГ и другим вирусным инфекциям легкой степени тяжести. Более того, ранее сообщалось, что терапия ИФН полезна при ОГ [37]. Таким образом, до начала терапии АФМ следует рассмотреть возможность профилактики лечения ацикловиром или вакцинации против ОГ, чтобы снизить риск его развития или реактивации. Поскольку в России вакцина против ОГ отсутствует, видимо, не следует назначать АФМ пациентам, у которых в анамнезе был тяжелый ОГ. У 2 пациенток старше 65 лет в нашем исследовании развилась пневмония, которая была успешно купирована антибиотиками, терапия АФМ у них временно отменялась с последующим возобновлением. Этот факт также необходимо учитывать при назначении АФМ, а пациентов с СКВ старше 60 лет следует вакцинировать против пневмококковой вакциной. В клинических исследованиях было показано, что лечение АФМ приводило к восстановлению количества лимфоцитов и нейтрофилов, а также субпопуляций Т-клеток, ИФН-индуцированных хемокинов, т. е. блокада рецепторов ИФН типа I АФМ корректировала нарушения врожденного и адаптивного иммунитета при СКВ [38].

Наиболее интересны результаты первого плацебо-контролируемого долгосрочного исследования АФМ при СКВ, которое в какой-то мере приближено к реальной клинической практике. В этом исследовании оценивались безопасность и переносимость внутривенного введения АФМ по сравнению с плацебо у пациентов с СКВ средней и тяжелой степени,

получавших без достаточного эффекта стандартную терапию. Основанием для его проведения являлись доказательства долгосрочной безопасности применения АФМ в дозе 300 мг, вводимой каждые 4 нед [22, 39]. Включались пациенты, которые в течение 52 нед участвовали в двойном слепом исследовании III фазы TULIP. В последний год этого многоцентрового исследования возникла пандемия COVID-19, и, таким образом, оно продемонстрировало безопасность терапии АФМ при СКВ в до- и поствакцинальный периоды пандемии. Результаты этого трехлетнего долгосрочного исследования, как и данные предыдущих 52-недельных периодов лечения в исследованиях III фазы TULIP-1 и TULIP-2 и открытого продления на 3 года исследования II фазы MUSE, показали приемлемый долгосрочный профиль безопасности АФМ при СКВ в сочетании со стойким снижением активности заболевания и уменьшением дозы ГК при средней и высокой активности СКВ.

Заключение. Представленные нами данные свидетельствуют о том, что ежемесячное внутривенное капельное введение АФМ в дозе 300 мг является высокоэффективным методом лечения больных активной СКВ с наличием аутоантител при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Использование препарата в качестве дополнения к стандартной терапии позволяет в короткий срок (от 1 до 3 мес) полностью купировать кожные проявления СКВ, в 4 раза снизить индекс активности заболевания SLEDAI-2K и в 62% случаев в течение 6 мес достичь низкой активности заболевания по LLDAS.

АФМ обладает стероидсберегающим эффектом, на фоне его применения не отмечалось нарастания числа необратимых повреждений органов.

АФМ имеет относительно благоприятный профиль безопасности, во время лечения не зарегистрировано развития инфузионных реакций. Возникновение в 42% случаев различных инфекционных осложнений, преимущественно герпетической инфекции, привело к отмене препарата только в 1 наблюдении. Высокая частота вирусных осложнений требует проведения профилактических мероприятий, в частности вакцинации и превентивной противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397–412. (In Russ.)].
2. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:369–393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952. Epub 2018 Oct 17.
3. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologia*. 2019;57(4):452–461. (In Russ.)].
4. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019 Aug 13;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270. eCollection 2019.
5. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, et al. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 May 24;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210.
6. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 1;24(17):13581. doi: 10.3390/ijms241713581.
7. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513–45. doi: 10.1146/annurev-immunol.1032713-120231. Epub 2014 Feb 6.
8. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jan;14(1):36–49. doi: 10.1038/nri3581.
9. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1653–1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197. Epub 2018 Jul 18.
10. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP.

- The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol*. 2012 May; 166(5):971-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10825.x.
11. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1579-88. doi: 10.1002/art.22578.
12. Castellano G, Cafiero C, Divella C, et al. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 22;17(1):72. doi: 10.1186/s13075-015-0588-3.
13. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, et al. Interferonalpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum*. 1992 Apr;35(4):417-22. doi: 10.1002/art.1780350410.
14. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Sep;29(9):1025-1041. doi: 10.1080/13543784.2020.1797677. Epub 2020 Sep 1.
15. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3027-3037. doi: 10.1007/s10067-020-05526-1. Epub 2021 Jan 7.
16. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R Mabs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Apr;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164. Epub 2020 Oct 30.
17. Peng L, Oganessian V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810.
18. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018 Apr 5;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261. eCollection 2018.
19. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, et al. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):706-713. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212504. Epub 2018 Feb 2.
20. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11.
21. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
22. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2023 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392. Epub 2022 Nov 11.
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО[®], 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001857)-(ПГ-RU) от 27.02.2023 г. [Instructions for the medical use of the drug SAFNELO[®], 300 mg (concentrate for the preparation of solution for infusions). Registration certificate LP-No.(001857)-(RG-RU) dated 02/27/2023].
24. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
25. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
26. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005 Nov;125(5):889-94. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x.
27. Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2011 Feb;147(2):203-8. doi: 10.1001/archdermatol.2010.435.
28. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
29. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726. Epub 2015 Oct 12.
30. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
31. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
32. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА и др. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023;17(6):14-21.
- [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, et al. Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):14-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21.
33. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1979 Jul 5;301(1):5-8. doi: 10.1056/NEJM197907053010102.
34. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 2003 Mar 17;197(6):711-23. doi: 10.1084/jem.20021553.
35. Koh JWH, Ng CH, Tay SH. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus*. 2020 Dec;29(14):1845-1853. doi: 10.1177/0961203320959702.
36. Agrawal H, Jacob N, Carreras E, et al. Deficiency of type I IFN receptor in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice decreases dendritic cell numbers and activation and protects from disease. *J Immunol*. 2009 Nov 1;183(9):6021-9. doi: 10.4049/jimmunol.0803872.
37. Emödi G, Ruffli T, Just M, Hernandez R. Human interferon therapy for herpes zoster in adults. *Scand J Infect Dis*. 1975;7(1):1-5. doi: 10.3109/inf.1975.7.issue-1.01.
38. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med*. 2018 Nov 22;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286.
39. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2023 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.01.2024/21.02.2024/25.02.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-003 №122040400024-07.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of the basic scientific topic FURS-2022-003 №122040400024-07.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Шкиреева С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7778-4427>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>