

Опыт использования анифролумаба в лечении пациентов с системной красной волчанкой

Е.В. Болотова¹, Е.В. Яковлева², Е.К. Ильиных², Т.А. Рассовская²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, 4)
²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» (360086, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1 Мая, 167)

¹Kuban State Medical University (350063, Russian Federation, Krasnodar, Sedina str., 4)
²Research Institute – Krasnodar Regional Clinical Hospital named after Professor S.V. Ochapovsky (360086, Russian Federation, Krasnodar, Pervogo Maya str., 167)

Контакты: Болотова Елена Валентиновна, bolotowa_e@mail.ru
Contacts: Elena Bolotova, bolotowa_e@mail.ru

Поступила 20.12.2024
Принята 27.12.2024

Цель работы – оценка эффективности и безопасности терапии анифролумабом (АФМ) пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) тяжелого и среднетяжелого течения в реальной клинической практике.

Материал и методы. В течение 6 месяцев проводилось проспективное наблюдательное исследование с участием 14 пациентов с СКВ (13 женщин и 1 мужчина; средний возраст $37,5 \pm 14$ лет), проходивших лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат анифролумаб (Сафнело) 300 мг парентерально 1 раз в 4 недели.

Результаты. Уже через 3 месяца у всех пациентов отмечен регресс кожных высыпаний по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index), медиана которого снизилась с 10,0 [4,0; 11,0] до 2,0 [2,0; 4,0] ($p=0,013$). На фоне терапии АФМ у 90% пациентов отмечено снижение числа болезненных суставов (медиана уменьшилась с 1,5 [0,0; 10,0] до 0,5 [0,0; 4,0]; $p=0,041$). У всех пациентов через 3 месяца после начала терапии АФМ зарегистрировано снижение индекса активности SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000): его медиана уменьшилась с 8,0 [6,0; 8,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ($p=0,007$), а через 6 месяцев – до 2,0 [0,0; 6,0] ($p=0,005$). Через 6 месяцев после назначения АФМ у 2 (16%) пациентов удалось достичь снижения SLEDAI-2K до 0, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии СКВ. Критериям низкой активности LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) после 6 месяцев терапии соответствовали 8 (66%) из 12 пациентов. На фоне терапии АФМ через 3 месяца отмечено снижение уровня антител к двуспиральной ДНК в среднем на 37% и титра антинуклеарного фактора на 33%. Отмечалась положительная динамика гематологических изменений. К 3-му месяцу терапии снизилась доля пациентов с лейкопенией менее $4 \times 10^9/\text{л}$ с 21% до 0%, с лимфопенией менее $1 \times 10^9/\text{л}$ – с 21% до 16%, с тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$ – с 8% до 0%, с гемолитической анемией – с 8% до 0%. Через 6 месяцев после начала лечения АФМ наблюдалась положительная динамика по всем шкалам опросника LupusQol, оценивающего качество жизни, связанное со здоровьем. Присоединение к стандартной терапии АФМ через 3 месяца позволило снизить дозу глюкокортикоидов на 33% и через 6 месяцев – на 50%.

Выводы. АФМ является высокоэффективным препаратом для лечения СКВ тяжелого и среднетяжелого течения, имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности.

Ключевые слова: системная красная волчанка, анифролумаб (Сафнело), ингибитор рецепторов интерферона типа I, генно-инженерный биологический препарат

Для цитирования: Болотова ЕВ, Яковлева ЕВ, Ильиных ЕК, Рассовская ТА. Опыт использования анифролумаба в лечении пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):64–69.

EXPERIENCE OF USING ANIFROLUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Elena V. Bolotova¹, Evgeniya V. Jakovleva², Ekaterina K. Ilinykh², Tatyana A. Rassovskaya²

The aim – evaluation of the efficacy and safety of anifrolumab (AFM) therapy in patients with severe and moderate systemic lupus erythematosus (SLE) in real clinical practice.

Material and methods. A prospective observational study (6 months) involving 14 patients with SLE (13 women and 1 man; mean age 37.5 ± 14 years) treated in the rheumatology department of the Research Institute – Krasnodar Regional Clinical Hospital named after Professor S.V. Ochapovsky. All patients included in the study were prescribed anifrolumab (Safnelo) 300 mg parenterally once every 4 weeks.

Results. Already after 3 months, regression of skin rashes was noted in all patients according to the CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) 10.0 [4.0; 11.0] vs 2.0 [2.0; 4.0] ($p=0.013$). Against the background of AFM therapy, relief of articular syndrome was noted in 90% of patients in the form of a decrease in the number of painful joints 1.5 (0.0; 10.0) vs 0.5 (0.0; 4.0) ($p=0.041$). Three months after the start of AFM therapy, a decrease in the SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) activity index was registered in all patients. Its median decreased from 8.0 [6.0; 8.0] to 5.0 [4.0; 7.0] ($p=0.007$), and after 6 months – to 2.0 [0.0; 6.0] ($p=0.005$). Six months after the initiation of AFM therapy, 2 (16%) patients managed to achieve a decrease in SLEDAI-2K to 0, which corresponds to the indicators of clinical and laboratory remission of SLE. The criteria for low LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) activity after 6 months of therapy were met by 8 (66%) out of 12 patients. Against the background of AFM therapy, positive dynamics of immunological activity was noted after 3 months – a decrease in the level of anti-dsDNA by 37%, the titer of ANF by 33%. Positive dynamics of hematological syndrome was observed against the background of AFM therapy. By the 3rd month of therapy, the proportion of patients with leukopenia less than $4 \times 10^9/\text{l}$ decreased from 21% to 0%, with lymphopenia less than $1 \times 10^9/\text{l}$ from 21% to 16%, with thrombocytopenia less than $100 \times 10^9/\text{l}$ from 8% to 0%, with hemolytic anemia from 8% to 0%. According to the LupusQol questionnaire, which assesses the quality of life associated with the disease, positive dynamics were recorded on all scales 6 months after the start of AFM treatment. Addition of AFM to standard therapy allowed to reduce the dose of glucocorticosteroids by 33% after 3 months from initiation and by 50% after 6 months.

Conclusions. Anifrolumab is a highly effective drug for the treatment of patients with severe and moderate systemic lupus erythematosus, has a favorable tolerability and safety profile.

Key words: systemic lupus erythematosus, anifrolumab (Safnelo), interferon receptor type I inhibitor, genetically engineered biological drug

For citation: Bolotova EV, Jakovleva EV, Ilinykh EK, Rassovskaya TA. Experience of using Anifrolumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):64–69 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-64-69

Системная красная волчанка (СКВ) – это системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В патогенезе СКВ ключевую роль играет нарушение регуляции синтеза интерферона (ИФН) I типа [2–4]. Согласно данным М. Postal и соавт. [5], почти у 50% пациентов с СКВ отмечается персистирующее повышение уровня ИФН I типа в периферической крови, а еще большая доля больных имеет повышенную экспрессию генов пути ИФН I типа в клетках периферической крови. Повышенная продукция ИФН I типа обуславливает развитие таких проявлений СКВ, как лихорадка, слабость, артралгии и артрит, кожные изменения, поражение слизистых, гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), волчаночный нефрит, поражение нервной системы [6–9]. На основании результатов проведенных фундаментальных исследований, направленных на изучение клинических эффектов блокирования ИФН I типа, создано новое направление фармакотерапии СКВ – использование моноклональных антител, действие которых связано с ингибированием рецепторов ИФН I типа [10, 11].

Анифролумаб (АФМ) – полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1k с высокой аффинностью и специфичностью, связывающееся с субъединицей I рецептора ИФН I типа (IFNAR1, interferon α/β receptor 1) [12]. В основе механизма действия анифролумаба лежит блокада IFNAR1-опосредованной сигнализации, что обеспечивает подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов, синтеза ИФН I типа, провоспалительных цитокинов, дифференцировки плазматоцитидных дендритных клеток и В-клеток [13]. На настоящий момент в мире проведено четыре рандомизированных клинических исследования, доказавших эффективность и безопасность АФМ у пациентов с СКВ: MUSE (II фаза) [14], TULIP-1 [15], TULIP-2 [16] и TULIP-LTE (III фаза) [17]. По результатам данных клинических исследований, АФМ зарегистрирован как препарат для лечения пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ.

В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 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 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» по программе раннего доступа, в рамках которой проводилось лечение 14 пациентов с СКВ.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии анифролумабом у пациентов с системной красной волчанкой тяжелого и среднетяжелого течения в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Всего в исследование включено 14 пациентов, в том числе 13 женщин и 1 мужчина (средний возраст $37,5 \pm 14$ лет),

с диагнозом СКВ, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [19] (табл. 1). Наблюдение проводилось в течение 6 месяцев.

Среди клинических проявлений СКВ поражение кожи отмечалось у 12 (85,7%) пациентов, в том числе у 9 (75%) пациентов отмечались признаки острой красной волчанки (ОККВ), такие как эритема «бабочка», буллезные высыпания, макулопапулезная сыпь; у 2 (16,7%) пациентов выявлено сочетание ОККВ с хронической красной волчанкой (ХККВ), в том числе с капилляритом, дискоидными высыпаниями; у 1 (8,3%) пациента – ХККВ в виде дискоидной красной волчанки. У 21% пациентов отмечалась нерубцовая алопеция. У 64% пациентов на начало терапии имелся неэрозивный полиартрит. Гематологические нарушения (лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия) отмечены в 35% случаев. У всех пациентов имелись иммунологические нарушения. Повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) отмечено у 78% пациентов, высокий уровень антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – у 85%, гипокомплементемия С3 и С4 – у 50%.

Необратимые повреждения внутренних органов выявлены у 42% пациентов. Преобладали поражения органа зрения, такие как катаракта ($n=4$), ретинопатия ($n=1$). У 1 (7%) пациента зарегистрирован тромбоз глубоких вен голени, у 1 (7%) – легочный фиброз, у 1 (7%) – сахарный диабет; у 1 (7%) – вторичный антифосфолипидный синдром (АФС). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Признаки	Значение
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [5,0; 11,0]
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [6,0; 8,0]
SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0,0; 1,0]
CLASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [4,0; 11,0]
АНФ (титр), Ме [25-й; 75-й перцентили]	320,0 [320; 1280]
Анти-дсДНК (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,35 [45,37; 98,8]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,0 [6,0; 24,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,25 [1,32; 5,2]
С3 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,78 [0,64; 1,24]
С4 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,145 [0,1; 0,297]
Предшествующая терапия	
Гидроксихлорохин, <i>n</i>	13
Циклофосфамид, <i>n</i>	4
Белимумаб, <i>n</i>	1
Глюкокортикоиды (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [10,0; 15,0]

Примечание: SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие; возраст пациента старше 18 лет; высокая и средняя активность СКВ по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и/или высокие значения индекса CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index), высокая иммунологическая активность, непереносимость или неэффективность предшествующей стандартной терапии, невозможность снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) до поддерживающей (5 мг/сут.). Критерии невключения: активный волчаночный нефрит; поражение нервной системы; наличие вируса иммунодефицита человека, вирусных гепатитов В и С; беременность.

Всем пациентам проводилась терапия АФМ в дозе 300 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели на фоне приема гидроксихлорохина ($n=13$) и ГК ($n=13$); медиана дозы – 15,0 [10,0; 15,0] мг/сут. 1 пациент не принимал гидроксихлорохин ввиду наличия ретинопатии. 4 пациента ранее находились на иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом; медиана суммарной дозы – 5600 [3200; 6400] мг. При динамическом обследовании одного пациента по данным магнитно-спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено интерстициальное поражение легких в виде обычной интерстициальной пневмонии, в связи с чем спустя 2 месяца от начала терапии АФМ к лечению был добавлен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 1500 мг/сут. Одному пациенту было проведено две инфузии АФМ, после чего он самостоятельно отказался от дальнейшего лечения без объяснения причины. Один пациент исключен из исследования ввиду развития опоясывающего герпеса после первой инфузии АФМ.

У всех пациентов на момент начала терапии, через 3 и 6 месяцев оценивалась активность заболевания по индексу SLEDAI-2K [20], степень поражения кожи и слизистых оболочек – по индексу CLASI [21], необратимые повреждения органов – по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index) [22]. С целью оценки качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), использовался опросник LupusQoL (Lupus Quality of Life) [23]. Перед началом терапии выполнялся общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определялись анти-дсДНК, АНФ на Нер-2 клетках, уровни С3 и С4 компонентов комплемента.

SLEDAI-2K=0 соответствовал отсутствию активности СКВ, $1 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 5$ – низкой, $6 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 10$ –

средней, $11 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 19$ – высокой, $\text{SLEDAI-2K} \geq 20$ – очень высокой активности [20]. Индекс $0 < \text{CLASI} \leq 9$ соответствовал легкому, $10 \leq \text{CLASI} \leq 20$ – умеренному, $20 \leq \text{CLASI} \leq 70$ – тяжелому поражению кожи [21]. ИП SLICC=0 баллов означал отсутствие повреждений, ИП SLICC=1 балл расценивался как низкий, $2 \leq \text{ИП SLICC} \leq 4$ – как умеренный, ИП SLICC>4 – как высокий [22]. Опросник LupusQoL заполнялся пациентами самостоятельно на каждом визите. На основании 34 вопросов, объединенных в 8 шкал, определялся суммарный счет. При этом 0 расценивался как наихудшее, а 100 – как наилучшее качество жизни [23].

Состояние низкой активности СКВ (LLDAS, Lupus Low Disease Activity State) включало SLEDAI-2K ≤ 4 , отсутствие активности в основных системах органов, отсутствие новых признаков активности заболевания по сравнению с предыдущей оценкой, прием ежедневной дозы преднизолона (или его эквивалента) $\leq 7,5$ мг/сут., отсутствие необходимости повышения дозы цитостатиков [24].

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 121 от 30.06.2023). Каждый пациент перед включением в исследование подписал информированное согласие.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Определение статистической значимости изменений показателей в динамике проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] или среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии АФМ в сочетании с гидроксихлорохином и ГК удалось добиться снижения клинической и иммунологической активности СКВ (табл. 2), а также снизить дозу ГК.

Через 3 месяца от начала терапии АФМ отмечен значительный регресс кожных высыпаний у всех пациентов. Через 6 месяцев у 1 пациента сохранялись дискоидные высыпания, у 1 пациента – алопеция. Отмечено статистически значимое снижение индекса CLASI. Так, на начало терапии его медиана составила 10,0 [4,0; 11,0], через 3 месяца

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии анифролумабом, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Начало терапии	3-й месяц	6-й месяц
Число болезненных суставов	1,5 [0,0; 10,0]	0,5 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]
SLEDAI-2K	8,0 [6,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	2,0 [0,0; 6,0]
CLASI	10,0 [4,0; 11,0]	2,0 [2,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]
СОЭ, мм/ч	13,0 [6,0; 24,0]	10,0 [7,0; 19,0]	7,0 [4,0; 20,0]
СРБ, мг/л	2,5 [1,2; 4,6]	2,8 [1,2; 3,5]	1,1 [0,08; 2,2]
С3, г/л	1,09 [0,75; 2,03]	0,86 [0,74; 1,26]	0,825 [0,74; 1,05]
С4, г/л	0,145 [0,1; 0,297]	0,11 [0,08; 0,395]	0,138 [0,113; 0,2]
АНФ, титр	480,0 [320,0; 1280,0]	320,0 [80,0; 640,0]	160,0 [80,0; 320,0]
Анти-дсДНК, Ед/мл	48,35 [24,6; 98,8]	30,5 [22,45; 52,45]	27,5 [15,5; 30,0]

Примечание: SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК

после назначения АФМ – 2,0 [2,0; 4,0] ($p=0,01332$), через 6 месяцев – 0,0 [0,0; 0,0] ($p=0,00257$).

На фоне терапии АФМ у 90% пациентов отмечено статистически значимое снижение числа болезненных суставов: на момент начала терапии АФМ его медиана составляла 1,5 [0,0; 10,0], через 3 месяца – 0,5 [0,0; 4,0] ($p=0,04127$), через 6 месяцев – 0,0 [0,0; 0,0] ($p=0,00766$).

Через 3 месяца после начала терапии АФМ у всех пациентов зарегистрировано снижение индекса активности SLEDAI-2К. Его медиана уменьшилась с 8,0 [6,0; 8,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ($p=0,007$), а через 6 месяцев – до 2,0 [0,0; 6,0] ($p=0,005$). У 2 пациентов через 6 месяцев после назначения АФМ удалось достичь снижения SLEDAI-2К до 0, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии СКВ. Критериям LLDAS после 6 месяцев терапии соответствовали 8 (66%) из 12 пациентов.

На фоне терапии АФМ отмечена статистически значимая положительная динамика показателей иммунологической активности СКВ. Так, после третьей инфузии отмечено статистически значимое снижение титров АНФ ($p=0,032$) и уровня анти-дсДНК ($p=0,0246$). Вместе с тем положительной динамики уровня С3 и С4 компонентов комплемента через 3 и 6 месяцев от начала терапии АФМ не зарегистрировано ($p=0,43$).

На момент начала терапии АФМ лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$ и лимфопения $<1 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрированы у 3 (21%) пациентов, а через 3 месяца лейкопения не выявлена ни у одного пациента, однако через 6 месяцев, несмотря на продолжающуюся терапию АФМ, у 1 пациента было отмечено повторное снижение числа лейкоцитов $<4 \times 10^9/\text{л}$. Лимфопения $<1 \times 10^9/\text{л}$ сохранялась у 2 (16%) пациентов через 3 и 6 месяцев от начала терапии. У 1 (8%) пациента отмечалась тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ в начале терапии с последующим повышением количества тромбоцитов до референсных значений к 3-му месяцу терапии, однако к 6-му месяцу вновь зарегистрировано его снижение $<100 \times 10^9/\text{л}$. У 1 (8%) пациента выявлена гемолитическая анемия тяжелой степени, полный регресс которой отмечен к 6-му месяцу терапии АФМ.

Через 6 месяцев после начала лечения АФМ зарегистрирована положительная динамика по всем шкалам опросника LupusQoL, оценивающего качество жизни, связанное со здоровьем (рис. 1).

Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 2 пациентов. У одного из них после первой инфузии АФМ развился опоясывающий герпес, в связи с чем терапия АФМ была прекращена. У второго в период между инфузиями появились герпетические высыпания на губах, по поводу чего проводилась противовирусная терапия; очередная инфузия была проведена в срок; в дальнейшем герпетическая инфекция не рецидивировала. Инфузионных реакций не было ни у одного пациента.

Важно отметить, что на фоне терапии АФМ удалось снизить дозу ГК у всех пациентов. Так, через 3 месяца ее медиана уменьшилась с 15,0 [10,0; 15,0] до 10,0 [8,75; 12,5] мг/сут. ($p=0,0044$), через 6 месяцев – до 7,5 [5,0; 10,0] мг/сут. ($p=0,0014$). 11 из 12 пациентов продолжают получать гидроксихлорохин в суточной дозе 200–400 мг/сут., 1 пациент получает ММФ в дозе 1500 мг/сут. Терапия АФМ по 300 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели продолжена 11 больным. 1 пациент ввиду недостаточного ответа на АФМ (сохранение рефрактерной тромбоцитопении и лейкопении) переключен на терапию ритуксимабом.

Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований MUSE [14], TULIP-1 [15], TULIP-2 [16] и TULIP-LTE [17]. Так, в исследовании TULIP-2 индекс тяжести поражения кожи при СКВ CLASI на начало терапии АФМ составлял более 10 баллов, а через 12 недель отмечалось его снижение практически на 50% [16]. В настоящей работе, как и в исследованиях MUSE и TULIP-1 [14, 15], на фоне терапии АФМ регистрировалось уменьшение числа болезненных и припухших суставов, однако в исследовании TULIP-2 оно было статистически не значимым [16]. На 52-й неделе, по данным MUSE, критериям

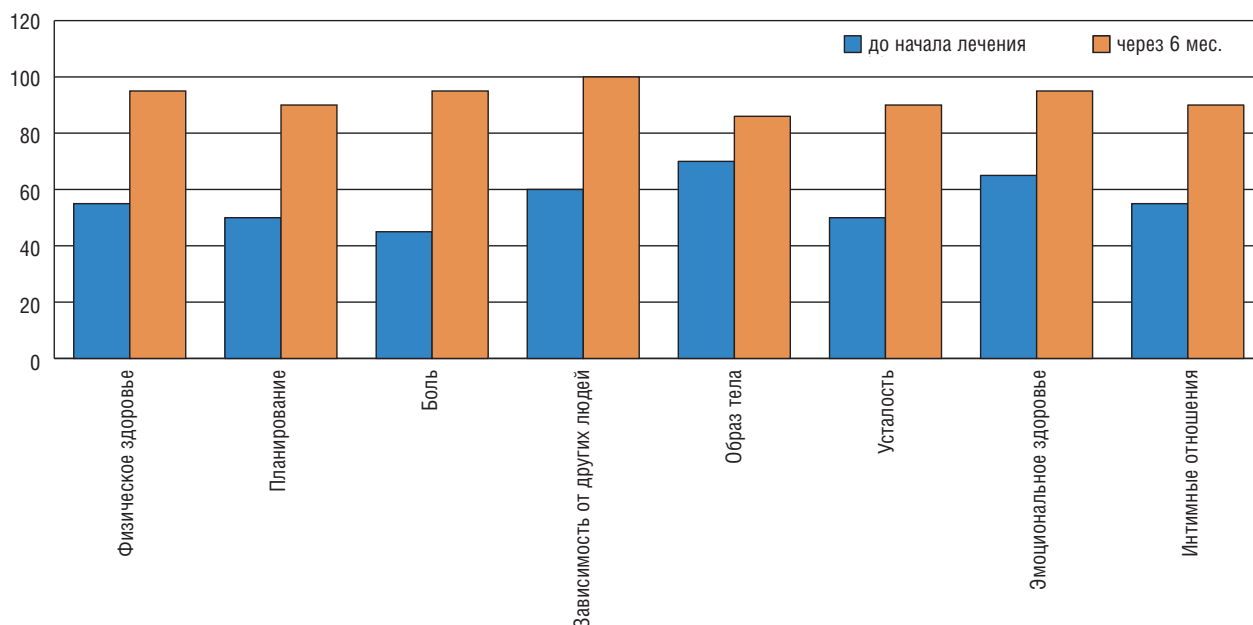


Рис. 1. Динамика качества жизни, связанного со здоровьем (по опроснику LupusQoL), на фоне терапии анифролумабом

низкой активности LLDAS соответствовали 27,9% пациентов [14]. На фоне терапии АФМ было отмечено статистически значимое снижение дозы ГК. В исследовании TULIP-LTE к 4-му году терапии АФМ 74,4% пациентов получали ГК в поддерживающей дозе до 5 мг/сут. или не принимали ГК [17]. В исследовании TULIP-LTE наиболее часто отмечались инфекционные НЯ, в том числе реактивация опоясывающего герпеса, однако большинство случаев были легкими или умеренными и поддавались лечению противовирусными препаратами [17]. Результаты, полученные в ходе 52-недельных исследований III фазы TULIP-1 и TULIP-2, последующего 3-летнего долгосрочного продленного наблюдения и 3-летнего открытого продления исследования II фазы MUSE, показали благоприятный долгосрочный профиль безопасности АФМ при СКВ при снижении активности заболевания и сокращении использования ГК, что в свою очередь позволило снизить риск серьезных НЯ длительной терапии ГК, таких как остеопороз и переломы, сердечно-сосудистые события, остеонекроз [25].

Результаты настоящей работы сопоставимы с данными, полученными в исследовании Т.М. Решетняк и соавт. [26], где была доказана эффективность и безопасность 6-месячной терапии АФМ у пациентов с СКВ. Так же, как и в нашем исследовании, отмечалось быстрое уменьшение кожных проявлений СКВ, более быстрый регресс ОККВ, более длительное разрешение дискоидных высыпаний и алопеции, положительная динамика симптомов полиартрита; удалось достичь статистически значимого снижения дозы ГК ($p < 0,001$). Через 3 месяца после начала терапии АФМ отмечено уменьшение иммунологической активности процесса в виде статистически значимого снижения уровня анти-дсДНК ($p = 0,01$), однако не отмечалось положительной динамики содержания С3 ($p = 0,92$) и С4 ($p = 0,2$) компонентов комплемента. После 6 месяцев терапии АФМ низкая активность заболевания по критериям LLDAS отмечалась у 13 (62%) из 21 пациента. Как и в нашем исследовании, наиболее частым НЯ стала герпетическая инфекция, в том числе развитие тяжелого опоясывающего герпеса, что потребовало отмены АФМ; у 2 пациенток старше 65 лет развилась пневмония, в связи с чем инфузии АФМ были временно прекращены. Ввиду развития вышеуказанных НЯ авторы предлагают рассмотреть возможность профилактического лечения ацикловиром пациентов с герпетической инфекцией в анамнезе, обеспечить

вакцинацию противопневмококковой вакциной больных старше 60 лет, а также избегать назначения АФМ при наличии тяжелого опоясывающего герпеса в анамнезе.

Данные настоящей работы также согласуются с результатами многоцентрового ретроспективного исследования С. Тани и соавт. [27], в которое были включены 26 пациентов с тяжелой и среднетяжелой СКВ. Уже через 4 недели после начала терапии АФМ было отмечено значительное уменьшение кожных проявлений СКВ ($p < 0,001$), а также количества болезненных ($p = 0,03$) и припухших ($p = 0,02$) суставов. Через 3 месяца 33% пациентов достигли клинико-лабораторной ремиссии, а 46% соответствовали критериям низкой активности заболевания LLDAS; через 6 месяцев данные показатели составили 50% и 80% соответственно. Статистически значимое снижение среднесуточной дозы ГК регистрировалось, начиная с 4-й недели терапии ($p = 0,04$). В целом данное исследование подтвердило высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности АФМ.

Выводы

1. Терапия АФМ по схеме 300 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели является высокоэффективной и относительно безопасной у больных СКВ с высокой и умеренной активностью.
2. К 6-му месяцу стандартной терапии АФМ низкая активность, согласно критериям LLDAS, отмечена у 66%, клинико-лабораторная ремиссия (SLEDAI-2K=0) – у 16% пациентов.
3. Статистически значимое снижение дозы ГК достигнуто к 3-му месяцу терапии АФМ.

Финансовая поддержка

Препарат Анифролумаб по программе раннего доступа предоставлен фармацевтической компанией AstraZeneca.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: Interferon and beyond. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:533-560. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-042422
3. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 14412/1995-4484-2019-452-461
4. Crow MK, Olfertiev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
5. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol*. 2020;67:87-94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014
6. Zhou X, Yan J, Lu Q, Zhou H, Fan L. The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: The aberrant distribution and function of different cell types in skin lesions. *Scand J Immunol*. 2021;93(1):e12933. doi: 10.1111/sji.12933
7. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, Maudoux AL, Lories RJ, Houssiau FA, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1579-1588. doi: 10.1002/art.22578
8. Hu YC, Tsai IJ, Hsu HY, Chiang BL, Yang YH. Identification of monoclonal antibodies against human renal glomerular endo-

- thelial cells in lupus nephritis that induce endothelial interferon-alpha production. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):171. doi: 10.1186/s13075-021-02552-5
9. Raftopoulos S, Rapti A, Karathanasis D, Evangelopoulos ME, Mavragani CP. The role of type I IFN in autoimmune and autoinflammatory diseases with CNS involvement. *Front Neurol.* 2022;13:1026449. doi: 10.3389/fneur.2022.1026449
 10. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
 11. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
 12. Bui A, Patel P, Sanghavi DK. Anifrolumab. 2024.
 13. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5): 537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
 14. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, Illei GG, Tummala R. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: Post-hoc analysis of the phase Ib MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):706-713. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212504
 15. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al.; TULIP-1 study investigators. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
 16. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
 17. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, 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;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392
 18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®, 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001857)-(РГ-РУ) от 27.02.2023. [Instructions for the medical use of the drug SAFNELO®, 300 mg (concentrate for the preparation of solution for infusions). Registration certificate LP-No.(001857)-(RG-RU) dated 27th February, 2023 (In Russ.)].
 19. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
 20. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-291.
 21. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-894. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x
 22. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, 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;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
 23. McElhone K, Abbott J, Shelmardine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, 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;57(6):972-979. doi: 10.1002/art.22881
 24. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al.; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615-1621. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
 25. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000590. doi: 10.1136/lupus-2021-000590
 26. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Глухова СИ, Шкиреева СЮ, и др. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). *Современная ревматология.* 2024;18(2):16-24. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NY, Glukhova SI, Shkireeva SY, et al. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24
 27. Tani C, Cardelli C, Zen M, Moroni L, Piga M, Ceccarelli F, et al. Anifrolumab in refractory systemic lupus erythematosus: A real-world, multicenter study. *J Rheumatol.* 2024;51(11):1096-1101. doi: 10.3899/jrheum.2024-0053

Болотова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Яковлева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3428-6425>

Ильиных Е.К. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2283-0173>

Рассовская Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6575-1274>