

DOI: 10.32364/2587-6821-2026-10-3-8

# Клинико-иммунологические особенности системной красной волчанки у пациентов с повышенной экспрессией генов интерферонового «автографа»

М.М. Мусийчук<sup>1,2</sup>, Д.Б. Алиев<sup>2</sup>, С.В. Лапин<sup>3</sup>, В.Д. Назаров<sup>3</sup>, Е.А. Девяткина<sup>3</sup>, О.В. Инамова<sup>1,2</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «КРБ им. В.А. Насоновой», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** интерфероновый «автограф» (ИА) — повышение экспрессии ряда интерферон-индуцируемых генов, считается отличительной чертой некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки (СКВ). Знание клинических особенностей СКВ, ассоциирующихся с повышенным ИА, имеет потенциал для оценки стратегии ведения и прогноза при формировании стероидорезистентных и «трудных для лечения» форм. Вместе с тем изучены указанные особенности мало.

**Цель исследования:** изучить клинико-лабораторные особенности течения СКВ и оценить риск стероидорезистентности (СР) у больных с повышенной экспрессией генов ИА.

**Материал и методы:** изучены данные 19 женщин с СКВ в возрасте 18–45 лет. Выполнено определение уровня экспрессии генов интерферонов (ИФН) I типа (*IFI27*, *IFI44L*, *IFIT1*, *ISG15*, *SIGLEC1*, *ACTB*) методом ПЦР в реальном времени с расчетом суммарной экспрессии — ИА. Оценены клинико-лабораторные проявления СКВ у лиц с нормальным и повышенным ИА, а также риск СР, рассчитанный по оригинальной методике с помощью разработанного алгоритма и компьютерной программы.

**Результаты исследования:** у пациентов с серозитами чаще отмечено повышение экспрессии генов *IFIT1* (3 из 4 с серозитами против 3 из 15 без серозитов,  $p=0,05$ ) и *IFI44L* (3 из 4 с серозитами против 2 из 15 без серозитов,  $p=0,04$ ). У пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) чаще выявлена повышенная экспрессия генов *IFIT1* (4 из 5 с АФС против 3 из 14 без АФС,  $p=0,05$ ) и *SIGLEC1* (5 из 5 с АФС против 5 из 14 без АФС,  $p=0,02$ ). Пациенты с высоким ИА имели более высокий титр антинуклеарного фактора (АНФ) в дебюте заболевания (Ме [Q1; Q3] 1:1440 [1:280; 1:7040] против 1:640 [1:320; 1:960],  $p=0,02$ ), больший уровень сывороточной мочевой кислоты (МК) ( $407,3 \pm 147,9$  мкмоль/л против  $346,2 \pm 86,5$  мкмоль/л,  $p=0,04$ ) и общего холестерина ( $5,74 \pm 1,2$  ммоль/л против  $4,35 \pm 0,9$  ммоль/л,  $p=0,05$ ), чем пациенты с нормальным ИА. Пациенты с высоким ИА чаще имели риск развития СР (4 из 8 против 1 из 11 пациентов соответственно,  $p=0,05$ ).

**Заключение:** пациенты с высоким ИА чаще, чем пациенты с нормальным ИА, имеют более высокую иммунологическую активность в дебюте, более высокие уровни МК и холестерина. Повышенная экспрессия отдельных генов ИА чаще встречалась у пациентов с ювенильным дебютом, серозитами и АФС, чем у пациентов без серозитов и АФС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** системная красная волчанка, интерфероновый «автограф», гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, серозиты, антифосфолипидный синдром, стероидорезистентность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мусийчук М.М., Алиев Д.Б., Лапин С.В., Назаров В.Д., Девяткина Е.А., Инамова О.В., Гайдукова И.З. Клинико-иммунологические особенности системной красной волчанки у пациентов с повышенной экспрессией генов интерферонового «автографа». РМЖ. Медицинское обозрение. 2026;10(3):160–167. DOI: 10.32364/2587-6821-2026-10-3-8

## Clinical and immunological features of systemic lupus erythematosus in patients with upregulated interferon signature gene expression

М.М. Musiychuk<sup>1,2</sup>, D.B. Aliev<sup>2</sup>, S.V. Lapin<sup>3</sup>, V.D. Nazarov<sup>3</sup>, E.A. Devyatkina<sup>3</sup>, O.V. Inamova<sup>1,2</sup>, I.Z. Gaydukova<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** the interferon signature (IS), defined as upregulated expression of a panel of interferon-inducible genes, is considered an attribute of several autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE). Understanding the clinical patterns of SLE associated with an elevated IS holds potential for refining management tactics and prognostic assessment, particularly in the context of steroid-resistant and "difficult-to-treat" disease phenotypes. However, these characteristics remain insufficiently studied.

**Aim:** to investigate the clinical and laboratory patterns of SLE and to evaluate the risk of steroid resistance (SR) in patients with upregulated IS gene expression.

**Patients and Methods:** data from 19 female patients with SLE, aged 18–45 years, were analyzed. The expression levels of type I interferon (IFN) genes (*IFI27*, *IFI44L*, *IFIT1*, *ISG15*, *SIGLEC1*, *ACTB*) were determined by real-time PCR, with calculation of the cumulative expression score, the IS. Clinical and laboratory manifestations of SLE were compared between subjects with normal and elevated IS. The risk of SR was estimated using an original methodology based on a purpose-designed algorithm and computer software.

**Results:** patients with serositis exhibited more frequent upregulation of *IFIT1* expression (3 of 4 patients with serositis versus 3 of 15 without serositis,  $p=0.05$ ) and *IFI44L* expression (3 of 4 with serositis versus 2 of 15 without serositis,  $p=0.04$ ). Patients with antiphospholipid syndrome (APS) demonstrated more frequent overexpression of *IFIT1* (4 of 5 with APS versus 3 of 14 without APS,  $p=0.05$ ) and *SIGLEC1* (5 of 5 with APS versus 5 of 14 without APS,  $p=0.02$ ). Patients with a high IS had higher antinuclear antibody (ANA) titers at disease onset (Me [Q1; Q3] 1:1440 [1:280; 1:7040] versus 1:640 [1:320; 1:960],  $p=0.02$ ), elevated serum uric acid (UA) levels ( $407.3 \pm 147.9 \mu\text{mol/L}$  versus  $346.2 \pm 86.5 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.04$ ), and higher total cholesterol concentrations ( $5.74 \pm 1.2 \text{ mmol/L}$  versus  $4.35 \pm 0.9 \text{ mmol/L}$ ,  $p=0.05$ ) compared with patients with a normal IS. Patients with a high IS were more likely to be at risk of developing steroid resistance (4 of 8 versus 1 of 11 patients, respectively,  $p=0.05$ ).

**Conclusion:** patients with a high IS, compared with those with a normal IS, more frequently exhibit greater immunological activity at disease onset, along with higher serum UA and cholesterol levels. Upregulated expression of individual IS genes was more prevalent in patients with juvenile-onset disease, serositis, and APS than in patients without these manifestations.

**KEYWORDS:** systemic lupus erythematosus, interferon signature, hyperuricemia, cardiovascular risk, serositis, antiphospholipid syndrome, steroid resistance.

**FOR CITATION:** Musiychuk M.M., Aliev D.B., Lapin S.V., Nazarov V.D., Devyatkina E.A., Inamova O.V., Gaydukova I.Z. Clinical and immunological features of systemic lupus erythematosus in patients with upregulated interferon signature gene expression. *Russian Medical Inquiry*. 2026;10(3):160–167 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2026-10-3-8

## ВВЕДЕНИЕ

Интерфероновое звено играет одну из важных ролей в патогенезе системной красной волчанки (СКВ) и связано с некоторыми особенностями данного заболевания. Известно, что повышенный сывороточный уровень интерферонов (ИФН) I типа ассоциируется с поздним дебютом СКВ и большей встречаемостью паникулита, а также с повышением потребности в глюкокортикоидах (ГК) [1]. Снижение уровня ИФН посредством назначения антиинтерфероновых препаратов представляется перспективным способом преодоления стероидорезистентности (СР) и связанной с ней коморбидности [2].

Интерфероновый «автограф» (ИА) — повышение экспрессии ряда ИФН-индуцируемых генов — считается отличительной чертой некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе СКВ [3]. Предполагается, что эти гены играют значительную роль в патогенезе заболевания, определяя особенности течения, что может иметь важное значение для диагностики, прогнозирования и выбора индивидуальных стратегий терапии [4].

Интерфероны I типа играют ключевую роль в патогенезе СКВ, о чем свидетельствуют данные генетической чувствительности и связи активации пути ИФН-I с активностью заболевания [5, 6]. Белки ИФН-I трудно измерить непосредственно в кровотоке, поэтому активация пути ИФН-I количественно определяется с помощью ИА [7, 8]. Повышение ИА отмечено у 50–73% взрослых пациентов с СКВ [9, 10].

Появление новых препаратов для лечения СКВ — антагониста рецептора ИФН- $\alpha$ 1 (анифролумаб), находящихся в процессе исследования антагонистов дендритных клеток (литофилимаб — исследования II фазы ВВВ059 и ВCD256-1), — поднимает проблему выбора оптимальной когорты пациентов, нуждающихся в такой терапии [7, 11]. Исследование ИА является сложной лабораторной процедурой, часто представляющей трудности в клинической практике. В связи с этим для реальной врачебной практики важно определить клинико-лабораторный профиль пациента с повышенным ИА, чтобы именно этому пациенту инициировать генно-инженерную терапию ингибиторами интерферонов, а не препаратами других групп. По данным

post-hoc анализов серии исследований TULIP, пациенты с повышенным ИА имеют наибольшие шансы на клинический ответ на антиинтерфероновую терапию [12].

**Цель исследования** — изучить клинико-лабораторные особенности течения СКВ и оценить риск СР у больных с повышенной экспрессией генов ИА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «КРБ им. В.А. Насоновой» и ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включено 19 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в нем, с диагнозом СКВ, установленным по критериям SLICC ((Systemic Lupus International Collaboration Clinic) (2012) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology — Европейский альянс ревматологических ассоциаций) / ACR (American Colledge of Rheumatology — Американская коллегия по ревматологии) (2019).

Из исследования были исключены пациенты с 4-й и 5-й стадиями хронической болезни почек, а также с другими ревматическими заболеваниями.

Все полученные в ходе исследования данные пациентов были обезличены, что не позволяло идентифицировать отдельного пациента как личность. Исследование проводили в соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» в действующей редакции. Исследование одобрил комитет по этике СПб ГБУЗ «КРБ им. В.А. Насоновой». Согласие пациентов на публикацию получено.

Определяли уровень экспрессии следующих генов ИФН I типа:

- ген интерферон- $\alpha$  индуцированного белка 27 (*IFI27*);
- ген интерферон-индуцированного белка 44 (*IFI44L*);
- ген интерферон-индуцированного белка с тетрапептидными повторами 1 (*IFIT1*);
- ген интерферон-индуцированного белка 15 (*ISG15*);
- ген радикального S-аденозилметионинового домена 2 (*RSAD2*);

- ген сиаловой кислоты, связывающей иммуноглобулин лектин (*SIGLEC1*);
- ген, кодирующий белок β-актин (*ACTB*).

Определение экспрессии генов ИА выполняли методом ПЦР в реальном времени с расчетом ΔΔCt и последующим вычислением суммарной экспрессии. Превышение порогового значения ИА в 2,98 расценивали как повышение экспрессии интерферон-ассоциированных генов.

Активность заболевания оценена по индексу SLEDAI-2K (Индекс активности системной красной волчанки, версия 2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K). Проведен ретроспективный анализ особенностей течения СКВ и коморбидных состояний. Выполнен расчет риска СР по оригинальной методике [13, 14], основанной на оценке клиничко-лабораторных параметров с использованием компьютерного алгоритма.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения SPSS (версия 26). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для признаков с нормальным распределением данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD), сравнение групп выполнено с использованием t-критерия Стьюдента. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3], сравнение групп выполнено с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения категориальных переменных применяли критерий χ<sup>2</sup> Пирсона (с поправкой Йейтса при необходимости). Различия считали статистически значимыми при p≤0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восемь (42%) из 19 пациентов с СКВ имели повышенную суммарную экспрессию генов ИА, у 11 пациентов показатели оставались в пределах нормальных значений.

Пациенты с повышенной и нормальной экспрессией ИА не различались по возрасту, индексу массы тела, длительности заболевания и активности по SLEDAI-2K (табл. 1).

У пациентов с серозитами достоверно чаще было отмечено повышение экспрессии генов *IFIT1* (3 из 4 с серозитами против 3 из 15 без серозитов, p=0,05) и *IFI44L* (3 из 4 с серозитами против 2 из 15 без серозитов, p=0,04) (рис. 1).

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС) чаще демонстрировали повышенную экспрессию генов *IFIT1* (4 из 5 с АФС против 3 из 14 без АФС, p=0,05) и *SIGLEC1* (5 из 5 с АФС против 5 из 14 без АФС, p=0,02). Существенных различий суммарной экспрессии генов ИА между группами с серозитами/АФС и без них выявлено не было.

Значимых различий в показателях клинического анализа крови, уровне сывороточного креатинина, глюкозы

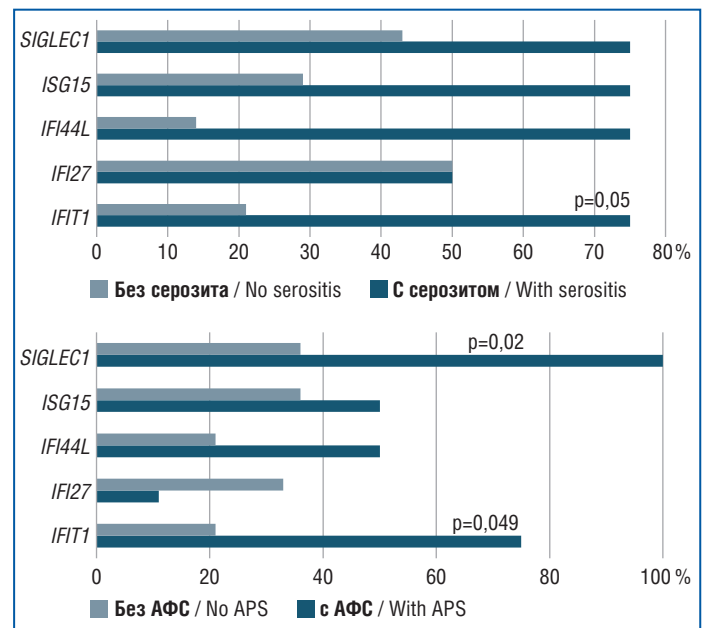


Рис. 1. Характеристика экспрессии генов ИФН-I пациентов с серозитами и АФС

Fig. 1. Type I IFN gene expression profiles in patients with serositis and APS

Таблица 1. Характеристика пациентов с повышенным и нормальным ИА

Table 1. Characteristics of patients with elevated and normal IS

Показатель Parameter	Высокий ИА (n=8) High IS (n=8)	Нормальный ИА (n=11) Normal IS (n=11)	p-значение p-value
Возраст, годы, M±SD / Age, years, M±SD	28,9±8,0	27,4±8,4	0,50
Длительность СКВ, годы, Me [Q1; Q3] / SLE duration, years, Me [Q1; Q3]	8,0 [1,8; 12,8]	8,9 [1,5; 13,5]	0,83
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , M±SD	21,0±3,4	21,3±4,5	0,43
SLEDAI-2K, Me [Q1; Q3] / SLEDAI-2K, Me [Q1; Q3]	4,25 [3,0; 6,5]	4,64 [4,0; 6,5]	0,40
Мочевая кислота (МК), мкмоль/л, M±SD / Uric acid, μmol/L, M±SD	407,3±147,9	346,2±86,5	0,04
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD / Total cholesterol, mmol/L, M±SD	5,74±1,2	4,35±0,9	0,05
АНФ в дебюте, Me [Q1; Q3] / ANA at onset, Me [Q1; Q3]	1:1440 [1:280; 1:7040]	1:640 [1:320; 1:960]	0,02
Серозиты, n (%) / Serositis, n (%)	3 (38)	5 (45)	0,13
АФС, n (%) / APS, n (%)	2 (25)	6 (55)	0,91
Высокий риск СР, n (%) / High SR risk, n (%)	4 (50)	1 (9)	0,049

Note. IS, interferon signature; SLE, systemic lupus erythematosus; ANA, antinuclear antibodies; SR, seroid resistance; here and below: APS, antiphospholipid syndrome.

у пациентов с разной экспрессией генов ИА не выявлено ( $p \geq 0,05$  для всех сравниваемых показателей).

У пациентов с повышенным ИА отмечено достоверное повышение уровня МК крови до бессимптомной гиперурикемии, тогда как в группе сравнения этот показатель оставался в пределах нормальных значений ( $407,3 \pm 147,9$  мкмоль/л против  $346,2 \pm 86,5$  мкмоль/л,  $p=0,04$ ). Кроме того, пациенты с повышенным ИА имели более высокий уровень общего холестерина ( $5,74 \pm 1,2$  ммоль/л против  $4,35 \pm 0,9$  ммоль/л,  $p=0,05$ ).

При исследовании иммунологических показателей отмечен значительно более высокий титр АНФ в дебюте заболевания среди пациентов с повышенным ИА (медиана [Q1; Q3]: 1: 1440 [1:280; 1:7040] против 1:640 [1:320; 1:960],  $p=0,02$ ). Достоверных различий в уровне АНФ на момент включения, антител к двуспиральной ДНК, С3 и С4 компонентов комплемента не выявлено.

При оценке риска СР на момент включения в исследование выявлено значительное повышение данного показателя у пациентов с высокими значениями ИА: половина (50%) пациентов с высоким ИА продемонстрировала высокий риск СР, в то время как риск СР был повышен лишь у 1 из 11 пациентов с низкими значениями ИА ( $p=0,05$ ).

Клиническую значимость представленного выше анализа данных демонстрируют клинические наблюдения.

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 1995 г. р., дебют в 2017 г. в возрасте 22 лет с артрита коленных суставов, фотосенсибилизации, афтозного стоматита. При обследовании: АНФ 1:20 480, антитела к двуспиральной ДНК 63,1 Ед/мл, скорость оседания эритроцитов 9 мм/ч, С-реактивный белок 2,3 мг/л, холестерин 4,6 ммоль/л, МК 420 мкмоль/л. Поражения жизненно важных органов не выявлено. Получала терапию ГК в максимальной дозе 30 мг/сут (в преднизолоновом эквиваленте), гидроксихлорохин 200 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут с достижением низкой активности. При попытке снижения дозы ГК — рецидивы артрита, стоматита. Добавление метотрексата 20 мг/нед. в течение 4 мес. эффекта не дало.

В 2019–2022 гг. участвовала в клиническом исследовании (антитела к тирозинкиназам, препарат неизвестен), на фоне терапии — полный регресс симптомов, снижение дозы ГК до 10 мг/сут. Летом 2022 г. обострение: стойкая эритема лица, болезненная гиперемия дистальных фаланг, субфебрильная лихорадка, миалгии, артрит коленных суставов. В октябре 2022 г. инициирован прием ритуксимаба 1000 мг/цикл с положительным эффектом на суставной синдром, но эритема по типу «бабочки» на лице и папулезные высыпания на коже сохранялись. После второй инфузии — ангионевротический отек губ, лихорадка до  $37,5^\circ\text{C}$ . В феврале 2023 г. рецидив артрита, лихорадка, слабость — смена лечения на белимумаб по 560 мг внутривенно капельно каждые 4 нед. С апреля по сентябрь 2023 г. получила 6 инфузий белимумаба без значимого клинического эффекта — сохранялись кожные высыпания, артрит суставов кистей, признаки плеврита и минимально выраженного перикардита. В связи с рефрактерным течением кожно-суставного синдрома, СР, неэффективностью терапии принято решение о назначении анифролумаба по 300 мг в/в капельно каждые 4 нед. До введения анифролумаба ИА составлял 103,81 (норма до 2,98), индекс СР 0,81 (высокий риск). После 3 инфузий анифролумаба — значитель-

ный регресс высыпаний (рис. 2), разрешение суставного синдрома. После 6 инфузий: ИА 0,47, АНФ 1:2560, антитела к двуспиральной ДНК 15,0 Ед/мл, МК 138 мкмоль/л. ГК отменены полностью, бесстероидная ремиссия сохраняется более 1 года.

### Клиническое наблюдение 2

Пациентка П., 1996 г. р. Дебют в октябре 2023 г. в возрасте 27 лет с лихорадки до  $39,0^\circ\text{C}$ , мелкопятнистых высыпаний на стопах. Амбулаторная антибактериальная терапия без эффекта. Госпитализирована в инфекционную больницу. Выявлены дилатация правых отделов сердца, легочная гипертензия тяжелой степени (систолическое давление в легочной артерии 70 мм рт. ст.), гидроперикард, гидроторакс, протеинурия до 2,5 г в разовой моче, микрогематурия. Тромбоэмболии легочной артерии не выявили. Пациентка получала антибактериальную терапию, дексаметазон 8 мг/сут, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут) без эффекта. С 20.10.2023 — нарастающие отеки лица и ног, фиксированная эритема на скулах. Переведена в Мариинскую больницу. Обследование: АНФ 1:5120, Sm-антитела +++, антитела к двуспиральной ДНК 49,6 Ед/мл, гипокомплементемия, протеинурия 3,3 г/сут, креатинин 98 мкмоль/л, МК 387 мкмоль/л. Нейфро-



**Рис. 2.** Динамика кожного синдрома у пациентки с СКВ на фоне терапии анифролумабом

А — эритема лица и капилляриты пальцев кистей до терапии анифролумабом, В — регресс кожных изменений после 3-х введений анифролумаба

**Fig. 2.** Changes of cutaneous manifestations in a patient with SLE during anifrolumab therapy

А — facial erythema and digital capillaritis prior to anifrolumab therapy, В — regression of cutaneous lesions after 3 infusions of anifrolumab

биопсия — волчаночный нефрит V класса. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг × 3, затем назначен прием внутрь преднизолона по 40 мг/сут, мофетила микофенолата (ММФ) по 2000 мг/сут, гидроксихлорохина по 200 мг/сут. Лихорадка и высыпания на фоне лечения были купированы. Из-за сохраняющейся протеинурии >3 г/сут с января 2024 г. доза ММФ увеличена до 3000 мг/сут — без эффекта. Индекс СР составил 0,67 (высокий риск). ИА до лечения был равен 5,26 (норма до 2,98). С мая 2024 г. начата терапия ритуксимабом по 1000 мг/цикл (выполнено 2 цикла с интервалом в 6 мес.). Протеинурия на фоне лечения уменьшилась до 0,3 г/сут, доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут, терапия гидроксихлорохином и ММФ продолжена в прежнем объеме. При дальнейшей попытке уменьшения дозы преднизолона наблюдался рецидив кожных высыпаний, увеличилась протеинурия до 0,75 мг белка в сутки. Повторно ИА составил 3,18 (снизился, но нормальных значений не достиг), сохранялась гиперурикемия 368 мкмоль/л, титр АНФ составил 1:2560, антитела к двуспиральной ДНК 65 Ед/мл. В связи с отсутствием нормализации ИА, СР и резистентным к лечению рецидивирующим кожным синдромом решено инициировать лечение анифролумабом по стандартной рекомендованной схеме.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным нами результатам лица с повышенным ИА имеют особый клинико-иммунологический профиль и отличаются от лиц с нормальным ИА более высокой иммунологической активностью в дебюте заболевания, более высокими уровнями МК и холестерина на протяжении болезни. Повышение экспрессии отдельных генов ИА чаще встречается у пациентов у лиц с серозитами и/или АФС. Важно, что лица с повышенным ИА имеют больший риск развития СР, а следовательно, находятся в зоне риска стероидзависимых осложнений.

Известно, что повышенный сывороточный уровень ИФН-I ассоциируется с острым началом заболевания [15, 16], меньшим временем нахождения в ремиссии или низкой активности [15] и поздним дебютом СКВ [1, 2]. По клиническим проявлениям преобладают кожно-слизистые, суставные, гематологические и иммунологические нарушения, выраженная утомляемость [15–18] и панникулит. Повышенный уровень ИФН-I ассоциируется с повышением потребности в ГК, а также способствует развитию резистентности к ГК при СКВ [15].

Данных о специфичности отдельных генов интерферонового профиля в настоящий момент нет. Вместе с тем выбранный нами профиль генов ИА был обусловлен тем, что повышенная экспрессия *IFI44* характерна для активной СКВ, а ее уровень коррелирует с клиническими признаками активности болезни и может служить индикатором эффективности терапии [19]. Повышенная экспрессия *IFI44* в нашей работе выявлялась у пациентов с активными проявлениями заболевания — серозитами. Экспрессия другого выбранного нами гена — *IFIT1* — чаще встречается при СКВ с ювенильным дебютом (в нашем исследовании 4 из 6 пациентов с высокой экспрессией *IFIT1* заболели в детском возрасте до 18 лет) и рассматривается как наиболее специфичный ген для СКВ, практически не выявляемый у здоровых людей [20].

Повышение экспрессии ИА у пациентов с исходно высоким титром АНФ, высокой частотой ювенильного начала, частой встречаемостью серозитов и АФС позволяет обрисовать профиль пациентов, которые, несмотря на нежизнеугрожающий профиль болезни, могут стать проблемой для общества и системы здравоохранения ввиду их склонности к резистентному течению, повышенному риску атеротромбозов и зависимости от ГК. Интересно, что в *post-hoc* анализе исследования TULIP было показано: лица с повышенным и нормальным ИА одинаково часто отвечают на антиинтерфероновую терапию, но выраженность ответа в группе с высоким ИА выше, чем при нормальном ИА [12].

Особенностью нашей работы были дополнительные, ранее не описанные клинические особенности пациентов с повышенным ИА. В частности, обращает на себя внимание высокий сердечно-сосудистый риск и высокий риск СР. О неблагоприятном сердечно-сосудистом профиле когорты лиц с повышенным ИА свидетельствует повышение уровня МК, гиперхолестеринемия и СР. Полученные данные согласуются с результатами К. Li et al. [21], которые продемонстрировали, что кристаллический рецептор МК *Clec12A* функционирует как положительный модулятор ответа ИФН-I. Кристаллы моноурата натрия выступают биомаркерами апоптоза, «предупреждают» иммунную систему о гибели клеток и являются агонистами *Clec12A* [22]. Помимо активации ИФН-I, имеются данные о взаимодействии МК с линией ИФН-II. Н. Wang et al. [23] показали, что избыток МК в крови не влияет напрямую на экспрессию и активность ксантиноксидоредуктазы в клетках печени, но косвенно повышает экспрессию этого фермента, индуцированную ИФН-II, который выделяется лимфоцитами в ответ на избыток пуринов. Таким образом, гиперурикемия, обусловленная активной гибелью клеток при СКВ, является также фактором поддержания активности заболевания — не только через прямые провоспалительные механизмы и эндотелиальную дисфункцию, но и через активацию интерферонового пути, и представляет собой один из модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых событий.

Повышение уровня общего холестерина у обследованных пациентов с высоким ИА также ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска. Полученные данные согласуются с выявленной К.А. Casey et al. [24] связью между уровнем ИФН-I и проатерогенными белками. Дислипидемия при СКВ — распространенная проблема, связанная с повышенным риском атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [25, 26]. Данная когорта пациентов требует тщательного мониторинга и своевременной коррекции метаболических нарушений. Важно, что в представленном нами наблюдении имела место спонтанная нормализация гиперурикемии на фоне достижения ремиссии СКВ при противоинтерфероновой терапии.

Высокий сердечно-сосудистый риск пациентов с повышенным уровнем ИА определяется не только активностью СКВ, но и неспособностью достичь низкой дозы ГК. Повышение риска СР среди пациентов с высоким ИА полностью согласуется с опубликованными ранее работами Д.Б. Алиева и соавт. [1, 2]. Пациенты с высоким уровнем ИФН-I зачастую получают большие дозы гормонов в течение более длительного времени, что способствует формированию коморбидного бремени и ухудшению качества жизни. Та-

ким образом, не исключено, что повышение уровня ИФН-I в большей степени ассоциируется с прямым аутоиммунным повреждением органов и тканей, косвенно отраженным в значительно более высоком уровне АНФ, чем с рассчитанным по общепринятым индексам активности болезни. Д.Б. Алиев и соавт. [1, 2] утверждают, что клиническое значение указанного повышения ИФН-I заключается в том, что не достигшие низкой активности пациенты с СКВ при наличии повышенных уровней ИФН-I требуют назначения практически вдвое больших доз ГК, чем сопоставимые по активности пациенты с низким уровнем ИФН-I.

Ограничением исследования является малый объем выборки. Необходимо проведение более крупных исследований для оценки роли примененного нами варианта ИА в прогнозировании и выборе терапии пациентов с СКВ.

Важным результатов нашего анализа является тот факт, что важно учитывать не только повышение ИА в целом, но и увеличение экспрессии отдельных составляющих его генов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с высоким ИА имели более высокую иммунологическую активность в дебюте заболевания, более высокие уровни МК и холестерина на протяжении болезни. Повышение экспрессии отдельных генов ИА чаще демонстрировали пациенты с ювенильным дебютом, серозитами и АФС. Повышенный ИА ассоциируется с большим риском развития СР. Применение ранней антиинтерфероновой терапии у пациентов указанного выше клиническо-иммунологического профиля может быть не только перспективной опцией для достижения бесстероидной ремиссии или предотвращения СР, но и способом уменьшения риска атеротромботических событий путем контроля над гиперурикемией, гиперхолестеринемией и АФС.

## Литература / References

- Алиев Д.Б., Гайдукова И.З. Интерферон- $\alpha$  и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания. *РМЖ*. 2022;6:3–6. Aliyev D.B., Gaydukova I.Z. Interferon- $\alpha$  and patterns of systemic lupus erythematosus in patients with juvenile and adult disease onset. *RMJ*. 2022;6:3–6 (in Russ.).
- Алиев Д.Б., Инамова О.В., Маслянский А.Л. и др. Интерфероны I типа, потребность в глюкокортикоидных и коморбидность у пациентов с системной красной волчанкой. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(3):118–123. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-118-123
- Aliyev D.B., Inamova O.V., Maslyansky A.L. et al. Type I interferon, the need for glucocorticosteroids and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):118–123 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-118-123
- Суспицын Е.Н., Раупов Р.К., Кучинская Е.М. и др. Анализ профиля экспрессии интерферон-зависимых генов для дифференциальной диагностики заболеваний иммунной системы (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(5):279–284. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-279-284
- Suspitsin E.N., Raupov R.K., Kuchinskaya E.M. et al. Analysis of interferon type I signature for differential diagnosis of diseases of the immune system (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021;66(5):279–284 (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-279-284
- Barrat F.J., Crow M.K., Ivashkiv L.B. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat Immunol*. 2019;20(12):1574–1583. DOI: 10.1038/s41590-019-0466-2

- Feng X., Wu H., Grossman J.M. 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
- Kirou K.A., Lee C., George S. et al. 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
- Furie R., Khamashta M., Merrill J.T. et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):376–386. DOI: 10.1002/art.39962
- Psarras A., Alase A., Antanaviciute A. et al. Functionally impaired plasmacytoid dendritic cells and non-haematopoietic sources of type I interferon characterize human autoimmunity. *Nat Commun*. 2020;11(1):6149. DOI: 10.1038/s41467-020-19918-z
- Higgs B.W., Liu Z., White B. et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):2029–2036. DOI: 10.1136/ard.2011.150326
- Merrill J.T., Immermann F., Whitley M. et al. The Biomarkers of Lupus Disease Study: A Bold Approach May Mitigate Interference of Background Immunosuppressants in Clinical Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1257–1266. DOI: 10.1002/art.40086
- Cho Y.M., Furie R. The development of litlefilimab (BIIB 059) for cutaneous and systemic lupus erythematosus. *Immunotherapy*. 2024;16(1):15–20. DOI: 10.2217/imt-2023-0086
- Vital E.M., Merrill J.T., Morand E.F. et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):951–961. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221425
- Алиев Д.Б., Гайдукова Е.К., Гайдукова И.З. и др. Оценка риска развития стероидорезистентности у пациентов с системной красной волчанкой. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024662581, 29.05.2024. Заявка от 23.05.2024. Aliyev D.B., Gaidukova E.K., Gaidukova I.Z. et al. Assessment of the risk of steroid resistance development in patients with systemic lupus erythematosus. Certificate of registration of the computer program RU 2024662581, 05.29.2024. Application dated 05.23.2024 (in Russ.).
- Алиев Д.Б., Гайдукова И.З., Гайдукова Е.К. и др. Патент № RU 2835271 C1. Способ прогнозирования стероидорезистентности у пациентов с системной красной волчанкой. Заявл. 13.05.2024. Опубл. 25.02.2025.
- Aliyev D.B., Gaydukova I.Z., Gaydukova E.K. et al. Patent No. RU 2835271 C1. Method for predicting steroid resistance in patients with systemic lupus erythematosus. Declared 13.05.2024. Published 25.02.2025 (in Russ.).
- Hoffman R.W., Merrill J.T., Alarcón-Riquelme M.M. et al. Gene Expression and Pharmacodynamic Changes in 1.760 Systemic Lupus Erythematosus Patients From Two Phase III Trials of BAFF Blockade With Tabalumab. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):643–654. DOI: 10.1002/art.39950
- Oke V., Gunnarsson I., Dorschner J. 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
- Northcott M., Jones S., Koelmeyer R. et al. Type I interferon status in systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Lupus Science & Medicine*. 2022;9:e000625. DOI: 10.1136/lupus-2021-000625
- Sim T.M., On S.J., Mak A. et al. Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2022;23:2505. DOI: 10.3390/ijms23052505
- Shen M., Duan C., Xie C. et al. Identification of key interferon-stimulated genes for indicating the condition of patients with systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:962393. DOI: 10.3389/fimmu.2022.962393

20. Li H., Wang T., Li B. et al. Bioinformatic analysis of immune-related transcriptome affected by IFIT1 gene in childhood systemic lupus erythematosus. *Transl Pediatr.* 2023;12(8):1517–1526. DOI: 10.21037/tp-23-365
21. Li K., Neumann K., Duhan V. et al. The uric acid crystal receptor Clec12A potentiates type I interferon responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(37):18544–18549. DOI: 10.1073/pnas.1821351116
22. Neumann K., Castiñeiras-Vilarino M., Höckendorf U. et al. Clec12a is an inhibitory receptor for uric acid crystals that regulates inflammation in response to cell death. *Immunity.* 2014;40(3):389–399. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.015
23. Wang H., Xie L., Song X. et al. Purine-Induced IFN- $\gamma$  Promotes Uric Acid Production by Upregulating Xanthine Oxidoreductase Expression. *Front Immunol.* 2022;13:773001. DOI: 10.3389/fimmu.2022.773001
24. Casey K.A., Smith M.A., Sinibaldi D. et al. Modulation of Cardiometabolic Disease Markers by Type I Interferon Inhibition in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):459–471. DOI: 10.1002/art.41518
25. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Кондратьева Л.В. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. *Доктор.Ру.* 2022;21(2):72–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79
- Panafidina T.A., Popkova T.V., Kondratieva L.V. Frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. *Doctor. Ru.* 2022;21(2):72–79 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79
26. Kahlenberg J.M., Kaplan M.J. The interplay of inflammation and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):203. DOI: 10.1186/ar3264

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мусийчук Мария Меджидовна** — соискатель кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ревматолог СПб ГБУЗ «КРБ им. В.А. Насоновой»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0009-0001-7694-4740

**Алиев Дамир Бурганович** — к.м.н., заведующий отделением СПб ГБУЗ «КРБ им. В.А. Насоновой»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0001-8367-4622

**Лапин Сергей Владимирович** — к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-4998-3699

**Назаров Владимир Дмитриевич** — к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики НМЦ Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-9354-8790

**Девяткина Екатерина Алексеевна** — врач лаборатории молекулярной диагностики НМЦ Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1905-3324

**Инамова Оксана Владимировна** — к.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «КРБ им. В.А. Насоновой»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; заместитель директора НИИ ревматологии ФГБОУ ВО

СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, ассистент кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9126-3639

**Гайдукова Инна Зурабиевна** — д.м.н., профессор кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующая кафедрой ревматологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; врач-ревматолог высшей категории СПб ГБУЗ «КРБ им. В.А. Насоновой»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-3500-7256

**Контактная информация:** Мусийчук Мария Меджидовна, e-mail: m.m.musiychuk@gmail.com

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 06.02.2026.**

**Поступила после рецензирования 02.03.2026.**

**Принята в печать 27.03.2026.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Maria M. Musiychuk** — Research Fellow of the E.E. Eichwald Department of Internal Medicine and Rheumatology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; rheumatologist, V.A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-7694-4740

**Damir B. Aliev** — C. Sc. (Med.), Head of Department of V.A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8367-4622

**Sergey V. Lapin** — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Autoimmune Disease Diagnostics, Research and Methodology Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, L. Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4998-3699

**Vladimir D. Nazarov** — C. Sc. (Med.), Head of the Molecular Diagnostics Laboratory, Research and Methodology Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, L. Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9354-8790

**Ekaterina A. Devyatkina** — physician of the Molecular Diagnostics Laboratory, Research and Methodology Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8, L. Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1905-3324

**Oksana V. Inamova** — C. Sc. (Med.), Chief Medical Officer, V.A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Teaching Assistant at the E.E. Eichwald Department of Internal Medicine and Rheumatology,

