

Первый клинический опыт применения селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки

Асеева Е.А.¹, Покровский Н.С.^{2,3}, Соловьев С.К.¹, Николаева Е.В.¹,
Никишина Н.Ю.¹, Абдуллин Е.Т.^{3,4}, Решетняк Т.М.^{1,5}, Зоткин Е.Г.¹, Ли́ла А.М.^{1,5}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва; ³ООО НПФ «ПОКАРД», Москва; ⁴ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15А;

³Россия, 121552, Москва, ул. Кулакова, 20, стр. 1; ⁴Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 27;

⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерна гиперпродукция аутоантител к различным компонентам ядра собственных клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей. В последние годы накапливается все больше данных об участии нейтрофилов в развитии клинических симптомов СКВ, и значимую роль в этом процессе играют ДНК-содержащие структуры и нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ). Эффективная нейтрализация НВЛ при СКВ может быть достигнута с помощью удаления из кровотока ассоциированных с НВЛ циркулирующих белков и молекул при проведении селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®».

В статье представлено описание пациентки, которой проведено три сеанса плазмасорбции для купирования активности СКВ. На фоне терапии достигнута значительная положительная динамика: индекс SLEDAI-2К снизился с 32 до 12 баллов, нормализовалось число лейкоцитов крови, улучшилась почечная функция и уменьшилась иммунологическая активность заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейтрофильные внеклеточные ловушки; внеклеточная ДНК; селективная плазмасорбция; иммуносорбция; сорбционная колонка «НуклеоКор®».

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК, Николаева ЕВ, Никишина НЮ, Абдуллин ЕТ, Решетняк ТМ, Зоткин ЕГ, Ли́ла АМ. Первый клинический опыт применения селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. Современная ревматология. 2024;18(2):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80

The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus

Aseeva E.A.¹, Pokrovsky N.S.^{2,3}, Soloviev S.K.¹, Nikolaeva E.V.¹, Nikishina N.Yu.¹,
Abdullin E.T.^{3,4}, Reshetnyak T.M.^{1,5}, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³“POKARD” Research and Production Company LLC, Moscow; ⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁵Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²15A, Academician Chazov Street, Moscow 121552, Russia;

³20, Kulakov Street, Build. 1, Moscow 121552, Russia; ⁴27, Lomonosovsky Prospect, Moscow 119991, Russia;

⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology characterized by the overproduction of autoantibodies against various components of the nucleus of the patient's own cells with the development of immunoinflammatory tissue damage. In recent years, more and more data have accumulated on the involvement of neutrophils in the development of the clinical symptoms of SLE, and DNA-containing structures and neutrophil extracellular traps (NETs) playing an important role in this process. Effective neutralization of NETs in SLE can be

achieved by removing circulating proteins and molecules associated with NETs from the bloodstream by selective plasma sorption of DNA using the NucleoCapture Device.

This article describes the case of a patient who underwent three plasma sorption sessions aiming to suppress the activity of SLE. During the therapy, significant positive dynamics were achieved: the SLEDAI-2K index decreased from 32 to 12 points, the number of leukocytes in the blood normalized, renal function improved, and the immunological activity of the disease decreased.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neutrophil extracellular traps; extracellular DNA; selective plasmatorption; immunosorption; NucleoCapture Device.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Pokrovsky NS, Solovyov SK, Nikolaeva EV, Nikishina NYu, Abdullin ET, Reshetnyak TM, Zotkin EG, Lila AM. The first clinical experience with selective DNA plasmatorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80

Системная красная волчанка (СКВ) — мультифакторное полигенное аутоиммунное ревматическое заболевание. СКВ фактически является прототипом системной аутоиммунной патологии человека и характеризуется гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА), участвующих в аутоиммунном повреждении тканей [1]. Центральным механизмом иммунопатогенеза СКВ связан с нарушением иммунологической толерантности к ядерным аутоантигенам, вызванным патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета (поляризация иммунного ответа по Th17-типу, дефекты Т-регуляторных лимфоцитов, гиперактивация аутореактивных В-клеток и плазматических клеток). Особое значение придается нарушению регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН α и ИФН β) [2–6]. Дальнейшее изучение патогенеза СКВ позволило получить данные о фундаментальной роли нейтрофилов в ее иммунопатогенезе, о чем, в частности, свидетельствуют повышенная экспрессия нейтрофил-специфических генов при волчаночном нефрите, нарушение клиренса и апоптоза нейтрофилов [7, 8].

В то же время нарастание в крови пациентов с СКВ количества «гранулоцитов низкой плотности» приводит к образованию так называемых сетевых (web-like) структур, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» — НВЛ (neutrophil extracellular traps, NETs) [9]. Основными компонентами НВЛ являются ДНК и гистоны, помимо этого, в их состав входят более 300 белков, аутоантигены и иммуностимулирующие молекулы [10]. Важное значение имеет также то, что в процессе формирования НВЛ окисление нуклеиновых кислот индуцирует синтез ИФН типа I, связанного с активацией сигнального пути cGAS-STING (GMP–AMP synthase — stimulator of interferon genes) [11, 12]. Образование НВЛ в тканях приводит к активации В-клеток и плазматических дендритных клеток при участии Toll-подобных рецепторов и других молекул, присутствующих в НВЛ [13–16].

Разработка препаратов, специфически блокирующих функцию нейтрофилов, затруднена из-за риска генерализованной иммуносупрессии, увеличивающей чувствительность к инфекционным осложнениям [2]. Тем не менее, по экспериментальным данным, в подавлении избыточного образования НВЛ при СКВ могут участвовать ингибиторы кальциневрина, ингибиторы ДНКазы, глюкокортикоиды, колхицин, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие активность провоспалительных цитокинов, активацию В-клеток, ИФН α , а также ингибиторы Янускиназ [17–21].

Еще одним способом эффективной нейтрализации НВЛ при СКВ может быть прямое удаление из кровотока белков и молекул, ассоциированных с НВЛ. Сорбционная колонка «НуклеоКор®»¹ предназначена для удаления внеклеточной ДНК и НВЛ в экстракорпоральных процедурах селективной плазматорсии. На сегодняшний день отсутствует специфическая лекарственная терапия, направленная на уменьшение концентрации НВЛ, поэтому данная технология является уникальной возможностью исследования ДНК-содержащих структур и их роли в этиологии и патогенезе различных заболеваний. Это принципиально новый подход к лечению путем воздействия на концентрацию НВЛ в организме пациента.

Активный ингредиент колонки — инертная матрица, на которую иммобилизован рекомбинантный белок гистон H1.3, специфически связывающий внеклеточную ДНК (вкДНК). Показаны эффективность и безопасность колонки у пациентов с сепсисом [22]. В 2021 г. на форуме анестезиологов и реаниматологов России были представлены данные о безопасности и эффективности экстракорпоральных процедур селективной плазматорсии вкДНК для предотвращения развития острой почечной недостаточности у пациентов с сепсисом или септическим шоком. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что вкДНК удаляется из плазмы крови пациента при перфузии через колонку «НуклеоКор®» более чем на 95% (исходная концентрация — от 244 до 700 нг/мл). После проведения трех процедур (объем плазмы, обработанной в одной процедуре, составлял от трех до четырех объемов циркулирующей плазмы) отмечались существенное улучшение биохимических показателей крови, снижение уровня маркеров воспаления, увеличение диуреза, уменьшение тяжести состояния по шкале динамической оценки органной недостаточности — SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [23]. Колонка «НуклеоКор®» может стать перспективным методом терапии пациентов с СКВ, поскольку в патогенезе заболевания и обострения значимую роль играют ДНК-содержащие структуры и НВЛ.

В ноябре 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) стартовало пилотное клиническое исследование эффективности и безопасности терапевтического афереза с использованием сорбционных колонок «НуклеоКор®» у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности без поражения жизненно важных органов на фоне стандартной терапии. Это клиническое исследование вы-

¹ООО НПФ «ПОКАРД», Россия.

полняется в соответствии с разрешением на проведение клинических испытаний медицинского изделия № 514/2020, выданным Росздравнадзором 16.07.2020, и одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №20 от 12.10.2023).

Приводим описание пациентки, находящейся на стандартной терапии по поводу обострения СКВ, которой успешно проведены три процедуры плазмасорбции с использованием колонки «НуклеоКор®».

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 56 лет, образование высшее, работает. Больна с июня 2003 г., когда после перенесенного стресса развились полиартрит с вовлечением лучезапястных, коленных суставов, мелких суставов кистей, лихорадка до 38–39 °С, олигурия, появились отеки нижних конечностей, лица. В течение нескольких недель присоединились высыпания на лице в форме «бабочки», отпала выпадение волос.

Обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой. Выявлены высокопозитивный уровень антинуклеарного фактора (АНФ) – 1/1280, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) >200 Ед/мл, снижение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, протеинурия 3 г/сут. В моче белок – 2,5 г/л, эритроциты – 25 в поле зрения (п. з.), лейкоциты – 12 в п. з., цилиндры – 3 в п. з., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 68 мл/мин. Установлен диагноз СКВ остроого течения с поражением почек (волчаночный нефрит), суставов (полиартрит), кожи (высыпания), иммунологические нарушения, АНФ+.

При госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой в связи с угрожающим жизни течением заболевания проведена интенсивная терапия, включавшая три процедуры плазмафереза, пульс-терапию 6-метилпреднизолоном (6-МП) и циклофосфаном (ЦФ) с быстрым достижением низкой активности заболевания. В дальнейшем пациентка получала 6-МП 40 мг/сут со снижением дозы, ежемесячно проводились одна процедура плазмафереза, инфузии ЦФ и 6-МП по 1 г. Доза 6-МП уменьшена до 8 мг/сут.

Второе обострение с февраля 2007 г.: высыпания на передней поверхности бедер (мелкоточечные без зуда), полиартрит, отечность лица, нижних конечностей. Госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, 16.04.2007 г. проведена нефробиопсия, диагностирован диффузный мезанглопролиферативный гломерулонефрит, IV класса. Доза 6-МП – 8 мг/сут, добавлен гидроксихлорохин (ГКХ) 200 мг/сут, мофетил микофенолат (ММФ) 1000 мг/сут. Проведена терапия ритуксимабом (РТМ) с хорошей переносимостью, суммарная доза – 2000 мг.

В сентябре 2008 г. при очередной госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой выполнена повторная биопсия почки, выявлен очаговый мезанглопролиферативный гломерулонефрит III класса. Обнаружены анти-дсДНК 13,7 МЕ/мл, АНФ 1/320, антитела к цитоплазматическим антигенам RoSSA (анти-RoSSA) >200 Ед/мл и LaSSB (анти-LaSSB) >148 Ед/мл, в моче белок 0,06 г/л, мочевой осадок без патологий.

С 2008 по 2017 г. сохранялась медикаментозная ремиссия заболевания, продолжала принимать 6-МП по 8–6 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут, ММФ 500 мг/сут. В 2017 г. после отмены ММФ появилась боль в суставах. В ноябре 2019 г. – выпадение волос, полиартрит, периодически повышение температуры до субфебрильных цифр, бессонница, сухость во рту, одышка, в моче белок 0,5 г/л. Выявлены лейкопения до 2,99 • 10⁹/л, АНФ – 1/1280, анти-дсДНК – 185,8 МЕ/мл, снижение содержания фракций комплемента. Доза 6-МП увеличена до 12 мг/сут, по-

лучала также ММФ 1500 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут, РТМ 1000 мг с положительным эффектом и купированием клинических проявлений заболевания.

В течение 4 лет самочувствие удовлетворительное, снижала дозу 6-МП, в марте 2020 г. отменены ММФ и ГКХ. В марте 2021 г. на фоне обострения полиартрита и приема 6-МП 8 мг/сут проведена инфузия РТМ 1000 мг дважды. В дальнейшем чувствовала себя удовлетворительно, принимала 6-МП по 2 мг/сут. В августе 2023 г. полностью отменен 6-МП (постепенное снижение по 1/4 таблетки самостоятельно). С 04.11.2023 – повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст., начала прием лозартана 50 мг/сут, увеличила дозу 6-МП до 16 мг/сут. 13.11.2023 отметила появление небольших высыпаний на лице. 17.11.2023 г. остро возникли болезненные ощущения, локальный отек голеней, повышение температуры тела до 37,5 °С, геморрагические высыпания на нижней трети обеих голеней.

Госпитализирована в Городскую клиническую больницу № 24. Проведена ультразвуковая доплерография сосудов: данных, указывающих на тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, не получено. Выписана с рекомендацией госпитализации в ревматологический стационар. При обследовании: Hb – 118 г/л, тр. – 218 • 10⁹/л, л. – 4,46 • 10⁹/л, общий белок – 59 г/л; в анализах мочи белок – 1 г/л, эритроцитурия – 250 в п. з. За последние 3 мес отмечено снижение массы тела на 3 кг.

Госпитализирована в клинику НИИР им. В.А. Насоновой с обострением СКВ. При осмотре: рост – 164 см, масса тела – 56 кг, индекс массы тела – 20,82 кг/м², температура тела – 37,9 °С. Мелкоточечные геморрагические высыпания на нижних конечностях, мелкопятнистые светло-красные высыпания на коже лица и спины, яркий ладонный капиллярит, выраженный отек правой голени, стопы, пастозность левой голени, лимфаденопатия подмышечная, надключичная и подключичная, артрит мелких суставов кистей. АД – 160/100 мм рт. ст. В общем анализе крови Hb – 116 г/л, тр. – 206 • 10⁹/л, л. – 2,2 • 10⁹/л, СОЭ – 20 мм/ч, мочевины – 6 ммоль/л, креатинин – 80 мкмоль/л; в моче белок – 1 г/л, эритроциты – 25 в п. з., лейкоциты – 12 в п. з., цилиндры – 2 в п. з., суточная протеинурия – 0,6 г. СКФ – 74 мл/мин. D-димер – 993 мкг/л, АНФ Her2 – 1/2560, анти-дсДНК – 1016 МЕ/мл, С3 – 0,3 г/л, С4 – 0,03 г/л, анти-RoSSA – 100 Ед/мл, анти-LaSSB – 36,2 Ед/мл, антитела к Sm-антигену (анти-Sm) – 57,4 Ед/мл, антицентромерные антитела (АНЦА) – 25,4 Ед/мл, антитела к С1q – 17 МЕ/мл.

Диагноз: M32.1. СКВ высокой активности, обострение; SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) – 32, индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology) – 1; конституциональные нарушения (лихорадка, похудение, выпадение волос, лимфаденопатия), поражение суставов (полиартралгии), поражение почек (гематурия, цилиндрурия, пиурия), васкулит кожи (мелкоточечные геморрагические высыпания), гематологические нарушения (лейкопения), иммунологическая активность (анти-дсДНК, гипоккомплементемия), АНФ+. Синдром Шегрена хронического течения, поражение слюнных желез (ксеростомия II стадии, паренхиматозный сиалоденит), сухой конъюнктивит, гиполакримия 2-й степени, иммунологические нарушения (анти-RoSSA, анти-LaSSB).

Учитывая выраженные иммунологические нарушения (высокую позитивность по АНФ и анти-дсДНК), принято решение о проведении трех сеансов селективной плазмасорбции ДНК с применением колонки «НуклеоКор®» на фоне терапии 6-МП в дозе 16 мг/сут с интервалом в один день между процедурами. Процедуры

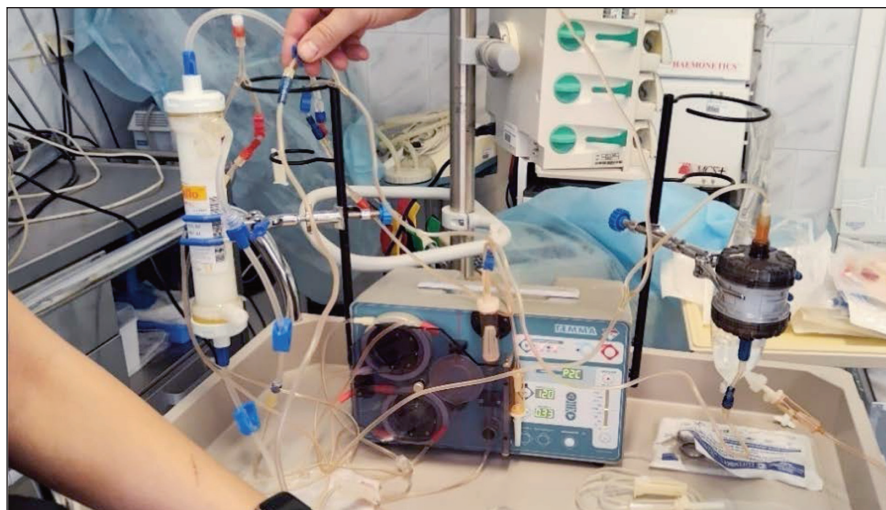


Рис. 1. Аппарат «Гемма ПФ» с плазмосепаратором (слева) и сорбционной колонкой «НуклеоКор®» перед началом процедуры

Fig. 1. “Gemma PF” device with a plasma separator (left) and a NucleoCapture Device before the start of the procedure

селективной плазмосорбции проводились на аппарате «Гемма ПФ» (рис. 1) с использованием плазмосепаратора Plasmaflo OP OP-5W-05W/08254 и сорбционной колонки «НуклеоКор®» (рис. 2). Длительность процедур составила 4 ч 50 мин, 4 ч 30 мин и 4 ч. За время процедур обработано 19 100, 19 661 и 19 515 мл крови, 4600, 4735 и 4700 мл плазмы соответственно. Оценивалась активность заболевания по индексу SLEDAI-2K до лечения и после третьей процедуры, собирали кровь для исследования, в биобанк помещены пробы для изучения ДНК-содержащих структур и маркеров нетоза. Во время и после процедур не зарегистрировано ни одной нежелательной реакции. При оценке общей активности СКВ на следующий день после третьей процедуры плазмосорбции выявлена значительная положительная динамика. Индекс SLEDAI-2K уменьшился с 32 (васкулит, цилиндрурия, гематурия, протеинурия, высыпания, низкий уровень комплемента, повышение содержания анти-дсДНК, лихорадка, лейкопения) до 12 баллов (гематурия, пиурия, низкий уровень комплемента, повышение содержания анти-дсДНК). В общем анализе крови Hb – 104 г/л, $tr.$ – $198 \cdot 10^9$ /л, $л.$ – $3,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/ч, мочевины – 5 ммоль/л, креатинин – 96 мкмоль/л; в моче белок – 0,25 г/л, эритроциты – 17 в п. з., лейкоциты – 10 в п. з., цилиндры – 0 в п. з., СКФ – 74 мл/мин. D-димер – 211 мкг/л, АНФ Her2 – 1/2560, анти-дсДНК – 779 МЕ/мл, С3 – 0,33 г/л, С4 – 0,06 г/л, анти-Ro.SSA – 100 Ед/мл, анти-La.SSB – 30,2 Ед/мл, анти-Sm – 40 Ед/мл, АНЦА – 8,6 Ед/мл, антитела к С1q – 12 МЕ/мл. На следующей день после третьей процедуры внутривенно капельно введено 500,0 мг 6-МП на 200,0 мл физиологического раствора, к терапии добавлен ГКХ 200 мг/сут, ММФ 1500 мг/сут, лозартан 100 мг/сут и аписабан 5 мг/сут.



Рис. 2. Сорбционная колонка «НуклеоКор®» после проведения процедуры

Fig. 2. NucleoCapture Device after the procedure

тозу и усилена способность к спонтанному высвобождению НВЛ [30]. Помимо повышенной способности к формированию НВЛ, у пациентов с СКВ отмечается нарушение процессов их деградации и элиминации, которое связано с активностью заболевания и уровнем аутоантител [31, 32]. Неспособность удалять аутоантигены, такие как ДНК, гистоны, белки гранул, присутствующие в НВЛ, ведет к продолжительной стимуляции иммунных клеток, образованию аутореактивных клеток, аутоантител и гиперкоагуляции. Сорбционная колонка «НуклеоКор®» обеспечивает принципиально новый подход к лечению тяжелых заболеваний путем воздействия на кон-

Обсуждение. За последние три десятилетия экстракорпоральная гемокоррекция широко использовалась для лечения пациентов с СКВ, не восприимчивых к традиционной терапии. В отличие от неселективных методов (плазмообмен), применение иммуносорбции позволяет эффективно удалять патогенные антитела и иммунные комплексы без изменения уровня полезных компонентов крови [24, 25]. В последние десятилетия использовались различные иммуносорбенты, содержащие специфические лиганды, такие как декстран-сульфат, фенилаланин, триптофан, протеин А и IgG, которые способны селективно удалять антитела [26, 27]. Однако их применение связано в первую очередь с удалением IgG и воздействием на гуморальный компонент развития аутоиммунных заболеваний. Разработка новых сорбентов, селективно элиминирующих потенциальные факторы патогенеза аутоиммунных заболеваний, может быть перспективным методом лечения ревматических заболеваний, особенно в комбинации с медикаментозной терапией.

Несколько недавно проведенных исследований были сосредоточены на оптимизации поддерживающего матрикса и разработке новых специфических лигандов для дальнейшего снижения затрат на лечение и повышения терапевтической эффективности и безопасности. Было установлено, что при СКВ возникает ряд структурных и функциональных нарушений нейтрофилов [28]. Для СКВ характерно увеличение субпопуляции нейтрофилов низкой плотности (low-density neutrophils, LDNs). Это незрелая патологическая группа нейтрофилов по сравнению с нейтрофилами нормальной плотности (high-density neutrophils, HDNs) более склонна к синтезу провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИФН типа I и фактора некроза опухоли α [29]. Кроме того, в отличие от HDNs, у LDNs снижена способность к фагоцитозу и усилена способность к спонтанному высвобождению НВЛ [30]. Помимо повышенной способности к формированию НВЛ, у пациентов с СКВ отмечается нарушение процессов их деградации и элиминации, которое связано с активностью заболевания и уровнем аутоантител [31, 32]. Неспособность удалять аутоантигены, такие как ДНК, гистоны, белки гранул, присутствующие в НВЛ, ведет к продолжительной стимуляции иммунных клеток, образованию аутореактивных клеток, аутоантител и гиперкоагуляции. Сорбционная колонка «НуклеоКор®» обеспечивает принципиально новый подход к лечению тяжелых заболеваний путем воздействия на кон-

центрацию НВЛ в организме пациента. В отличие от любых потенциальных фармакологических препаратов, способных воздействовать на концентрацию НВЛ, сорбционная колонка позволяет удалять НВЛ из кровотока, не оказывая влияния на содержание нейтрофилов и не ослабляя их защитные функции. Доклинические исследования колонок «НуклеоКор®» подтвердили, что с их помощью из кровотока удаляются не только НВЛ, но и циркулирующие геномная и митохондриальная ДНК, которые относятся к аутоантигенам, участвующим в развитии аутоиммунных реакций.

В настоящей работе для снижения активности СКВ использована колонка «НуклеоКор®». Результатом лечения стало не только значительное улучшение общего состояния пациентки (уже после первой процедуры нормализовался сон и АД, уменьшилась усталость/утомляемость), но и снижение общей активности заболевания с уменьшением индекса SLEDAI-2K с 32 до 12 баллов после третьей процедуры селективной плазмасорбции ДНК. Отмечены нормализация уровня лейкоцитов в периферической крови, уменьшение протеинурии, содержания эритроцитов в моче. Интересным

наблюдением было изменение иммунологических показателей: снизился уровень большинства аутоантител (анти-дсДНК, анти-Sm, АНЦА, антител к С1q, анти-LaSSB) и наметилась тенденция к повышению уровня С4-фракции комплемента. Неизменной оставалась концентрация анти-RoSSA и С3-фракции комплемента. Этот феномен, безусловно, требует дальнейшего изучения. Нежелательных реакций при проведении процедур селективной плазмасорбции не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, результаты первого в Российской Федерации использования колонок «НуклеоКор®» в терапии высокоактивной СКВ можно считать успешными. Дальнейший мониторинг позволит установить длительность как клинического, так и лабораторного эффекта. Безусловно, перспективными направлениями будущих исследований являются изучение вклада ДНК-содержащих структур и НВЛ в развитие СКВ, а также разработка протоколов применения селективной плазмасорбции ДНК и схем синхронной терапии с различными ГИБП (РТМ, белимумабом и анифролумабом), уже одобренными для лечения СКВ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi:10.1038/nrdp.2016.39.
2. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ и др. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, et al. The role of netosis in the pathogenesis of immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(5):513-530. (In Russ.)].
3. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020 Jun;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6. Epub 2020 May 4.
4. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug; 82(8):999-1014. doi: 10.1136/ard-2022-223741. Epub 2023 Feb 15.
5. 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. Immuno-inflammatory rheumatic diseases associated with interferon type I: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):452-461. (In Russ.)].
6. Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct;18(10):575-590. doi: 10.1038/s41584-022-00826-z. Epub 2022 Sep 12.
7. Ma S, Jiang W, Zhang X, Liu W. Insights into the pathogenic role of neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 Mar 1;35(2):82-88. doi: 10.1097/BOR.0000000000000912. Epub 2022 Oct 14.
8. Bancheau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):551-65. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008. Epub 2016 Mar 31.
9. Gestermann N, Di Domizio J, Lande R, et al. Netting neutrophils activate autoreactive B cells in lupus. *J Immunol*. 2018 May 15; 200(10):3364-3371. doi: 10.4049/jimmunol.1700778. Epub 2018 Apr 9.
10. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS One*. 2019 Jul 8;14(7):e0218946. doi: 10.1371/journal.pone.0218946. eCollection 2019.
11. Apel F, Andreeva L, Knackstedt LS, et al. The cytosolic DNA sensor cGAS recognizes neutrophil extracellular traps. *Sci Signal*. 2021 Mar 9;14(673):eaax7942. doi: 10.1126/scisignal.aax7942.
12. Tumurkhuu G, Chen S, Montano EN, et al. Oxidative DNA damage accelerates skin inflammation in pristane-induced lupus model. *Front Immunol*. 2020 Sep 24;11:554725. doi: 10.3389/fimmu.2020.554725. eCollection 2020.
13. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing. *Immunity*. 2013 Sep 19;39(3):482-95. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.004. Epub 2013 Aug 29.
14. Chauhan SK, Rai R, Singh VV, et al. Differential clearance mechanisms, neutrophil extracellular trap degradation and phagocytosis, are operative in systemic lupus erythematosus patients with distinct autoantibody specificities. *Immunol Lett*. 2015 Dec;168(2): 254-9. doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.016. Epub 2015 Oct 3.
15. Gupta AK, Giaglis S, Hasler P, Hahn S. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A. *PLoS One*. 2014 May 12;9(5):e97088. doi: 10.1371/journal.pone.0097088. eCollection 2014.
16. Lachmann PJ. The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone. *Clin Exp Immunol*. 1996 Nov;106(2):243-52. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-839.x.
17. Macanovic M, Sinicropi D, Shak S, et al. Recombinant human Dnase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 1999;8(1): 68-76. doi: 10.1191/096120399678847380.
18. Ngo ATP, Gollomp K. Building a better NET: Neutrophil extracellular trap targeted therapeutics in the treatment of infectious and inflammatory disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6:e12808. doi: 10.1002/rth2.12808
19. Huang J, Hong W, Wan M, Zheng L. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm (2020)*. 2022 Aug 19;3(3):e162. doi: 10.1002/mco2.162. eCollection 2022 Sep.
20. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb; 77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555. Epub 2017 Aug 1.
21. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые

- мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-419.
- [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):409-419. (In Russ.)].
22. Aswani A, Abramovsky S, Afanasieva M, et al. Safety and Performance of the Nucleo-Capture Column for Selective cfDNA/NETs Apheresis in Patients with Sepsis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04749238). *Abstract Booklet*. ISFA – E-ISFA; 2023. P. 67.
23. Абрамовский СВ, Иванова ГГ, Булдаков МЮ. Селективное удаление внеклеточной ДНК у больных с риском развития острого почечного повреждения. Клиническое исследование. XIX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2021). Сборник тезисов – электронное издание. Санкт-Петербург: Человек и его здоровье; 2021. С. 6-7. [Abramovskii SV, Ivanova GG, Buldakov MYu. Selective extracellular DNA removal in patients at risk of acute renal injury. A clinical trial. XIX S"ezd Federatsii anesteziologov i reanimatologov Rossii (FARR-2021). *Sbornik tezisov – elektronnoe izdanie* [XIX Congress of the Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists of Russia (FARR-2021). Collection of abstracts – electronic edition]. Sankt-Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2021. P. 6-7].
24. Wang Y, Xiao S, Xia Y, Wang H. The Therapeutic Strategies for SLE by Targeting Anti-dsDNA Antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Oct;63(2):152-165. doi: 10.1007/s12016-021-08898-7. Epub 2021 Sep 20.
25. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1979 Oct 20;2(8147):824-7. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92177-9.
26. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan; 15(1):38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010. Epub 2015 Aug 28.
27. Stummvoll GH. Immunoadsorption (IAS) for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):115-9. doi: 10.1177/0961203310389487.
28. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Sep;27(5):448-53. doi: 10.1097/BOR.000000000000197
29. Tay SH, Celhar T, Fairhurst AM. LowDensity Neutrophils in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Oct; 72(10):1587-95. doi: 10.1002/art.41395. Epub 2020 Aug 26.
30. Rahman S, Sagar D, Hanna RN, et al. Low-density granulocytes activate T cells and demonstrate a non-suppressive role in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):957-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214620. Epub 2019 Apr 30.
31. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 9; 3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
32. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013 Aug 14;15(4):R84. doi: 10.1186/ar4264.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2024/01.03.2024/05.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено при поддержке ООО НПФ «ПОКАРД».

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 study was conducted with the support of “POKARD” Research and Production Company LLC.

The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

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

Покровский Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-5105-0313>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

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

Абдуллин Е.Т. <https://orcid.org/0009-0006-8106-8091>

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

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

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