

Быстрое достижение низкой активности заболевания на фоне применения ингибитора интерферона типа I у пациента с торпидным течением системной красной волчанки (описание клинического случая)

Баранов А.А.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Никишина Н.Ю.², Малыгина Е.А.³,
Абиссова Т.О.³, Пименова Ж.Ю.³, Решетняк Т.М.^{2,4}, Макаров С.А.²,
Лапкина Н.А.², Лила А.М.^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль;

⁴кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 150000, Ярославль, ул. Яковлевская, 7; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В статье представлен опыт применения ингибитора интерферона типа I анифролумаба (АФМ) у пациента с торпидным течением системной красной волчанки. Обоснованием для назначения АФМ была необходимость быстрого достижения низкой активности заболевания в связи с планируемым эндопротезированием тазобедренных суставов. Данные динамического наблюдения в течение 6 мес терапии подтвердили, что АФМ позволяет быстро достигать низкой активности болезни без увеличения дозы глюкокортикоидов, значительно улучшать качество жизни пациентов и даже подготовить их к крупным хирургическим вмешательствам без обострения основного процесса.

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

Контакты: Андрей Анатольевич Баранов; bara_aa@mail.ru

Для ссылки: Баранов АА, Асеева ЕА, Соловьев СК, Никишина НЮ, Малыгина ЕА, Абиссова ТО, Пименова ЖЮ, Решетняк ТМ, Макаров СА, Лапкина НА, Лила АМ. Быстрое достижение низкой активности заболевания на фоне применения ингибитора интерферона типа I у пациента с торпидным течением системной красной волчанки (описание клинического случая). Современная ревматология. 2024;18(3):71–77 DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-71-77

Rapid achievement of low disease activity during the use of a type I interferon inhibitor in a patient with torpid systemic lupus erythematosus (case report)

Baranov A.A.¹, Aseeva E.A.², Soloviev S.K.², Nikishina N.Yu.², Malygina E.A.³, Abissova T.O.³,
Pimenova Z.Yu.³, Reshetnyak T.M.^{2,4}, Makarov S.A.², Lapkina N.A.², Lila A.M.^{2,4}

¹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; ⁴Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹5, Revolutsionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³7, Yakovlevskaya Street, Yaroslavl 150062, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

This article describes the experience of using the type I interferon inhibitor anifrolumab (AFM) in a patient with a torpid course of systemic lupus erythematosus. The reason for prescribing AFM was the need for a quick achievement of low disease activity due to a planned hip replacement. Dynamic observational data over a six-month period confirmed that AFM enables a rapid achievement of low disease activity without increasing the dose of glucocorticoids, significantly improve the patient's quality of life and even prepare them for major surgery without exacerbating the underlying process.

Keywords: systemic lupus erythematosus; interferon receptors; interferon α ; anifrolumab.

Contact: Andrey Anatolyevich Baranov; bara_aa@mail.ru

For reference: Baranov AA, Aseeva EA, Soloviev SK, Nikishina NYu, Malygina EA, Abissova TO, Pimenova ZYu, Reshetnyak TM, Makarov SA, Lapkina NA, Lila AM. Rapid achievement of low disease activity during the use of a type I interferon inhibitor in a patient with torpid systemic lupus erythematosus (case report). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):71–77 DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-71-77

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Среди многообразия патогенетических механизмов СКВ, включающих активацию врожденного и приобретенного иммунитета, центральное место занимают нарушения регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I [2, 3]. Результаты фундаментальных и клинических исследований послужили основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных антител, блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [4, 5].

Одним из таких препаратов является анифролумаб (АФМ), который представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 κ , связывающееся с высокой афинностью и специфичностью с клеточным рецептором для ИФН α — IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) [6, 7]. Механизм действия АФМ реализуется через подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов и провоспалительных цитокинов, блокаду созревания моноцитов в миелоидные дендритные клетки, дифференцировки плазматоидных дендритных клеток и В-клеток, нормализацию концентрации В-клеточных цитокинов (B cell activating factor belonging to the TNF family, BAFF) [4, 5].

В Российской Федерации препарат зарегистрирован 27 февраля 2023 г. и показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ с наличием аутоантител при недостаточном ответе на стандартную терапию. АФМ был предоставлен ряду ревматологических центров России в Москве, Санкт-Петербурге, Оренбурге, Новосибирске, Саратове, Волгограде и Ростове-на Дону по программе раннего доступа. В рамках данной программы лечение получили 48 пациентов с СКВ, практически половина из которых (n=21) наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

АФМ был получен ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также по программе раннего доступа. «Исследовательская программа по изучению эффективности и безопасности препарата АФМ у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ» была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол заседания №17 от 08.09.2022).

Критериями включения в исследование были подписанное информированное согласие и возраст старше 18 лет, а критериями не включения — активный волчаночный нефрит и поражение нервной системы (поскольку по этим показаниям АФМ не зарегистрирован).

У всех пациентов оценивались активность заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000) [8], степень выраженности изменений кожи и слизистых оболочек по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) [9, 10], необратимые повреждения органов по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index) [11], качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), а также сопутствующая терапия. До включения в исследование и в процессе наблюдения проводились стандартные лабораторные анализы,

в том числе общий анализ крови и мочи, определение иммунологических маркеров СКВ: антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках Hep2, компонентов комплемента C3 и C4, IgM- и IgG-антител к кардиолипину, IgM- и IgG-антител к β_2 -гликопротеину 1.

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 [8]. CLASI от 0 до 9 расценивался как легкое, от 10 до 20 — умеренное и от 21 до 70 — тяжелое поражение кожи [10]. ИП имел следующие градации: 0 — отсутствие повреждений, 1 — низкий, от 2 до 4 — умеренный, >4 — высокий. Для изучения КЖСЗ использовался опросник LupusQoL (Lupus Quality of Life), который больные заполняли самостоятельно. Он содержит 34 вопроса, объединенных в 8 шкал: физическое здоровье; эмоциональное здоровье; образ тела (восприятие собственного тела и то, как, по мнению пациента, оценивают его окружающие); боль; планирование; усталость, интимные отношения; зависимость от окружающих. [12]. Наихудшее КЖСЗ по LupusQoL соответствует 0, наилучшее — 100.

Представляем клиническое наблюдение торпидного течения СКВ с рецидивированием кожных и суставных изменений, высокой иммунологической активностью, наличием нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) и невозможностью увеличения их дозы для купирования активности болезни (большая кумулятивная доза за период болезни, асептический некроз головок бедренных костей, требующий эндопротезирования тазобедренных суставов, ТБС). Пациент длительно находился на лечении в Ярославской областной клинической больнице (ЯОКБ), откуда был направлен в НИИР им. В.А. Насоновой для инициации терапии АФМ.

Пациент подписал информированное согласие на участие в программе раннего доступа по получению препарата АФМ, публикацию своих фотографий и данных истории болезни.

Клиническое наблюдение

Пациент Д., 1998 года рождения, имеет среднее образование, работает сборщиком мебели, не женат. Болен с февраля 2015 г. (проживал в Павлодаре, Казахстан), когда стал отмечать появление без видимой причины эритемы в виде «бабочки» на лице, эритематозные высыпания в зоне декольте, боль в мелких суставах кистей, повышение температуры до 39 °С. При обследовании по месту жительства в клиническом анализе крови выявлены лейкопения (2,6 · 10⁹/л) и увеличение СОЭ (50,0 мм/ч), впервые обнаружены анти-дсДНК >25 МЕ/мл (референсные значения — <25 МЕ/мл). Диагностирована СКВ. Назначены метилпреднизолон (МП) 48 мг/сут, гидроксихлорохин (ГКХ) 400 мг/сут. Ежемесячно в течение 7 мес выполнялось внутривенное (в/в) введение эндоксана 1000 мг и 6 МП 1000 мг. Была достигнута низкая активность заболевания. В течение 2015–2016 гг. по рекомендации врачей доза МП была снижена до 8 мг/сут.

В 2017 г. семья переехала на постоянное место жительства в Углич Ярославской области. С января 2018 г. наблюдалось выраженное обострение СКВ в виде повышения температуры, генерализованных эритематозных высыпаний на коже лица и туловища, полиартрита. В ЦРБ Углича при обследовании выявлены анемия (Hb — 99,0 г/л), лейкопения (2,29 · 10⁹/л), тромбоцитопения (2,29 · 10⁹/л), увеличение СОЭ (40,0 мм/ч). В общем анализе мочи впервые отмечены изменения в виде лейкоцитурии (9 в поле зрения, п/з), эритроцитурии (до 5 в п/з), цилиндрурии (гиалиновые

цилиндры — 3 в п/з). Проведены в/в инфузии преднизолона по 90 мг ежедневно в течение 5 дней, увеличена доза МП до 8 мг/сут, назначены омега-3, реополиглобин, витамин В₆.

С 6 по 30.03.2018 больной находился в ревматологическом отделении ЯОКБ. При обследовании подтверждено наличие мочевого синдрома — протеинурия (0,45 г/л), гематурия (40—50—60 эритроцитов в п/з), белок суточной мочи — 2,428 г/сут. Проба Нечипоренко от 14.03: реакция — кислая, лейкоциты — 28 500/мл, эритроциты — 38 500/мл. Мочевина — 10,82 ммоль/л, креатинин — 120,0 мкмоль/л. Доза ГК увеличена до 50 мг/сут в пересчете на преднизолон.

В апреле 2018 г. госпитализирован в нефрологическое отделение ЯОКБ, где была выполнена нефробиопсия и получено заключение: «Волчаночный нефрит, класс IV-G(A/C), диффузный пролиферативный эндо- и экстракапиллярный нефрит (выраженная мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность); диффузный сегментарный эндокапиллярный кариорексис и гломерулярный фибриноидный некроз; сегментарные и циркулярные полулуния (60%), клеточные и фиброзно-клеточные (в соотношении 5:1); полный (3%) и сегментарный (10%) гломерулосклероз; незначительное тубулоинтерстициальное воспаление, мультифокальное острое повреждение эпителия канальцев без тубулоинтерстициального фиброза и артериолосклероза. Высокая степень активности (24 из максимально возможных 24 баллов), незначительная степень хронизации (2 из максимально возможных 12 баллов). Волчаночная васкулопатия, иммунокомплексная, неосложненная, с поражением артериол и артерий мелкого и среднего калибра».

20.04.2018 начата индукционная терапия волчаночного нефрита по классической схеме: ежемесячное (на протяжении 6 мес) в/в введение 1000 мг циклофосфамида (ЦФ). С апреля по сентябрь 2018 г. больной получил суммарно 6 г ЦФ, переведен на в/в введения каждые 3 мес. В декабре 2018 г. был купирован нефротический синдром, при этом сохранялся минимальный мочевого синдром, который на фоне терапии ЦФ был купирован к марту 2019 г., функция почек нормальная. К июню 2019 г. суммарно было введено 9 г ЦФ и достигнута ремиссия нефрита. Амбулаторно наблюдался у нефролога и ревматолога, получал 8 мг/сут МП и 400 мг/сут ГКХ.

Однако возникали ежегодные обострения СКВ с поражением кожи и суставов и высокой иммунологической активностью: в 2020 г. анти-дсДНК — 154,6 МЕ/мл при референсном значении — 0—25 МЕ/мл. Тогда же во время обострения при эхокардиографии выявлены признаки перикардита. Поддерживающая доза ГК — от 8 до 48 мг/сут, ГКХ — 200—400 мг/сут, при обострениях проводилась пульс-терапия 6-МП и эндоксаном 1000 мг, выполнено 3 сеанса плазмафереза. В 2021 г. регистрировались лейкопения (2,9·10⁹/л) и высокая концентрация анти-дсДНК (121 МЕ/мл, референсный интервал — 0—25 МЕ/мл).

С 2022 г. стали беспокоить боль и ограничение движений в ТБС, «утиная» походка. При обследовании выявлен двусторонний асептический некроз головок бедренных костей, рекомендовано хирургическое лечение. За время болезни в общей сложности получил 21 курс пульс-терапии 6-МП с ЦФ.

Очередное обострение с весны 2023 г.: пятнисто-папулезные высыпания на лице (в зоне «бабочки»), шее, верхней части груди, верхних конечностях, гнездная алопеция, яркий ладонный капиллярит, полиартрит мелких суставов кистей, высокая иммунологическая активность: анти-дсДНК — >100 МЕ/мл (референсный интервал — 0—25 МЕ/мл), титр АНФ в реакции непрямой иммунофлюоресценции — 1/10240 (референсный интервал —

<1/80). Продолжал принимать МП 4 мг/сут и ГКХ 200 мг/сут. Отмечал резкое усиление боли и ограничение движений в обоих ТБС. Учитывая торпидное течение заболевания (рецидивирующее поражение кожи, постоянно высокая лабораторная и иммунологическая активность), наличие НЯ на фоне терапии ГК (двусторонний асептический некроз головок бедренных костей), выраженной боли и ограничения объема движений в ТБС, существенно ухудшивших качество жизни, а также невозможность достижения низкой активности заболевания при увеличении дозы ГК и необходимость эндопротезирования ТБС, пациент был направлен на госпитализацию в НИИР им В.А. Насоновой для инициации терапии АФМ.

Диагноз при поступлении: СКВ, подострое течение, высокая активность (SLEDAI-2K=13), с вовлечением кожи (острая кожная красная волчанка, поражение кожи лица в зоне «бабочки», пятнисто-папулезные эритематозные высыпания, индекс CLASIA = 23, CLASI D = 1), сосудов (околоногтевой капиллярит, синдром Рейно), суставов (полиартрит мелких суставов кистей), гематологические (лейкопения, лимфопения), иммунологические (анти-дсДНК, волчаночный антикоагулянт, гипокомплементемия по C3 и C4, высокий уровень АНФ) нарушения. В анамнезе — серозит (перикардит), спленомегалия, люпус-нефрит (класс IV по данным нефробиопсии от апреля 2018 г.). ИП SLICC/ACR — 2 (асептический некроз головок бедренных костей). Осложнения: двусторонний асептический некроз головок бедренных костей, функциональный класс 3.

Заключение дерматолога — поражение кожи лица в зоне «бабочки», пятнисто-папулезные эритематозные высыпания, ладонный капиллярит. Синдром Рейно. Полиартрит мелких суставов кистей, ограничение движений в ТБС, передвигается сильно прихрамывая. При обследовании: лейкоциты — 2,3·10⁹/л, лимфоциты — 0,64·10⁹/л, протеинурия — 0,015 г/л, осадка нет, скорость клубочковой фильтрации — 125 мл/мин, АНФ — 1/5120, анти-дсДНК — 800 МЕ/мл (референсное значение — 0—100 МЕ/мл), C3 — 0,7 г/л (норма — 0,9—1,8 г/л), C4 — 0,09 г/л (норма — 0,1—0,4 г/л), прямая реакция Кумбса — 1+, других иммунологических нарушений не выявлено. Индекс активности SLEDAI-2K — 13 баллов (высыпания — 2, алопеция — 2, артрит — 4, низкий уровень комплемента — 2, повышенный уровень анти-дсДНК — 2, лейкопения — 1), индекс активности и тяжести красной кожной волчанки CLASIA = 23, ИП SLICC — 2 (асептический некроз головок бедренных костей). К проводимой терапии (МП 4 мг и ГКХ 200 мг) добавлен микофенолат мофетил (ММФ) 1000 мг/сут.

Иницировано введение АФМ по рекомендованной схеме (300 мг в/в капельно ежемесячно). Во время первой и последующих инфузий АФМ НЯ не зафиксировано. Уже в течение первой недели после начала терапии отмечалось значительное уменьшение кожных высыпаний, регресс которых продолжился и в дальнейшем (1 мес). Со слов больного, в первые 3 сут кожа приобрела здоровый цвет, появилась легкость в теле, постепенно стала уходить боль в суставах; после второго введения препарата (через 1 мес) результат «окончательно закрепился». Через 3 мес активные кожные проявления СКВ отсутствовали (рис. 1). Положительная динамика сохранялась через 6 и 9 мес после начала лечения (см. рис. 1, рис. 2). К 3-му месяцу терапии SLEDAI-2K снизился с 13 до 7 баллов (сохранялись алопеция, гипокомплементемия, анти-дсДНК), а к 6-му — до 4 баллов (иммунологические нарушения — гипокомплементемия и анти-дсДНК) с полным купированием клинических проявлений СКВ. Через 3 и 6 мес после назначения АФМ отмечена нормализация



Рис. 1. Динамика кожных проявлений СКВ на фоне терапии АФМ: а — до начала терапии; б — через 1 нед; в — через 3 мес; г — через 9 мес

Fig. 1. Dynamics of skin manifestations of SLE during AFM therapy: a — before the start of therapy; b — after 1 week; c — after 3 months; d — after 9 months



Рис. 2. Динамика капиллярита и полиартрита на фоне терапии АФМ: а — до начала терапии; б — через 3 мес; в — через 9 мес

Fig. 2. Dynamics of capillaritis and polyarthritis during AFM therapy: a — before the start of therapy; b — after 3 months; c — after 9 months

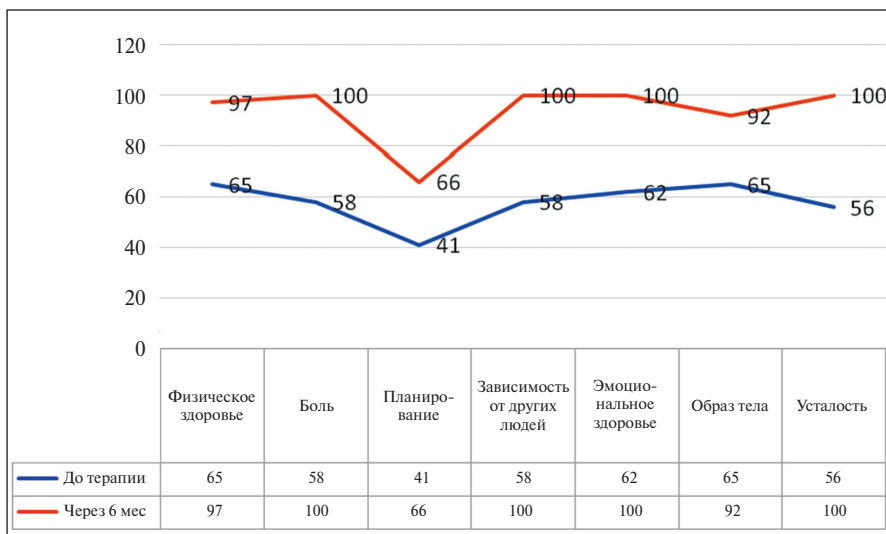


Рис. 3. Улучшение КЖСЗ на фоне терапии АФМ по данным опросника Lupus QoL

Fig. 3. Improvement of health related QoL during AFM therapy according to the Lupus-QoL questionnaire

числа лейкоцитов (с $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и $4,8 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно), а также лимфоцитов (с $0,64 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,83 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,18 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно). В эти же сроки выявлена положительная динамика иммунологических показателей: снижение титра АНФ с 1:5120 до 1:2560, уровня анти-дсДНК с 800 МЕ/мл до 300 и 468 МЕ/мл соответственно).

При оценке КЖСЗ по Lupus QoL через 6 мес после начала терапии наблюдались его нормализация по шкалам «Боль», «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье» и «Усталость», а также улучшение по шкалам «Физическое здоровье», «Планирование» и «Образ тела» (рис. 3).

Таким образом, к 6-му месяцу лечения достигнута низкая активность СКВ (SLEDAI-2K — 4 балла) на фоне стабильной терапии МП 4 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут, ММФ 1000 мг/сут и АФМ 300 мг в/в капельно, прослеживалась значительная положительная динамика КЖСЗ. В связи с этим принято решение о проведении хирургического лечения.

16.10.2023 больной поступил в травматолого-ортопедическое отделение НИИР им В.А.Насоновой. Локальный статус: функция ходьбы нарушена, хромота на левую ногу. Отмечается незначительная гипотрофия мышц левого бедра. Объем движений ограничен: сгибание — 100° , разгибание полное, отведение — 10° , приведение — 10° , ротация наружная — 20° , внутренняя — 5° . Трофических и нейроциркуляторных расстройств не выявлено. Рентгенография таза: крестцово-подвздошные суставы с обеих сторон с достаточно ровными четкими контурами, ширина их равномерна; суставные щели видны на всем протяжении; остеосклероз в субхондральных отделах не выявлен; вертлужная впадина слева диспластичная, неглубокая, покрытие 2/3 головки бедренной кости (рис. 4, а); неравномерное сужение суставных щелей ТБС с наличием выраженного остеосклероза головок бедренных костей, их тотальной кистовидной перестройкой; головки бедренных костей деформированы, уплощены и уменьшены в объеме. На период операции и реабилитации ММФ и АФМ отменены.

17.10.2023 выполнено тотальное эндопротезирование левого ТБС (имплант Zimmer). Послеоперационная рентгенография левого ТБС от 18.10.2023 (рис 4, б): мягкие ткани не изменены, небольшие включения воздуха в наружных отделах; состояние после тотального эндопротезирования левого ТБС; чашка эндопротеза расположена в вертлужной впадине типично; бедренный компонент эндопротеза расположен центрально в костномозговом канале бедренной кости; соотношение компонентов эндопротеза правильное;

реакции окружающей костной ткани не определяется. Послеоперационный период без осложнений. 24.10.2023 больной выписан для амбулаторного лечения. Возобновлена терапия ММФ 500 мг/сут, продолжал получать МП 2 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут.

При повторном обращении для динамического наблюдения 19.12.2023 в НИИР им В.А. Насоновой установлено: 3 мес не получает АФМ, последняя инфузия препарата выполнена в сентябре 2023 г., терапия АФМ продолжалась 6 мес. В середине декабря 2023 г. на фоне резкого снижения температуры окружающей среды появились капиллярит и высыпания в области кистей, стала нарастать иммунологическая активность

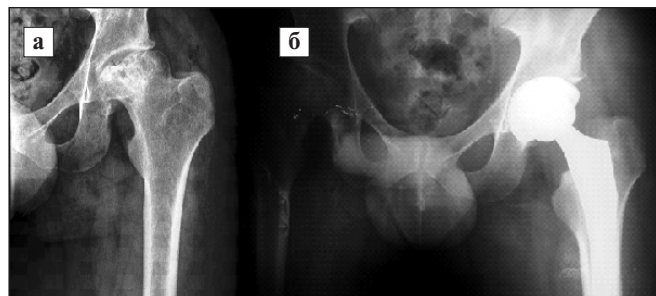


Рис. 4. Рентгенография левого ТБС до (а) и после (б) тотального эндопротезирования

Fig. 4. X-ray images of the left hip joint before (a) and after (b) total hip arthroplasty

болезни: анти-дсДНК — 800 МЕ/мл (референсный интервал — 0—100 МЕ/мл). Рекомендовано увеличение дозы МП до 4 мг/сут, ГКХ до 200 мг/сут, возобновление терапии АФМ. Больной повторно осмотрен 23.01.2024 на кафедре поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» и в ЯОКБ. Выявлены умеренный капиллярит и высыпания в области кистей, единичные элементы на лице. Больной отметил значительное улучшение самочувствия и работоспособности: «...могу садиться на корточки, ускорять шаг, повысилась гибкость тела, улучшился сон».

Планируется продолжить введение АФМ и выполнить эндопротезирование правого ТБС в НИИР им. В.А. Насоновой.

Обсуждение. В последнее время в клиническую практику активно внедряются современные препараты и методы ведения больных СКВ (в частности, стратегия «Лечение до достижения цели», Treat-to-target) [13]. Несмотря на это, по данным И.З. Гайдуковой и соавт. [14], в когортах больных СКВ, диагностированной с 2000 по 2009 г. и с 2010 по 2019 г., число пациентов, не достигших низкой активности болезни или ремиссии, остается практически неизменным — 44,4 и 47,1% соответственно. При этом 76% больных постоянно принимают ГК в дозах, превышающих 7,5 мг преднизолона в сутки. Сохраняется также высокая частота коморбидных заболеваний, поражения жизненно важных органов и систем вследствие постоянной активности воспалительного процесса и проведения иммуносупрессивной терапии, особенно ГК. Таким образом, необходим поиск новых подходов к лечению СКВ, способных обеспечить достижение и сохранение ремиссии или минимальной активности болезни при низких дозах ГК или без них.

28.04.2021 в онлайн-формате состоялось заседание Совета экспертов в области ревматических заболеваний, на котором обсуждалось применение АФМ в качестве перспективного метода лечения СКВ. Эксперты пришли к заключению, что наилучшие результаты при назначении препарата могут быть достигнуты у пациентов без тяжелого поражения почек и центральной нервной системы, с рецидивирующим течением, поражением суставов и кожи, высокой иммунологической активностью и невозможностью снижения дозы ГК [15].

В нашей стране описаны отдельные клинические случаи успешного применения АФМ в рамках программы раннего доступа препарата у больных СКВ, резистентной к традиционным схемам лечения, включая несколько линий цитостатических препаратов и генно-инженерных биологических

препаратов (ГИБП) [16, 17]. Отмечены высокая эффективность и безопасность АФМ в лечении СКВ с активным поражением кожи, слизистых оболочек и суставов. АФМ обеспечивает быстрое улучшение в виде регресса кожных и суставных проявлений с нормализацией иммунологических показателей, что позволяет снизить дозу ГК, а в перспективе отменить их и достичь клинико-лабораторной ремиссии.

Т.М. Решетняк и соавт. [18] представили данные 12-месячного наблюдения 21 пациента с СКВ, получавшего АФМ. По мнению авторов, показаниями для назначения препарата являются активная по SLEDAI-2K и/или CLASI СКВ с преимущественным поражением кожи, ее придатков и развитием полиартрита с иммунологическими нарушениями, непереносимость/неэффективность предшествующей стандартной терапии и лечения ГИБП (ритуксимаб, белимумаб, двойная анти-В-клеточная терапия), а также невозможность достижения низких поддерживающих доз пероральных ГК.

В настоящей публикации описан больной, который родился и проживал в Казахстане, а затем переехал на постоянное место жительства в Углич Ярославской области. При этом пациент не является этническим казахом или уроженцем Ярославской области, у которых, по данным проведенного ранее исследования, наблюдаются высокие показатели распространенности и заболеваемости СКВ [19]. Пациенту был назначен АФМ. Ранее он получил 21 курс пульс-терапии 6-МП с ЦФ по поводу волчаночного нефрита с положительным эффектом, но на фоне терапии ГК развился двусторонний асептический некроз головок бедренных костей. Как и в ранее описанных клинических наблюдениях, у больного было торпидное течение заболевания в виде рецидивирования кожных и суставных изменений, высокой иммунологической активности. После введения АФМ отмечался быстрый (уже через 1 нед) регресс кожных высыпаний. Этот эффект сохранялся на протяжении 9 мес, в том числе 3 мес после прекращения инфузий препарата. Через 3 мес после начала терапии АФМ зафиксировано значительное снижение индекса общей активности заболевания, а к 6-му месяцу — полное купирование клинических проявлений СКВ. При этом отмечались нормализация ряда лабораторных показателей, снижение титра АНФ и концентрации анти-дсДНК.

Значительная положительная динамика иммуновоспалительного процесса на фоне применения АФМ и уменьшение дозы ГК позволили через 6 мес после назначения препарата провести успешное тотальное эндопротезирование левого ТБС, что отличает данное наблюдение от других клинических примеров. Ранее Я.А. Лейнеман и соавт. [16] указали на увеличение частоты инфекционных осложнений на фоне терапии АФМ, в том числе связанных с вирусом герпеса. Однако в нашем случае присоединения инфекции даже в наиболее опасном раннем послеоперационном периоде не отмечено, при этом низкая активность СКВ сохранялась в течение 4 мес с момента последнего введения АФМ и после выполнения эндопротезирования ТБС.

Заключение. Таким образом, АФМ является первым препаратом, направленным на ингибирование ИФН типа I, эффективным при торпидном течении кожных и суставных проявлений, высоких лабораторных показателей активности СКВ. АФМ позволяет быстро достичь низкой активности болезни без увеличения дозы ГК, значительно улучшить качество жизни пациентов и даже подготовить их к крупным операциям без обострения основного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:339-352. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032611. Epub 2022 Jul 8.
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)].
- Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: interferon and beyond. *Annu Rev Immunol.* 2023 Apr 26;41:533-560. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-042422. Epub 2023 Feb 28.
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2021;59(5):537-546 (In Russ.)].
- Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN 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.
- Peng L, Oganasyan 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.
- 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.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
- 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.
- 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.
- 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.
- McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15;57(6):972-9. doi: 10.1002/art.22881.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun; 78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
- Гайдукова ИЗ, Мазуров ВИ, Инамова ОВ и др. Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия? Русский медицинский журнал. 2021;(7):13-6. [Gaidukova IZ, Mazurov VI, Inamova OV, et al. Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades? *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2021;(7):13-6. (In Russ.)].
- Лиля АМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Резолюция Совета экспертов «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой». Современная ревматология. 2021;15(4):126-128. [Lila AM, Soloviev SK, Popkova TV. Resolution of the Expert Council «The role of type I interferon inhibitor in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):126-128. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-126-128
- Лейнеман ЯА, Бессалова АЮ, Алиев ДБ и др. Опыт применения ингибитора интерферона I типа при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2022;16(4):69-73. [Leineman YaA, Bessalova AYU, Aliev DB, et al. Experience with type I interferon inhibitor in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):69-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73
- Лейнеман ЯА, Самигуллина РР, Шостак МС, Мазуров ВИ. Опыт применения ингибитора интерферона I типа по программе раннего доступа для лечения резистентных форм системной красной волчанки. Современная ревматология. 2023;17(2):72-76. [Leineman IA, Samigullina RR, Shostak MS, Mazurov VI. Treatment of resistant forms of systemic lupus erythematosus with a type I interferon inhibitor in the early access program. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):72-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-72-76
- 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
- Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus.* 2014 Feb; 23(2):213-9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.03.2024/22.04.2024/27.04.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа подготовлена в рамках фундаментального исследования №122040400024-7.

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 basic research topic №122040400024-7.

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.

Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

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

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

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

Малыгина Е.А. <https://orcid.org/0009-0000-9406-300X>

Абиссова Т.О. <https://orcid.org/0009-0000-4200-9327>

Пименова Ж.Ю. <https://orcid.org/0009-0000-7539-2051>

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

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Лапкина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

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