

Фенотип системной красной волчанки как фактор выбора рациональной терапии

А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, В. П. Голоскова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется многообразием клинических проявлений, которые определяются как отдельные фенотипы заболевания. Несмотря на универсальность иммунопатологических реакций, в основе которых лежит образование антиядерных антител и антител к нативной ДНК, спектр и выраженность иммунологических нарушений при отдельных фенотипах различаются. В настоящее время доказана роль интерферонов (ИФН) I типа в развитии СКВ. Гиперсекреция ИФН-α и ИФН-β ведет к антителопродукции к компонентам клеточного ядра через активацию системы нативного и адаптивного иммунитета. Современная стратегия лечения предусматривает достижение ремиссии либо низкой активности с помощью применения иммунодепрессантов, в том числе селективных, к числу которых относятся биологические агенты. Согласно обновленным международным рекомендациям для лечения СКВ наряду с ритуксимабом и белимумабом может быть использован анифролумаб – моноклональные антитела к ИФН I типа, продемонстрировавший высокую эффективность в лечении СКВ с кожно-слизистыми и суставными поражениями. В статье приведено собственное клиническое наблюдение по анализу эффективности и безопасности анифролумаба в лечении молодой пациентки с СКВ высокой активности и выраженными кожными проявлениями. Было показано, что после первых инъекций препарата произошла быстрая динамика кожного и суставного синдрома, активность СКВ снизилась с максимальной до минимальной по индексу SELENA-SLEDAI. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения анифролумаба в схему лечения при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная красная волчанка, клинические фенотипы, анифролумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The phenotype of systemic lupus erythematosus as a factor in rational therapy choosing

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, V. P. Goloskova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by a variety of clinical manifestations, which are defined as separate phenotypes of the disease. Despite the universality of immunopathological reactions, which are based on the formation of anti-nuclear antibodies and antibodies to native DNA, the spectrum and severity of immunological disorders in individual phenotypes are different. The role of type I interferons (IFN) in the SLE pathogenesis has now been proven. Hypersecretion of IFN-α and IFN-β leads to the production of antibodies against the components of the cell nucleus through activation of the native and adaptive immunity system. The current treatment strategy provides for achieving remission or low activity with immunosuppressants, including selective ones, such as biological agents. According to the updated international recommendations, anifrolumab, monoclonal antibodies against type I IFN, which has demonstrated high efficacy in the treatment of SLE with skin-mucous and joint lesions, can be used for the treatment of SLE along with rituximab and belimumab. The article presents our own clinical observation on the analysis of the efficacy and safety of anifrolumab in the treatment of a young patient with high-activity SLE and pronounced skin manifestations. It was shown that after the first injections of the drug, there was a rapid dynamics of skin and joint syndrome, the activity of SLE decreased from maximum to minimum according to the SELENA-SLEDAI index. The results obtained confirm the rationale of including anifrolumab in the treatment regimen in cases of insufficient previous therapy.

KEYWORDS: systemic lupus erythematosus, clinical phenotype, anifrolumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся неконтролируемой продукцией аутоантител к компонентам клеточного ядра, которые индуцируют системный иммуновоспалительный процесс с поражением различных органов и тканей [1–3].

В основе развития СКВ лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам, приводящее к поликлональной (В-клеточной), а позднее антиген-специфической (Т-клеточной) активации иммунного ответа. СКВ вполне обоснованно относится к мультифакториальным заболеваниям, патогенез которого обусловлен комбинацией генетической предрасположенности (связь с определенными антигенами системы HLA I (A, B, C) и 2 классов (DR3)), экзогенных факторов (инсоляция, медикаменты,

вирусные инфекции и др.), кишечного дисбиоза [2, 3]. Иммунопатологические механизмы СКВ тесно связаны с дефектами иммунорегуляции, которые проявляются гиперпродукцией цитокинов Th₂-типа (ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10). Указанный спектр цитокинов относится к аутокринным факторам активации В-лимфоцитов, которые синтезируют антиядерные антитела (АНА) [1–4]. В результате универсальной реакции антиген-антитело с присоединением комплемента формируются циркулирующие иммунные комплексы, фиксация которых в тканях приводит к иммунокомплексному воспалению и повреждению жизненно важных органов [4]. Системное иммунное воспаление также может быть связано с повреждением эндотелия, вызванным цитокинами, например ИЛ-1 и ФНО-α, активацией лейкоцитов и системы комплемента [3, 5, 8].

Клинические фенотипы СКВ

Характерный для СКВ клинический полиморфизм тесно связан с особенностями иммунологических нарушений. Как известно, течение заболевания может принимать самые разные формы в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза, причем активность процесса и специфика органных поражений не являются константой и подвержены значительным колебаниям. На основании манифестации того или иного клинического феномена выделяют такие фенотипы заболевания, как СКВ с преимущественным поражением кожи, СКВ с поражением почек (люпус-нефритом), СКВ с поражением центральной нервной системы (нейролюпус), СКВ с поражением легких, СКВ с гематологическими нарушениями (тромбоцитопенией), СКВ с вторичным антифосфолипидным синдромом и др. Согласно действующим клиническим рекомендациям (АРР, 2017, EULAR, 2023), ведение пациентов с СКВ определяется не только активностью иммунновоспалительного процесса, но и спецификой и тяжестью органных поражений. Фенотип заболевания обусловлен ключевым для данной клинической формы механизмом иммунных нарушений, что требует дифференцированного подхода к применению иммунодепрессивной терапии [1–3, 22, 23].

Одним из базисных процессов в патогенезе СКВ является нарушение врожденного иммунитета с активацией продукции интерферонов типа I (ИФН- α и ИФН- β) полипотентными, в т. ч. плазматцитоидными дендритными клетками, с последующей активацией клеток адаптивного иммунитета. Активация системы ИФН типа I связана с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу (NET – neutrophil extracellular traps, захват клеток нейтрофильными «ловушками») [1, 3, 9, 10]. Результатом этих процессов является образование «интерферогенных» иммунных комплексов (ИК), включающих НК, НК-связывающие белки и антиядерные антитела [9]. Гиперпродукция ИФН- α ассоциируется с обнаружением «волчаночных» аутоантител, в первую очередь к РНК-содержащим антигенам, но их уровень не коррелирует с активностью СКВ и не меняется на фоне терапии [1, 9, 10]. У пациентов с СКВ даже при низкой активности заболевания присутствуют естественные аутоантитела к ИФН типа I, в то время как при COVID-19 такие антитела появляются лишь при тяжелом течении инфекции, что говорит об определенной степени специфичности указанных антител [1, 5]. Вместе с тем установлено, что антитела к ИФН типа I играют важную роль в развитии эффективного противовирусного иммунитета у больных с COVID-19. Эти данные создают предпосылки для расшифровки механизмов взаимосвязи между вирусной инфекцией и аутоиммунитетом в целом [1, 2]. Широкий спектр клинических проявлений, общий как для вирусных инфекций, так и для СКВ: астения, лихорадка, артралгии, миалгии, головные боли, гематологические нарушения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), поражение кожи, суставов, почек, центральной нервной системы (ЦНС), также ассоциирован с гиперпродукцией ИФН типа I [9, 10].

В развитии тромботических нарушений большое значение имеют антитела к фосфолипидам, которые, связываясь с ними, реагируют с антигенами, сформировавшимися в процессе взаимодействия фосфолипидных компонентов мембран эндотелиоцитов, тромбоцитов и β_2 -гликопротеина I [5].

В результате такого взаимодействия происходит подавление синтеза антикоагулянтных (простагличина, антитромбина III, аннексина V и пр.) и усиление образования прокоагулянтных (тромбоксана, тканевого фактора, фактора активации тромбоцитов и др.) медиаторов, индуцируется активация эндотелия (экспрессия молекул адгезии) и тромбоцитов, происходит дегрануляция нейтрофилов [5, 9]. Учитывая, что СКВ развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, предполагается важная роль нарушений гормональной регуляции в патогенезе заболевания [3, 4, 9]. Так, избыток эстрогенов и пролактина стимулирует иммунный ответ, а недостаток андрогенов обладает иммуносупрессивной активностью [5]. При этом установлено, что эстрогены обладают способностью стимулировать синтез Th₂-цитокинов.

Современное ведение пациентов с СКВ

В связи с многообразием клинических проявлений СКВ это заболевание требует междисциплинарного, индивидуального подхода, длительной, а в большинстве случаев – пожизненной терапии, причем стратегия ведения пациентов, применяемые схемы фармакотерапии должны модифицироваться в зависимости от меняющейся клинической ситуации [1, 3, 5]. Основной целью лечения является достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания, альтернативная цель – низкая активность СКВ и минимизация органных повреждений. Чрезвычайно важной является задача своевременной диагностики заболевания, адекватный скрининг и последующий мониторинг органных повреждений, раннее начало и строгое соблюдение лечебных мероприятий для реализации стратегии «лечение до достижения цели» [1–3].

Согласно обновленным клиническим рекомендациям EULAR, 2023, патогенетическая терапия СКВ проводится системными глюкокортикоидами (ГК) и иммунодепрессантами. Спектр болезней-модифицирующих препаратов, рекомендованных для лечения СКВ, включает традиционные иммунодепрессанты: гидроксихлорохин, метотрексат, микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус, воклоспорин) и селективные иммунодепрессанты – биологические агенты: белимумаб, анифролумаб, ритуксимаб [6, 11–13, 15, 18, 22–24].

С учетом доказанного терапевтического эффекта и относительно низкой токсичности гидроксихлорохин (ГХ) рекомендован всем пациентам с СКВ в целевой дозе 5 мг/кг реальной массы тела в день при отсутствии противопоказаний [11]. Препарат переносится пациентами хорошо, однако стоит учитывать риск развития побочных эффектов, наиболее опасный из которых – ретинопатия, поэтому показано профилактическое обследование офтальмологом в процессе лечения не реже 1 раза в год. Наряду с иммуносупрессивным действием ГХ обладает антигиперлипидемическим эффектом и снижает риск тромботических осложнений [11], что важно с учетом повышенного сердечно-сосудистого риска при СКВ. МТ, ММФ рассматриваются в качестве второй линии терапии при лечении активного кожного синдрома [13, 14, 22, 23].

Важным компонентом патогенетического лечения пациентов с СКВ остаются глюкокортикоиды (ГК), которые в последнее время рассматриваются как средства

«bridging-терапии», применяемые коротким курсом для купирования «вспышек» активности СКВ. Схема лечения ГК зависит от активности, типа и тяжести органических поражений, при этом доза ГК должна быть снижена до поддерживающей дозы ≤ 5 мг/сут как можно быстрее, с последующей отменой, если это возможно [12, 22, 23]. При умеренном или тяжелом течении, развитии угрожающих для жизни проявлений СКВ показано проведение пульс-терапии с внутривенным введением метилпреднизолона (125–1000 мг/сут, в течение 1–3 дней), что приводит к быстрому терапевтическому эффекту, исключает развитие глюкокортикоидной зависимости и побочных эффектов, возникающих при системном применении ГК [12, 22].

Следует отметить, что при лечении СКВ, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (АФС), показано длительное применение антагонистов витамина К после первого тромботического события. У пациентов с СКВ без АФС, но с профилем высокого риска антифосфолипидных антител следует рассмотреть прием аспирина в низких дозах (75–100 мг/сут) [5, 22, 23].

Включение иммуносупрессивных средств: метотрексата (МТ), азатиоприна (АЗА), микофенолата мофетила (ММФ), ингибиторов кальциневрина в схемы лечения позволяет увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне более низких доз ГК [14, 22–24]. Показаниями к назначению цитостатических препаратов являются активный волчаночный нефрит (ВН) и развитие васкулита, геморрагического альвеолита, поражение ЦНС, высокая активность болезни и резистентность к ГК [22, 23].

Как отмечалось выше, выбор цитостатиков зависит прежде всего от клинического фенотипа СКВ, тяжести органических поражений, прогноза для жизни. Наряду с этим следует учитывать и такие факторы, как возраст пациента, репродуктивный потенциал, наличие коморбидной патологии, степень кардиоваскулярного риска, инфекционных осложнений, безопасность и стоимость препарата [1, 5, 22, 23]. У пациентов с жизнеугрожающими поражениями внутренних органов, развитием люпус-нефрита, геморрагического альвеолита, нейрорлюпуса показана пульс-терапия циклофосфамидом (ЦФ) в дозе от 0,5 до 1 г/м² в течение 6 месяцев, затем ежеквартально в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и приемом ГК внутрь [22, 23]. Длительное лечение АЗА применяют для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии, а также при резистентных к ГК формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, при поражении кожи, серозитах. Стандартная терапевтическая доза составляет 2–3 мг/кг массы тела в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее 6–9 месяцев [22, 23].

МТ эффективен в отношении рефрактерных к моно-терапии ГК волчаночных артрита и миозита, нейропсихических проявлений. Существуют данные об эффективности циклоспорина и других ингибиторов кальциневрина, в частности воклоспорина, при нефротическом синдроме, связанном с люпус-нефритом, а также при тромбоцитопении. Пациенты с активным пролиферативным волчаночным нефритом должны получать низкие дозы внутривенно ЦФ

либо ММФ, который превосходит ЦФ по безопасности и рекомендован в качестве препарата первой линии при умеренной тяжести люпус-нефрита. После достижения ответа лечение волчаночного нефрита следует продолжать не менее 3 лет [1, 3, 5, 22–24].

Из генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) первым препаратом, доказавшим свою эффективность в лечении обострений СКВ, был ритуксимаб. В последующем арсенал ГИБП для лечения СКВ пополнился препаратами белимумаб и анифролумаб [7, 15, 19, 20]. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD 20, который расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах [7, 15]. Действие ритуксимаба направлено на подавление активности В-клеток, а именно на торможение их трансформации в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины – антитела [15]. Ритуксимаб должен быть применен при тяжелом течении заболевания, рефрактерности к стандартным методам терапии, в т. ч. к ЦФ, а также развитию жизнеугрожающих осложнений аутоиммунной тромбоцитопении, катастрофическом антифосфолипидном синдроме и др. [7, 15]. Белимумаб – специфический ингибитор белка, стимулирующего В-лимфоциты (BLyS) [17]. Этот препарат блокирует связывание растворимого протеина BLyS, определяющего выживание В-клеток, с рецепторами к данному фактору на В-клетках [17]. Показанием к применению белимумаба является недостаточная эффективность или непереносимость традиционной терапии при умеренно тяжелом течении СКВ, в качестве препарата второй линии при лечении активного кожного заболевания, а также в терапии волчаночного нефрита [17, 18].

Новым подходом к фармакотерапии СКВ стала разработка моноклональных антител, блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [1, 6, 19, 20]. Таким препаратом является анифролумаб (АФМ) – человеческое моноклональное антитело IgG1κ, связывающееся с клеточным рецептором для ИФН α (IFNAR 1) с высокой аффинностью и специфичностью [20, 21]. В Российской Федерации этот препарат зарегистрирован и используется в качестве дополнительной терапии СКВ среднетяжелого и тяжелого течения [3]. Клинически значимым преимуществом препарата являются эффективность в отношении суставных проявлений, быстрое воздействие на поражения кожи, ее придатков, повышение качества жизни пациентов [3, 19–21]. Следует подчеркнуть, что обновленные рекомендации EULAR 2023 рассматривают анифролумаб в качестве эффективной опции для лечения пациентов с активной СКВ, резистентных к ГХ и низким дозам ГК, а также отмечают безусловное преимущество этого препарата в быстром купировании кожных и суставных проявлений заболевания. Немаловажным является тот факт, что включение анифролумаба в схему лечения позволяет снизить дозу системных ГК и даже полностью их исключить, что очень важно в аспекте профилактики ГК-ассоциированных осложнений.

В качестве иллюстрации терапевтической эффективности и безопасности лечения препаратом анифролумаб пациентов с активной СКВ приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 2001 г.р., жительница одного из регионов ЮФО, была в срочном порядке госпитализирована в ГУЗ «Клиническая больница № 4 г. Волгограда» в октябре 2023 года с жалобами на боли воспалительного характера в суставах кистей, припухлость 2, 3 пястно-фаланговых суставов, боли и припухлость в области лучезапястных, коленных суставов, утреннюю скованность в суставах до 1 часа, на высыпания эритематозного характера на коже лица, в зоне декольте, на кистях, выпадение волос, субфебрильную температуру, выраженную слабость.

Из анамнеза известно, что эритематозные высыпания впервые появились в 2018 году. Около года пациентка проходила лечение только у дерматолога и получала локальную терапию. В 2019 году обследована ревматологом в г. Ростове-на-Дону, где впервые был установлен диагноз «системная красная волчанка». При лабораторном исследовании в крови обнаружена лейкопения, повышение уровня антинуклеарного фактора, в анализах мочи – умеренная протеинурия. Лечащим врачом была рекомендована биопсия почки, которая не была выполнена. Тогда пациентка наблюдалась у ревматолога нерегулярно, отмечалась низкая приверженность к лечению. В качестве терапии принимала 4 таблетки метилпреднизолона в дозе 4 мг, плаквенил по 200 мг 2 раза в день, нестероидные противовоспалительные препараты. Состояние существенно не менялось, кожный синдром сохранялся, появился артрит с поражением суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, субфебрилитет, нарастала слабость, выпадение волос.

При поступлении состояние пациентки оценено как средней тяжести. Рост – 167 см, вес – 79 кг, ИМТ – 28,3. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При оценке суставного синдрома выявлена деформация коленных суставов за счет экссудативных явлений, болезненность при пальпации и активном движении. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД – 20/мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 80 уд/мин., АД – 125/80 мм рт. ст. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание – свободное,

Таблица 1
Динамика общего анализа крови пациентки С.

	06.10.23 г.	16.01.24 г.
RBC, $\cdot 10^{12}/л$	3,6	3,5
HGB, г/л	111	109
WBC, $\cdot 10^9/л$	4,7	6,2
PLT, $\cdot 10^9/л$	191	198
СОЭ, мм/час	31	4

Таблица 2
Динамика общего анализа мочи пациентки С.

	08.10.23 г.	16.01.24 г.
Уд. вес	1023	1014
Белок	0,85 г/л	0,4 г/л
Эритроциты	2–4	1–2
Лейкоциты	1–2	6–7

Таблица 3
Динамика активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI у пациентки С.

06.10.23 г.	18
08.12.23 г.	18
16.01.24 г.	6
19.02.24 г.	4

безболезненное. Стул – регулярный, без патологических примесей. Отеков нет. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. В анализах крови наблюдалась анемия легкой степени – гемоглобин 109 г/д, лейкоциты $6,2 \times 10^9/л$, тромбоциты – $258 \times 10^9/л$, ускорение СОЭ до 31 мм/час (по Панченкову), биохимический анализ крови был в пределах нормы. Иммунологические маркеры СКВ: антинуклеарный фактор 1:640, антитела к нативной ДНК – 4,5 МЕ/мл, С3 компонент комплемента 1,65 г/л, С4 компонент комплемента 0,19 г/л (в пределах нормы). В анализах мочи наблюдалась протеинурия – белок 0,85 г/л. По данным УЗИ ОБП структурных изменений выявлено не было. По результатам эхокардиографии выявлено расхождение листков перикарда до 5 мм. Было проведено рентгенологическое обследование и выявлен артрит коленного сустава I стадии. На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных был выставлен диагноз: системная красная волчанка, подострое течение, активность 3, SLEDAI 18 с поражением суставов (артрит), мышц (миозит), лихорадочным синдромом, поражением сердца (экссудативный перикардит), поражением кожи (эритематозные высыпания), почек (люпус-нефрит), иммунологическими нарушениями (АНФ 1:640).

Учитывая высокую активность заболевания, наличие органических поражений, пациентке в стационаре была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг, с дальнейшим переводом на метилпреднизолон 4 мг – 20 мг 1 раз в день – 2 недели с постепенным снижением дозы до 5–7,5 мг/нед, гидроксихлорохином по 200 мг 2 раза. В декабре 2023 г., учитывая преобладание кожных проявлений и неэффективность стандартной базисной терапии, было принято решение об инициации терапии генно-инженерным препаратом – блокатором рецепторов интерферона I типа анифролумабом в дозе 300 мг внутривенно капельно. После первой инъекции наблюдалась выраженная положительная динамика: уменьшились эритематозные высыпания на коже лица, в зоне декольте, на кистях, боли и видимых экссудативных явлений в суставах нет, значительно снизилась активность заболевания по индексу SELENA-SLEDAI до 6 баллов. Через месяц после начала лечения активность заболевания по индексу SELENA-SLEDAI составила 4 балла. Динамика лабораторных показателей и клинических показателей активности СКВ представлена в *таблицах 1–3* и на *рисунке 1*. Обратное развитие кожного синдрома под влиянием терапии анифролумабом продемонстрировано на *рисунках 2* (до лечения) и *3* (после лечения).

Следует отметить, что нами не отмечено каких-либо нежелательных явлений на фоне лечения анифролумабом. Пациентка продолжает рекомендованную терапию, эффект в плане купирования суставного и кожного синдрома сохраняется, протеинурия не нарастает, более того, имеет тенденцию к снижению, доза метилпреднизолона снижена до 4 мг в сутки.

Обсуждение

Как следует из представленного нами клинического наблюдения и как показывает реальная практика, реализация основополагающих принципов ведения пациентов с СКВ остается трудной задачей. Это касается не только внедрения стратегии «лечение до достижения цели», но и диагностики, адекватной оценки активности СКВ и тяжести поражения, интерпретации лабораторных и инструментальных данных.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что СКВ – это заболевание с множеством клинических портретов, причем нередко имеет место трансформация одного фенотипа в другой. Особенностью течения СКВ является и волнообразность с эпизодами высокой активности, развитием жизнеугрожающих осложнений (так называемыми вспышками – flare) и периодами относительного благополучия с умеренной или низкой активностью или даже со спонтанной ремиссией. Такой полиморфизм манифестации и нестабильность процесса представляют серьезный вызов для специалиста, т.к. требуют наиболее рационального взвешенного подхода к терапии и применению базисных препаратов.

Что касается ранней диагностики СКВ, то это требование выполняется не всегда в силу объективных и субъективных причин. В ряде случаев имеет место позднее обращение пациентов за медицинской помощью. Нередко поздняя диагностика является следствием несогласованности между специалистами разного профиля, отсутствием порядка маршрутизации пациентов с подозрением на СКВ, низкой доступностью специализированной ревматологической помощи и иммунологического исследования в отдаленных районах. Так, у наблюдаемой нами пациентки дебют СКВ характеризовался типичным кожным синдромом – волчаночной эритемой в 2018 году. При этом пациентка получала только топические ГК без существенного эффекта и не была направлена на обследование к ревматологу. Диагноз СКВ был установлен спустя год в областном центре, когда наряду с кожным синдромом были обнаружены гематологические и почечные поражения. Проводимая стандартная терапия СКВ комбинацией ГК и гидроксихлорохина была неэффективной. Сохранялась активность СКВ, нарастали

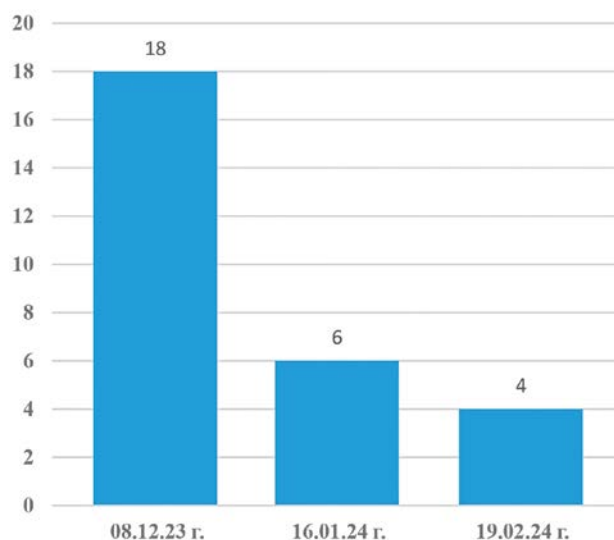


Рисунок 1. Динамика индекса активности СКВ у пациентки С.

конституциональные проявления (слабость, субфебрилитет), анемия, алопеция, появился суставной синдром, было выявлено поражение перикарда, сохранялись признаки среднетяжелого волчаночного нефрита. Следует отметить низкую комплаентность к проводимой терапии самой пациентки.

С учетом клинического фенотипа СКВ у наблюдаемой нами пациентки, характеризующегося выраженным кожным синдромом, полиартритом, умеренно выраженным серозитом и гломерулонефритом, высокой активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI, несмотря на применение ГК в дозе до 16 мг метилпреднизолона в комбинации с 400 мг гидроксихлорохина, было принято обоснованное решение



Рисунок 2. Кожные проявления СКВ у пациентки С. до лечения



Рисунок 3. Кожные проявления СКВ у пациентки С. через 2 месяца после начала лечения

об инициации терапии биологическим агентом анифролумабом, рекомендованным для данного фенотипа болезни [6, 22]. Под влиянием проводимого лечения с включением анифролумаба была достигнута быстрая обратная динамика кожных и суставных проявлений, улучшилось самочувствие, купирован субфебрилитет, стало возможно снижение дозы метилпреднизолона с 16 мг до 4 мг в сутки.

Заключение

Анализ современных достижений в области изучения патогенеза, клинической манифестации, диагностики и лечения СКВ свидетельствует о том, что парадигма ведения пациентов с этим заболеванием претерпела существенные изменения за последние годы. В настоящее время разработаны более строгие критерии для верификации диагноза СКВ, широко применяются валидированные шкалы для объективизации активности заболевания и мониторинга тяжести органных поражений. Предложен дифференцированный подход к выбору болезнь-модифицирующей терапии, основанный на анализе фенотипа болезни. Разработана и внедрена стратегия «лечение до достижения цели», предусматривающая интенсификацию терапии при недостаточном ответе на традиционные иммунодепрессанты, при этом сделан упор на минимизацию доз ГК и даже их полное исключение. Предлагаются новые терапевтические мишени для коррекции ключевых механизмов иммунного воспаления при СКВ, одним из которых является гиперпродукция ИФН I типа. Блокада активности этого медиатора с помощью препарата анифролумаб позволяет получить терапевтический ответ при резистентности к стандартной терапии. На основании собственных наблюдений может быть подтверждена эффективность и безопасность этого препарата в лечении СКВ с выраженными кожными и суставными проявлениями.

Список литературы / References

- Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Лиля А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (1): 5–14. Solov'yev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020; 58(1): 5–14. [In Russ.]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021; 59(5): 537–46. 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). Rheumatology Science and Practice. 2021; 59(5): 537–46. [In Russian]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-537-46
- Fanouriakis A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis 2024; 83: 15–29. DOI: 10.1136/ard-2023-224762
- Насонов Е.Л., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Nasonov EL, editor. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media. 2017. 464 p. (In Russ.).

- Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Аршинов А.В. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(4): 397–412. Nasonov EL, Solov'yev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2022; 60(4): 397–412. [In Russ.]. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®. 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№ (001857)-(PF-RU) от 27.02.2023 г. Instructions for the medical use of the drug SAFNELO®, 300 mg (concentrate for the preparation of solution for infusions). Registration certificate LP-No. (001857)- (RG-RU) dated 02/27/2023. [In Russ.].
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019; 57(4): 452–461. [In Russ.]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
- Решетняк Т.М., Асеева Е.А., Шумилова А.А., Никишина Н.Ю., Шкиреева С.Ю., Лиля А.М. 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, Nikishina NYu, Shkireeva SYu, Lila AM. Portret pacienta s sistemnoy krasnoy volchankoy dlya naznacheniya inhibitora interferona tipa I anifrolumaba. Sovremennaya revmatologiya. 2023; 17(6): 14–21. [In Russ.]. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21
- Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях // Научно-практич. ревматол. 2007. № 1. С. 4–8. Nasonov EL, Solov'yev SK. Perspektivy primeneniya monoklonal'nyh antitel k B-limfocitam (rituksimab) pri vospalitel'nyh revmaticheskikh zabolevaniyakh // Nauchno-praktich. revmatol. 2007. № 1. S. 4–8. [In Russ.].
- Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, FitzGerald JD, Park GS, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006; 54(9): 2951–2962. DOI: 10.1002/art.22044
- Oke V, Gunnarsson I, Dorschner J, Ekejöll S, Zickert A, Niewold TB, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1): 107. DOI: 10.1186/s13075-019-1878-y
- Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MG, Crow MK. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. Arthritis Rheum. 2005; 52(5): 1491–1503. DOI: 10.1002/art.21031
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide M., Pijoan J., Garmendia M., Villar I., Martinez-Berriochoa A., Erdozain J.G., Aguirre C. Effects of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus // Lupus. Vol. 15. 2006. № 9. P. 577–583. DOI: 10.1177/0961203306071872
- Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A., Ginzler E.M., Isenberg D., Jayne D., Li L.S., Mysler E., Sánchez-Guerrero J., Solomons N., Wofsy D.; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis // J. Am. Soc. Nephrol. Vol. 20. 2009. № 5. P. 1103–1112. DOI: 10.1681/ASN.2008.101028
- Parker B. J., Bruce I. N. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus // Lupus. Vol. 16. 2007. № 6. P. 387–393. DOI: 10.1177/0961203307079502
- Moore R.A., Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis // Arthritis Res. Ther. Vol. 8. 2006. № 6. P. R182. DOI: 10.1186/ar2093
- Teun van Geldera E et al. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis Expert review of clinical pharmacology 2022. VOL. 15, NO. 5, 515–529 https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2092470
- Tam L.-S., Li E.K., Wong C.-K., Lam C.W.K., Li W.-C., Szeto C.-C. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial // Ann. Rheum. Dis. Vol. 65. 2006. № 3. P. 417–418. https://doi.org/10.1136/ard.2005.044248
- Chambers S.A., Isenberg D.A. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease // Lupus. Vol. 14. 2005. № 3. P. 210–214. DOI: 10.1191/0961203305lu21380a
- 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.
- 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/ce-2022-0040. Epub 2022 May 12.
- Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. Lupus. 2021; 30(8): 1254–1263. DOI: 10.1177/09612033211014267
- Abdul Razack A, Abdul Razack S, Shenason P, Shenason N, Mishra S, Zarrar R, et al. POS0701 Anifrolumab, an anti-interferon-α receptor monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus – A meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 600. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2782
- Lee YH, Song GG. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol. 2020 Nov 20. DOI: 10.1007/s00393-020-00928-7

Статья поступила / Received 03.05.24

Получена после рецензирования / Revised 07.05.24

Принята к публикации / Accepted 08.05.24

Сведения об авторах

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-1762-6056

Голоскова Виктория Павловна, студентка 6 курса лечебного факультета. ORCID: 0009-0007-7862-2132

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Бабеева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

About authors

Babaeva Aida R., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Kalinina Elena V., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-1762-6056

Goloskova Victoria P., 6th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0009-0007-7862-2132

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

Для цитирования: Бабеева А.Р., Калинина Е.В., Голоскова В.П. Фенотип системной красной волчанки как фактор выбора рациональной терапии. Медицинский алфавит. 2024; (10): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-7-12

For citation: Babaeva A.R., Kalina E.V., Goloskova V.P. The phenotype of systemic lupus erythematosus as a factor in rational therapy choosing. Medical alphabet. 2024; (10): 7–12. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-7-12

