

# Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба

Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>, Асеева Е.А.<sup>1</sup>, Шумилова А.А.<sup>1</sup>, Никишина Н.Ю.<sup>1</sup>, Шкиреева С.Ю.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

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

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

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

В последние годы новым подходом к фармакотерапии системной красной волчанки (СКВ) стало применение моноклональных антител, блокирующих активность интерферона (ИФН) типа I или его рецепторов.

**Цель** исследования – охарактеризовать пациентов с СКВ, получавших ингибитор рецепторов ИФН типа I анифролумаб (АФМ, Сафнело®).

**Материал и методы.** В проспективное 12-месячное исследование включен 21 пациент с СКВ, соответствовавший критериям SLICC 2012 г. У всех пациентов исследовали стандартные лабораторные и иммунологические маркеры СКВ. Для определения активности СКВ использовался индекс SLEDAI-2K, степени выраженности кожного-слизистого синдрома – индекс CLASI. Оценку повреждения органов проводили с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR. Для изучения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), применяли опросники LyrusQoL и FACIT-Fatigue.

**Результаты и обсуждение.** В исследовании преобладали женщины, соотношение женщины/мужчины – 17 (81%)/4 (19%), медиана возраста – 31 [27; 46] год, длительности заболевания – 9 [6,0; 11,0] лет. У большинства пациентов (86%) отмечалась средняя или высокая степень активности заболевания по индексу SLEDAI-2K. Среди клинических проявлений СКВ преобладали изменения кожи и слизистых оболочек (у 81%). Неэрозивный полиартрит различной степени выраженности наблюдался в 66% случаев. Серозит (плеврит, перикардит) выявлен у 24% пациентов, 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 мочевой инфекции) – у 14%. Все пациенты имели иммунологические нарушения. У 14% из них диагностирован антифосфолипидный синдром (АФС), у 43% – синдром Шегрена.

Все пациенты получали гидроксихлорохин, 95% – глюкокортикоиды (ГК) от 5 до 60 мг/сут, 66% – иммуносупрессанты (циклофосфан, мопетила микофенолат, азатиоприн, метотрексат). Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, белилумаб, двойная анти-В-клеточная терапия) и ингибитором Янус-киназ барицитинибом в анамнезе проводилась в 33% случаев. У всех пациентов отмечалось значительное ухудшение КЖСЗ.

**Заключение.** Показаниями для назначения АФМ 21 пациенту с СКВ были: 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, а также невозможность достижения низких среднесуточных доз пероральных ГК. Дополнительными клиническими проявлениями у части пациентов являлись: серозит, нетяжелые гематологические нарушения (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения), мочевого синдром. Допускалось назначение АФМ при сочетании СКВ с вторичным АФС и синдромом Шегрена, а также при высоком ИП SLICC.

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

**Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк; [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Для ссылки:** Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Шкиреева СЮ, Ли́ла АМ. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023;17(6):14–21.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21

## Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab

Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>, Aseeva E.A.<sup>1</sup>, Shumilova A.A.<sup>1</sup>, Nikishina N.Yu.<sup>1</sup>, Shkireeva S.Yu.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

In recent years the use of monoclonal antibodies that block activity of type I interferon (IFN) or its receptors has become the new approach in the pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus (SLE).

**Objective:** to characterize patients with SLE treated with the type I IFN receptor inhibitor anifrolumab (AFM, Saphnelo®).

**Material and methods.** The prospective 12-month study included 21 patients with SLE who met the 2012 SLICC criteria. Standard laboratory and immunological markers for SLE were examined in all patients. The SLEDAI-2K index was used to determine the activity of SLE and the CLASI index was used to determine the severity of the mucocutaneous syndrome. Organ damage was assessed using the SLICC/ACR Damage Index (DI). The LupusQoL and FACIT-Fatigue questionnaires were used to analyze health-related quality of life (HRQoL).

**Results and discussion.** Female patients prevailed in the study, female/male ratio – 17 (81%)/4 (19%), median age – 31 [27; 46] years, disease duration – 9 [6.0; 11.0] years. The majority of patients (86%) had moderate or high disease activity according to the SLEDAI-2K index. Among the clinical manifestations of SLE, skin and mucous membranes lesions predominated (81%). Non-erosive polyarthritis of varying severity was observed in 66% of cases. Serositis showed 24% of patients (pleurisy, pericarditis), 43% had hematological abnormalities (hemolytic anemia, leukopenia, lymphopenia) and 14% - urinary syndrome (daily proteinuria up to 0.5 g/l and/or urinary sediment – leukocytes/erythrocytes/cylinders up to 5 in the field of view in the absence of urinary tract infection). All patients had immunological disorders. 14% of them were diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS) and 43% with Sjögren's syndrome.

All patients received hydroxychloroquine, 95% received glucocorticoids (GC) from 5 to 60 mg/day, 66% received immunosuppressants (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate). 33% of patients had anamnesis of treatment with biologic disease modifying antirheumatic drugs (rituximab, belimumab, dual anti-B-cell therapy) and Janus kinase inhibitor baricitinib. All patients experienced a significant deterioration in HRQoL.

**Conclusion.** The indications for prescribing AFM to 21 patients with SLE were: active SLE according to SLEDAI-2K and/or CLASI with predominant involvement of skin, its appendages and development of polyarthritis with immunological disorders, intolerance/ineffectiveness of previous standard therapy and inability to achieve low average daily doses of oral GCs. Other clinical manifestations in some patients were: serositis, mild hematological disorders (Coombs-positive anemia, leukopenia), urinary syndrome. AFM could be prescribed for a combination of SLE with secondary APS and Sjögren's syndrome as well as for a high DI SLICC.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; interferon receptors; interferon  $\alpha$ ; anifrolumab.

**Contact:** Tatyana Magomedalieva Reshetnyak; [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**For reference:** Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NYu, Shkireeva SYu, Lila AM. 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В последние годы существенно пересмотрены представления о патогенезе этого сложного, гетерогенного заболевания. Особое внимание уделяется нарушениям регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ ), приводящим к его гиперпродукции у пациентов с СКВ [2–4]. Ведущим механизмом активации синтеза ИФН типа I при СКВ является нарушение клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу клеток, приводящее к образованию «интерферогенных» иммунных комплексов, включающих НК, НК-связывающие белки и антиядерные антитела. Этому способствуют как усиление образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET), характерное для СКВ, так и снижение активности внеклеточной ДНКазы. [5]. 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, миалгия, полиартралгии, полиартрит, волчаночный нефрит, изменения со стороны центральной нервной системы (головная боль) [6–10]. 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) [11, 12]. ИФН типа I включает 17 молекулярных субтипов, в том числе 13 субтипов ИФН $\alpha$ , а также ИФН $\beta$ , ИФН $\kappa$  и ИФН $\omega$ . В организме человека ИФН типа I выполняет роль паракринного и аутокринного регулятора многообразных биологических процессов – модуляции врожденного и приобретенного иммунитета, подавления клеточной пролиферации и репликации вирусов. Все субтипы ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon- $\alpha/\beta$  receptor – IFNAR), состоящим из ИФН $\alpha$ -рецептора (IFNAR1) и ИФН $\beta$ -рецептора (IFNAR2) [3]. В связи с этим новым подходом к фармакотерпии СКВ стала разработка моноклональных антител, блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [13–15]. Таким препаратом является анифролумаб (АФМ, Сафнело®), который представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 $\kappa$ , продуцируемое в клетках миеломы мыши (NS0) с помощью технологии рекомбинантной ДНК, связывающееся с клеточным рецептором для ИФН $\alpha$  (IFNAR1) с высокой афинностью и специфичностью [16, 17].

В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 27 февраля 2023 г. и показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при наличии аутоантител и недостаточном ответе на стандартную терапию [18]. 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). Несомненно, для практических ревматологов большой интерес представляет вопрос о показаниях для назначения АФМ.

**Цель** исследования — охарактеризовать пациентов с СКВ, нуждающихся в назначении ингибитора ИНФ типа I АФМ.

**Материал и методы.** АФМ был предоставлен НИИР им. В.А. Насоновой 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 НИИР им. В.А. Насоновой 8 сентября 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. [19]. Пациенты наблюдались в течение 12 мес.

**Критерии включения:** диагноз СКВ; подписанное информированное согласие; возраст старше 18 лет.

**Критерии невключения:** 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) [20], степень выраженности кожно-слизистого синдрома по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) [21, 22], необратимые повреждения органов по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index) [23], качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), по опросникам LupusQoL (Lupus Quality of Life) и FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale), а также сопутствующая терапия. До включения в исследование и в процессе наблюдения проводились стандартные лабораторные анализы, включавшие общий анализ крови и мочи, определение иммунологических маркеров СКВ: антител к ДНК (адНК), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках Hep2, компонентов комплемента C3 и C4, IgM- и IgG-антител к кардиолипину, IgM- и IgG-антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1.

SLEDAI-2K, равный 0, соответствовал отсутствию активности СКВ, от 1 до 5 — низкой, от 6 до 10 — средней,

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=21)**  
Table 1. Characteristics of patients enrolled into the study (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]
Индекс SLEDAI-2K, М±σ	8,8±4,7
Активность СКВ по SLEDAI-2K, n (%): низкая средняя высокая	3 (14) 13 (62) 5 (24)
Индекс CLASI, М±σ	8,6±8,2
Поражение кожи по CLASI, n (%): отсутствует легкое среднее тяжелое	4 (19) 10 (48) 4 (19) 3 (14)
ИП SLICC, М±σ	2,2±1,5
ИП SLICC, n (%): повреждений нет низкий средний высокий	3 (14) 3 (14) 13 (61) 2 (10)
Терапия за период болезни, n (%): ГК ГКХ <b>иммуносупрессанты,</b> <i>в том числе:</i> циклофосфан мофетила микофенолат азатиоприн метотрексат <b>ГИБП,</b> <i>в том числе:</i> ритуксимаб белimumаб двойная анти-Вклеточная терапия <b>иJAK (барицитиниб)</b>	20 (95) 21 (100) <b>14 (66)</b> 5 (24) 7 (33) 5 (21) 8 (38) <b>6 (32)</b> 2 (9) 2 (9) 2 (9) 1 (5)
Терапия на момент включения в исследование: ГК (в пересчете на преднизолон), мг, М±σ ГК, n (%) ГК ≥10 мг/сут, n (%) ГКХ, n (%) <b>иммуносупрессанты, n (%)</b> <b>антикоагулянты, n (%)</b>	10,7±5,6 21 (100) 11 (52) 16 (76) 7 (33) 4 (19)

**Примечание.** ГК — глюкокортикоиды; ГКХ — гидроксихлорохин; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; иJAK — ингибитор Янус-киназа.

от 11 до 19 — высокой и >20 — очень высокой активности [20]. CLASI от 0 до 9 расценивался как легкое, от 10 до 20 — умеренное и от 21 до 70 — тяжелое поражение кожи [22]. ИП имел следующие градации: 0 — отсутствие повреждений, 1 — низкий, от 2 до 4 — умеренный, >4 — высокий. Для изучения КЖСЗ использовались опросники LupusQoL и FACIT-F, которые пациенты заполняли самостоятельно. Опросник LupusQoL содержит 34 вопроса, объединенных в 8 шкал: физическое здоровье; эмоциональное здоровье; образ тела (восприятие собственного тела и то, как, по мнению пациента,

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления СКВ на момент включения в исследование, входящие в число критериев SLICC 2012 г.  
Table 2. Clinical and laboratory manifestations of SLE, included in the 2012 SLICC criteria at the time of enrollment

Критерии	Число пациентов, n (%)
ОККВ	10 (48)
ПККВ	2 (9)
ХККВ	1 (5)
Сочетание ОККВ и ХККВ	5 (24)
Язвы слизистой оболочки	7 (33)
Нерубцовая алопеция, в том числе: диффузная/очаговая	10 (48) 6 (29)/4 (19)
Неэрозивный артрит	14 (66)
Серозит	5 (24)
Мочевой синдром	3 (14)
Гемолитическая анемия	4 (19)
Лейкопения или лимфопения	5 (24)
Иммунологические нарушения, в том числе:	21 (100)
повышение титров АНФ	21 (100)
АНФ >1/1280	14 (66)
анти-дсДНК+	14 (66)
анти-Ro/SSA+	8 (38)
аФЛ+	4 (19)
гипокомплементемия	9 (43)
положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	3 (14)
АФС	3 (14)
Синдром Шегрена	9 (43)
Паренхиматозный паротит	6 (29)
Сухой кератоконъюнктивит	5 (24)

**Примечание.** Анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК.

оценивают его окружающие); боль; планирование; усталость, интимные отношения; зависимость от окружающих. [24]. Наихудшее КЖСЗ по опроснику LupusQoL соответствует 0, наилучшее – 100. Шкалы интимных отношений и усталости этого опросника не оценивались – первая в связи с преобладанием ответов «не применимо», а вторая в связи с использованием шкалы усталости/утомляемости FACIT-F, которая, по нашему опыту, более чувствительна для этого показателя.

FACIT-F состоит из 13 вопросов, каждый из которых оценивается по шкале Ликерта от 0 (совсем не утомлен) до 4 (очень сильно утомлен) [25]. Все ответы на вопросы суммируются, причем ответы на вопросы An5 и An7 суммируются в реверсном порядке. Итоговая сумма баллов делится на 13. Максимально возможный счет 52 свидетельствует об отсутствии усталости и хорошем КЖСЗ. Выделяют четыре степени усталости: усталости нет (40–52 балла), незначительная (27–39 баллов), выраженная (14–26 баллов) и крайне выраженная (0–13 баллов) усталость [26].

Антифосфолипидный синдром (АФС) диагностировался с использованием международных классификационных критериев [27], синдром Шегрена – на основании российских рекомендаций 2001 г. [28]. 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 определялось среднее (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), при распределении, отличном от нормального, – медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** 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.

У большинства пациентов (86%) отмечалась средняя или высокая активность по индексу SLEDAI-2K (см. табл. 1). Среди клинических проявлений СКВ преобладали изменения кожи и слизистых оболочек (81%). В 33% случаев наблюдалось тяжелое или среднетяжелое поражение кожи по индексу CLASI. 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 панникулит, капиллярлит, дискоидная красная волчанка), у 9% – проявления подострой кожной красной волчанки (ПККВ) и у 5% – ХККВ в виде дискоидных высыпаний (табл. 2). 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% пациентов, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения) у 43%, мочевого синдрома (суточная протеинурия до 0,5 г/л и/или мочевого осадок – лейкоциты/эритроциты/цилиндры до 5 в поле зрения при отсутствии мочевой инфекции) у 14%. Все пациенты имели выраженные иммунологические нарушения. Высокие титры АНФ обнаружены у 66% из них, повышение уровня аДНК – у 66%, анти-Ro/SSA – у 38%, антифосфолипидных антител (аФЛ) – у 19%, гипокомплементемия 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 SLICC составлял от 2 до 4 баллов (в среднем –  $2,2 \pm 1,5$  балла). В структуре необратимых повреждений органов преобладали изменения, связанные с терапией ГК: катаракта, аспетический некроз, остеопороз, сахарный диабет (рис. 1).

На протяжении болезни все пациенты получали ГКХ, 95% больных – ГК в различных дозах (от 5 до 60 мг/сут; см. табл. 1). Иммуносупрессанты (циклофосфан, мофетила ми-

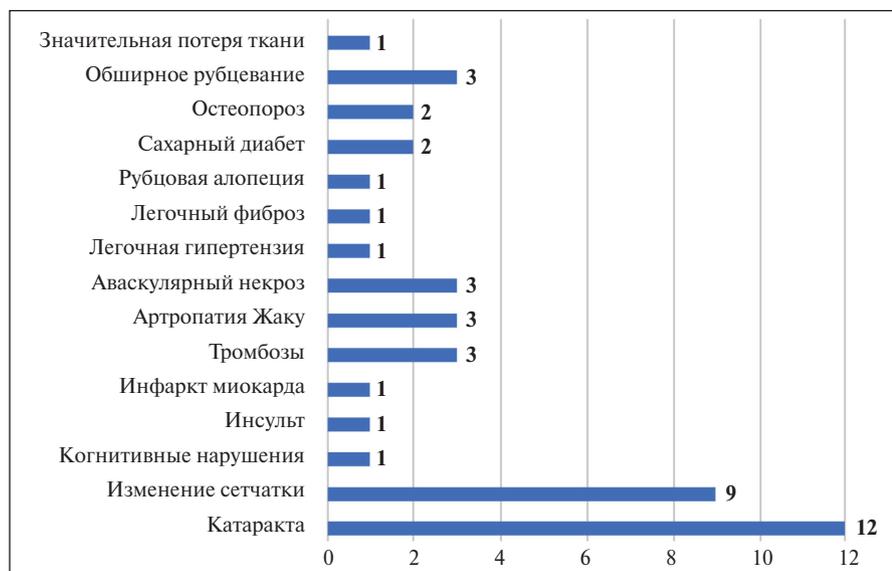


Рис. 1. Структура необратимых повреждений органов у 18 пациентов с СКВ (параметры, входящие в ИП SLICC)

Fig. 1. Irreversible organ damage in 18 patients with SLE (parameters included in the SLICC damage index)

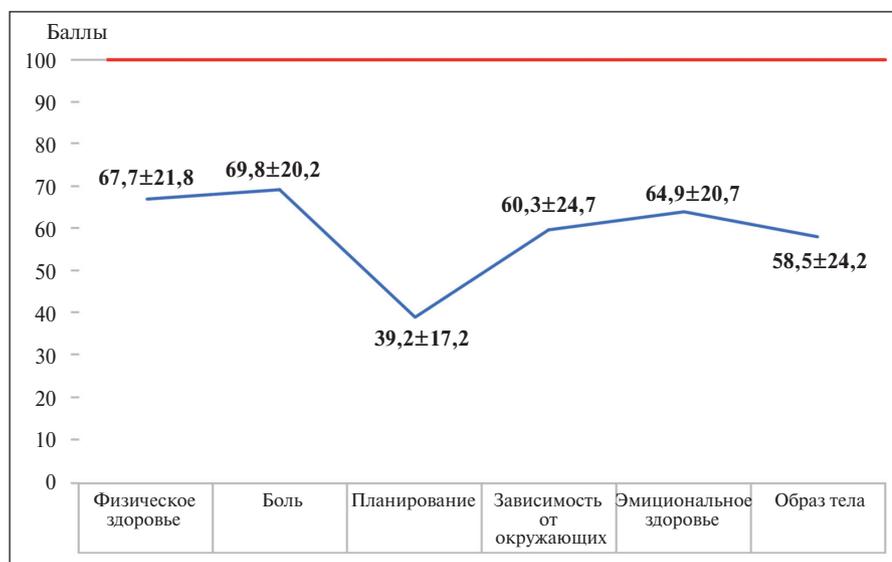


Рис. 2. КЖСЗ у 21 пациента с СКВ до назначения АФМ по опроснику LupusQoL, M±σ  
Fig. 2. HRQoL in 21 patients with SLE before AFM prescription according to the LupusQoL questionnaire, M±σ

кофенолат, азатиоприн, метотрексат) использовались в 66% случаев, отменялись по причине неэффективности или плохой переносимости. Терапия ГИБП (ритуксимаб, белимаб, двойная анти-В-клеточная терапия) и иJAK барицитинибом в анамнезе назначалась 33% пациентов, при этом отмечено развитие вторичной неэффективности или нежелательных явлений. К началу терапии АФМ все пациенты получали ГК в средней дозе 10,7±5,6 мг/сут, у 52% пациентов их доза была >10 мг/сут. Одной пациентке с волчаночным панникулитом ГК были назначены впервые. Лишь 76% пациентов 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%.

У всех пациентов существенно страдало КЖСЗ. Его значительное снижение отмечалось по 6 шкалам опросника LupusQoL (рис. 2), причем наиболее выраженное – по шкалам «Планирование» и «Образ тела» (до 39,2±17,2 и 58,5±24,2 соответственно).

Низкое КЖСЗ, подтверждалось и с помощью опросника FACIT-F. Так, усталость/утомляемость отсутствовала лишь у 1 пациента. Преимущественно выявлялась крайне выраженная (38%) и выраженная (33%) усталость (рис. 3).

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что показаниями для добавления АФМ в дозе 300 мг внутривенно капельно ежемесячно к стандартной терапии у 21 пациента с СКВ, наблюдавшегося в НИИР им. В.А. Насоновой, были:

1) значения индекса активности SLEDAI-2K >5 баллов (у 86%) и/или высокие показатели индекса CLASI. В клинической картине СКВ преобладали преимущественное поражение кожи и ее придатков (у 81%) и полиартрит (у 66%), выраженные иммунологические нарушения. У части пациентов отмечались также серозит, нетяжелые гематологические нарушения (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения), 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). Сочетание СКВ с вторичным АФС и синдромом Шегрена не является противопоказанием для применения АФМ;

2) высокий ИП SLICC на фоне сохранения активности СКВ от умеренной до высокой по SLEDAI-2K;

3) непереносимость/неэффективность предшествующей стандартной терапии с сохранением активности СКВ;

4) высокая доза ГК, необходимая для поддержания низкой активности СКВ;

5) низкое КЖСЗ, признаки усталости/утомляемости на фоне активности СКВ и высоких поддерживающих доз пероральных ГК.

**Обсуждение.** К настоящему времени в мире проведено четыре рандомизированных клинических исследования (РКИ) эффективности и безопасности АФМ у пациентов с СКВ: MUSE (II фаза), TULIP-1, TULIP-2 и TULIP-LTE (III фаза), по результатам которых этот препарат был зарегистрирован для использования у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ. Этап клинических исследований завершен,

в настоящее время в условиях реальной клинической практики необходимо определить место АФМ в лечении пациентов с СКВ. Завершено и первое долгосрочное плацебо-контролируемое исследование при СКВ, проводившееся в период пандемии COVID-19 [29]. Учитывая хронический характер течения СКВ и необходимость длительного лечения, определение долгосрочной безопасности и эффективности лечения имеет большое значение. Результаты, полученные в 52-недельных исследованиях III фазы TULIP-1 и TULIP-2, последующего 3-летнего долгосрочного продленного наблюдения, а также 3-летнего открытого продления исследования II фазы MUSE, подтвердили приемлемый долгосрочный профиль безопасности АФМ при СКВ в дополнение к устойчивому снижению активности заболевания и сокращению использования ГК. В совокупности полученные данные показали благоприятный профиль польза-риск при длительном применении АФМ у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ [29].

Целью нашего исследования было охарактеризовать пациентов с СКВ, получавших ингибитор рецепторов интерферона типа I АФМ. Набор пациентов в исследование проводился, согласно критериям включения, по данным РКИ. Так, в исследование MUSE (II фаза) отбирали пациентов, позитивных по АНФ, адНК и/или антителам к Sm-антигену. Обязательным критерием была как минимум средняя степень активности СКВ (SLEDAI-2K  $\geq 6$ ), клиническая составляющая индекса должна была соответствовать SLEDAI-2K  $\geq 4$ . Пациенты с активным волчаночным нефритом и тяжелыми нейropsychическими проявлениями СКВ не вошли в исследование [30]. Иммунологические нарушения и позитивность по АНФ были обязательными критериями включения и в настоящем исследовании. Все пациенты в нашем исследовании были позитивны по АНФ, у большинства из них выявлялся высокий уровень адНК и/или антител к Sm-антигену, анти-Ro/SSA. Средняя активность СКВ (SLEDAI-2K  $\geq 6$ ) отмечалась у 86% пациентов (см. табл. 1), причем клиническая составляющая соответствовала SLEDAI-2K  $\geq 4$ . У пациентов с низким SLEDAI-2K, как правило, имелось среднетяжелое и тяжелое поражение кожи по CLASI. Для оценки КЖСЗ был использован LupusQoL, поскольку это единственный специфический опросник для пациентов с СКВ, валидированный на территории Российской Федерации [31], он применялся и в исследовании MUSE (II фаза). Критерии включения в исследования TULIP-1 [32] и TULIP-2 [33] были аналогичны таковым в MUSE (II фаза), но обязательным условием включения была стабильная стандартная терапия с использованием ГК, ГКХ и иммуносупрессантов. Все пациенты в нашем исследовании также получали комбинированную терапию ГК и ГКХ, или ГК и иммуносупрессантами, или ГК, ГКХ и иммуносупрессантами. Частота назначения ГК/ГКХ/иммуносупрессантов у наших пациентов составила 100/76/33%, а в группе TULIP-2 – 78/66/48% соответственно. Количество пациентов, получающих пероральные ГК в дозе  $>10$  мг/сут, в данной работе было сопоставимо с таковым в исследовании TULIP-2 (52 и 48% соответственно). Следует отметить, что пациенты, включенные в настоящее исследование, имели высокий ИП SLICC – от 2 до 4 баллов (в среднем  $2,2 \pm 1,5$  балла), в то время как в группе TULIP-2 этот показатель составлял в среднем всего  $0,5 \pm 0,9$  балла. Высокий ИП в настоящем наблюдении был связан с более частым использованием ГК и большей длительностью болезни, чем в группе TULIP-2. При назначении АФМ мы выбирали те фенотипы заболевания, при которых ингибитор ИФН типа I доказал свою эффективность в международных клинических исследованиях. Особое внимание при включении пациентов в исследование было обращено на связанное с СКВ поражение кожи и слизистых. Именно у этих пациентов, по данным всех клинических исследований, наблюдался значимый эффект начиная с 12-й недели терапии. Индекс CLASI, исходно составлявший  $\geq 10$  баллов, к 12-й неделе уменьшился практически на 50% [33]. Этим и объяснялся наш выбор пациентов с активными кожными проявлениями СКВ, которых было большинство (86%). Не менее значимый эффект АФМ оказывал на поражение суставов при СКВ. По данным TULIP-1, TULIP-2 и MUSE (II фаза), к 52-й неделе лечения число припухших и болезненных суставов снижалось на 50% [31–33]. В нашей группе 19% пациентов имели преимущественное поражение суставов. В исследовании TULIP-LTE к 4-му году терапии АФМ у 36,4% пациентов ГК были отменены [29]. Как следует из табл. 1, все наши больные получали ГК, при этом у 52% из них доза ГК была  $>10$  мг/сут, целью терапии АФМ являлось уменьшение дозы ГК на фоне снижения активности СКВ. По данным TULIP-LTE, в процессе исследования произошло повышение качества жизни и уменьшение усталости, что дает надежду на улучшение этих показателей и у наших пациентов.

И наконец, закономерный вопрос, есть ли отличие в портретах пациентов, нуждающихся в назначении белимуаба и АФМ? Ответ на этот вопрос может дать только реальная клиническая практика. В настоящее время опубликованы две интересные работы, в которых сравнивались данные международных клинических исследований эффективности и безопасности белимуаба (BLISS-52 и BLISS-76) и АФМ (TULIP-1, TULIP-2 и MUSE II фаза) [34]. I.N. Bruce и соавт. [34] делают вывод, что у

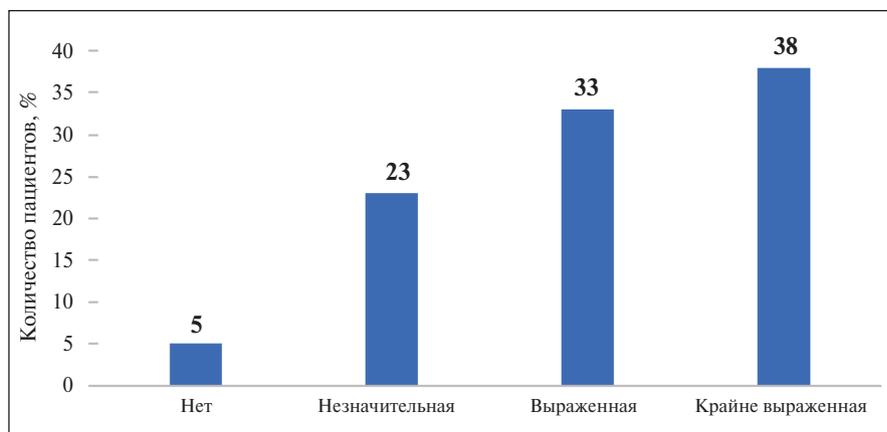


Рис. 3. Выраженность усталости/утомляемости по шкале FACIT-F у 21 пациента с СКВ до назначения АФМ

Fig. 3. Severity of fatigue in 21 patients with SLE before administration of AFM according to the FACIT Fatigue (FACIT-F) Scale

пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ при назначении АФМ чаще достигается снижение активности заболевания, чем при использовании белимумаба. В то же время В. Neupane и соавт. [35] считают, что к 52-й неделе лечения ответ на терапию белимумабом и АФМ у пациентов с СКВ сходен, и пока невозможно выделить клинически значимое преимущество одного из этих препаратов. По нашему мнению, таким клинически значимым преимуществом у АФМ может стать не только эффективность в отношении суставных проявлений, но и быстрое воздействие на кожные проявления СКВ.

**Заключение.** Таким образом, в настоящем исследовании показаниями для назначения АФМ были: 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, а также невозможность достижения низких среднесуточных доз пероральных ГК. Дополнительными клиническими проявлениями у части пациентов являлись: серозит, нетяжелые гематологические нарушения (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения), мочевого синдром. Допускалось назначение АФМ при сочетании СКВ с вторичным АФС и синдромом Шегрена, а также при высоком ИП SLICC.

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

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. Иммунодепрессивные 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 Revmatologiya*. 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; 24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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-032713-120231. Epub 2014 Feb 6.
12. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jan;14(1):36-49. doi: 10.1038/nri3581.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Peng L, Oganessian V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810.
17. 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.
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО<sup>®</sup>, 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001857)-(ПГ-РУ) от 27.02.2023 г. [Instructions for the medical use of the drug SAFNELO<sup>®</sup>, 300 mg (concentrate for the preparation of solution for infusions). Registration certificate LP-No.(001857)-(RG-RU) dated 02/27/2023].
19. 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.
20. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
21. 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.
22. 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
23. 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.
24. 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
25. Yellen S. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACIT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*.

- 1997 Feb;13(2):63-74. doi: 10.1016/s0885-3924(96)00274-6.
26. Pilgaard T, Hagelund L, Stallknecht SE, et al. Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis – Results of a cross-sectional study. *PLoS One*. 2019 Jun 28;14(6):e0218831. doi: 10.1371/journal.pone.0218831.
27. 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.
28. 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.].
29. 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 Rheumatol*. 2023 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392. Epub 2022 Nov 11.
30. 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.
31. Асеева ЕА, Воробьева ЛД, Соловьев СК и др. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoI для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):164-172. [Aseeva EA, Vorobyeva LD, Solov'yev SK, et al. The psychometric properties of a russian version of the disease-specific LupusQoI questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(2):164-172. (In Russ.)].
32. 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;(1):e208-19.
33. 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.
34. Bruce IN, Golam S, Steenkamp J, et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res*. 2022 Jul;11(10):765-777. doi: 10.2217/ser-2022-0040. Epub 2022 May 12.
35. Neupane B, Shukla P, Slim M, et al. Belimumab versus anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: an indirect comparison of clinical response at 52 weeks. *Lupus Sci Med*. 2023 May;10(1):e000907. doi: 10.1136/lupus-2023-000907.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.08.2023/17.10.2023/23.11.2023

#### 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 within the framework 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>

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

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