

Клиническое значение интерфероновое статуса у пациентов с системной красной волчанкой. Предварительные данные

Т.А. Панафидина¹, Т.В. Попкова¹, Ю.Н. Горбунова¹, Л.В. Кондратьева¹, Е.В. Четина¹, А.С. Авдеева¹, А.М. Лила^{1,2}, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Панафидина Татьяна Александровна, panafidina@inbox.ru
Contacts: Tatiana Panafidina, panafidina@inbox.ru

Поступила 16.12.2024

Принята 27.12.2024

Исследования, раскрывающие патогенез системной красной волчанки (СКВ), в качестве основных факторов, способствующих развитию заболевания, определили два важнейших семейства медиаторов — интерферон (ИФН) I типа и аутоантитела, направленные на нуклеиновые кислоты и белки, связанные с ними.

Цель исследования — оценить особенности интерфероновое статуса у пациентов с системной красной волчанкой, выявить взаимосвязь с клиническими и иммунологическими проявлениями болезни.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование было включено 76 пациентов (86% женщин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. Медиана возраста на момент включения составила 33 [25; 43] года, длительности заболевания — 2,3 [0,2; 11,0] года, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 7 [4; 11] баллов, индекса повреждения SDI (SLICC Damage Index) — 0 [0; 2] баллов. Для оценки ИФН «автографа» были отобраны 3 ИФН-стимулированных гена (ИСГ) — *MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*. ИФН «автограф» рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. У пациентов ИФН «автограф» считался положительным при среднем значении генной экспрессии, превышающем среднее значение экспрессии генов у доноров. Контрольную группу составили 20 доноров, не имеющих ревматических заболеваний и активной инфекции, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Результаты. ИФН «автограф» присутствовал у 72% пациентов с СКВ, которые были разделены на две подгруппы — с ИФН «автографом» и без него. Пациенты с ИФН «автографом» по сравнению с теми, кто его не имел, были моложе на момент включения в исследование (медиана возраста — 31 [25; 41] и 40 [32; 49] лет соответственно), у них реже определялась ремиссия СКВ (в 2% и 19% случаев соответственно), выявлялись более высокие концентрации антител к двуспиральной ДНК (219,8 [120,3; 729,3] и 131,0 [46,6; 265,9] МЕ/мл соответственно), чаще встречался титр антинуклеарного фактора (АНФ) $\geq 1/1280$ (84% и 52% соответственно), было ниже количество лейкоцитов (4,2 [3,2; 5,6] и 6,6 [4,2; 8,8] тыс. соответственно) и лимфоцитов крови (1,3 [0,8; 1,8] и 2,0 [1,2; 3,2] тыс. соответственно), чаще выявлялись поражение кожи (31% и 19% соответственно), гематологические нарушения (56% и 29% соответственно) и лейкопения (53% и 24% соответственно), реже встречались дислипидемия (13% и 38% соответственно) и артериальная гипертензия (24% и 52% соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях). Связи с лекарственной терапией, назначавшейся для лечения СКВ, и экспрессией ИСГ не обнаружено.

Выводы. ИФН «автограф» — это маркер определенного варианта СКВ, который встречается у пациентов молодого возраста и характеризуется преобладанием кожных, гематологических и иммунологических нарушений. Связи со стандартной терапией и уровнем экспрессии определенных ИСГ не обнаружено.

Ключевые слова: системная красная волчанка, интерферон I типа, интерфероновый «автограф», интерферон-стимулированные гены

Для цитирования: Панафидина ТА, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Кондратьева ЛВ, Четина ЕВ, Авдеева АС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Клиническое значение интерфероновое статуса у пациентов с системной красной волчанкой. Предварительные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):95–103.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTERFERON STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. PRELIMINARY DATA

Tatiana A. Panafidina¹, Tatiana V. Popkova¹, Yulia N. Gorbunova¹, Liubov V. Kondratyeva¹, Elena V. Tchentina¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov¹

Background. Studies of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis have identified two major families of mediators: type I interferon (IFN-I) and autoantibodies to nucleic acids and their proteins, as the main factors contributing to the development of the disease. Against a background of genetic predisposition, a trigger stimulus, possibly microbial, induces the production of IFN-I, autoantibodies or, more likely, both, leading to inflammation. The interaction of cells of the innate and adaptive immune system are involved in the autoimmune response with the development of a variety of clinical manifestations of SLE.

The aim of our study was to describe clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus depending on interferon gene signature (IFNGS).

Material and methods This observational retrospective-prospective study included 76 patients (86% women, median aged 33 [25; 43] years (median [interquartile range 25%; 75%]), with a definite diagnosis of SLE (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012) attending a routine visit at our Clinic between February 2021 and June 2024. Baseline demographics, disease characteristic, organ system involvement/damage were analysed descriptively according to SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), SLICC Damage Index (SDI) and IFNGS status (high/low). IFN status was assessed by the expression of IFN-inducible genes (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*) using real-time polymerase chain reaction. IFNGS was calculated as the average expression value of three selected genes. In patients, IFNGS was considered high when the average value of gene expression exceeded the average value of gene expression in donors. The control group consisted of 20 healthy donors comparable in sex and age with the SLE patients.

Results. The median disease duration was 2.3 [0.2; 11.0] years, SLEDAI-2K — 7 [4; 11], SDI — 0 [0; 2]. IFNGS-high was detected in 72% of SLE patients. IFNGS-high patients were younger at the time of inclusion (31 [25; 41]

and 40 [32; 49] years, respectively), had less frequent remission of SLE (SLEDAI-2K=0) (2% and 19%, respectively), and higher concentrations of anti-dsDNA (219.8 [120.3; 729.3] and 131.0 [46.6; 265.9] IU/ml, respectively; normal <100 IU/ml), ANF titer $\geq 1/1280$ (84% and 52%, respectively), lower absolute count of blood leukocytes (4.2 [3.2; 5.6] and 6.6 [4.2; 8.8] $\times 10^9/L$, respectively) and lymphocytes (1.3 [0.8; 1.8] and 2.0 [1.2; 3.2] $\times 10^9/L$, respectively; $p < 0.05$ in all cases). Of the criterion and non-criteria manifestations of SLE the greater proportions of IFNGS-high versus IFNGS-low patients had haematological (56% and 29%, respectively), primarily leukopenia (53% and 24%, respectively) and dermal (31% and 19, respectively %) involvement ($p < 0.05$ in all cases).

Conclusions. Elevated type I IFN signalling is a marker of a certain type of SLE patients – young age with predominant skin, haematological and immunological disorders. No association with standard therapy and the expression level of certain IFNGS was found.

Key words: systemic lupus erythematosus, type I interferon, IFN-inducible genes, interferon gene signature, IFNGS

For citation: Panafidina TA, Popkova TV, Gorbunova YuN, Kondratyeva LV, Tchetina EV, Avdeeva AS, Lila AM, Nasonov EL. Clinical significance of interferon status in patients with systemic lupus erythematosus. Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):95–103 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-95-103

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. Разнообразие клинических проявлений и множество молекулярных путей, задействованных в патогенезе СКВ, позволяют предположить, что СКВ – это несколько заболеваний, а не различные варианты одной болезни. В настоящее время СКВ рассматривается как состояние, обусловленное дисрегуляцией медиаторов иммунной системы, общих для подавляющего большинства пациентов, а именно интерферона (ИФН) типа I и специфических аутоантител [3].

ИФН-I, прежде всего ИФН- α , имеет важное значение во взаимодействии между врожденными и приобретенными эффектами иммунной системы; его персистирующая выработка может вызывать развитие как аутоиммунных реакций, так и хронического воспаления, что в конечном итоге приводит к повреждению тканей [4–6]. Основным его продуцентом является плазмацитоидная дендритная клетка (пДК), вырабатывающая, главным образом, ИФН- α [3]. Триггерами гиперпродукции ИФН-I могут быть различные инфекции (в основном вирусные), ультрафиолетовое облучение, травмы или гибель клеток, приводящие к высвобождению нуклеиновых кислот. Известно, что ключевой механизм индукции ИФН- α опосредован интерферогенными иммунными комплексами (ИК), которые состоят из аутоантител и белков, связывающих нуклеиновые кислоты [7]. ИК подвергаются эндоцитозу через Fc-рецептор иммуноглобулина γ 2a (Fc γ RIIa) на поверхности пДК и транспортируются в эндосому, где содержащиеся в ИК нуклеиновые кислоты связываются с Toll-подобными рецепторами (TLRs, Toll like receptors), в частности TLR7 или TLR9, с последующей продукцией ИФН- α . Многие клетки иммунной системы способны стимулировать пДК, тем самым усиливая выработку ИФН-I при СКВ. Однако не менее важными являются адьювантные эффекты самого ИФН на клетки врожденной и адаптивной иммунной системы [8]. ИФН-I обеспечивает формирование пула аутореактивных Т-клеток путем увеличения дифференцировки Т-хелперов 17 (Th17, T helpers 17) и подавления функции Т-регуляторных клеток (Treg, regulatory T cells) [9]. Установлено, что ИФН-I влияет на функцию В-клеток с помощью различных механизмов, которые приводят к их выживанию и длительной активации путем дифференцировки и рекомбинации с переключением класса, что усиливает выработку аутоантител [10],

непосредственно индуцирует фактор активации В-клеток (BAFF, B cell activating factor) в моноцитах [11].

В настоящее время активность ИФН-I оценивается на основании экспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ), которую называют «генный автограф ИФН типа I» (IFNGS, type I IFN gene signature). Повышенная экспрессия ИСГ в мононуклеарах периферической крови выявляется у 60–80% пациентов с СКВ. Этот параметр определяют методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет условно стратифицировать статус синтеза ИФН-I на «высокий» (положительный) и «низкий» (отрицательный) [12, 13].

Цель нашего исследования – оценка гиперпродукции интерферона I типа у пациентов с системной красной волчанкой, его связи с клиническими и иммунологическими проявлениями заболевания.

Материал и методы

В одноцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование включено 76 пациентов (65 (86%) женщин и 11 (14%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [14]. Медиана возраста на момент включения составила 33 [25; 43] года. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 23.12.2021). Критерии не включения: возраст моложе 18 лет или старше 70 лет; применение любых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в течение последних 2 лет; наличие беременности/лактации, тяжелой сопутствующей патологии (острые инфекции и обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС; судороги, психоз, делирий, галлюцинации, кома), любые злокачественные новообразования или предраковые состояния на момент обследования и в анамнезе за последние 5 лет); алкогольная и наркотическая зависимости; параллельное участие в клинических исследованиях различных препаратов. Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определили с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [15]. Для оценки необратимых органных повреждений применяли индекс SDI (SLICC Damage Index) [16].

Уровень антинуклеарного фактора (АНФ) определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реагентов (IMMCO Diagnostics, США). Специфические аутоантитела к отдельным ядерным антигенам, включая антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антитела к Smith (анти-Sm), Ro/SSA (анти-Ro/SSA), La/SSB (анти-La/SSB) антигенам, антифосфолипидные антитела (аФЛ), антитела к кардиолипину классов IgG/IgM (аКЛ-IgG/IgM), антитела к β 2-гликопротеину I класса IgG/IgM (а β 2-ГП I IgG/IgM), определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). По рекомендации фирмы-изготовителя нормальные значения составляли: анти-дсДНК – 0,0–100,0 МЕ/мл; анти-Sm – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-Ro/SSA – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-La/SSB – 0,0–25,0 Ед/мл; аКЛ-IgG – 0,0–10,0 GPL; аКЛ-IgM – 0,0–7,0 MPL; а β 2-ГП I IgG – 0,0–8,0 Ед/мл; а β 2-ГП I IgM – 0,0–8,0 Ед/мл.

Для оценки ИФН «автографа» были отобраны 3 ИСГ – *MX1*, *RSAD2*, *EPST11*. Общую мРНК данных генов выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А» (ИнтерЛабСервис, Москва, Россия). Обратную транскриптазную реакцию проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва, Россия). Для ПЦР в режиме реального времени применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) и наборы для оценки экспрессии генов (Applied Biosystems, США): *MX1* (Hs00895608_m1), *RSAD2* (Hs00369813_m1), *EPST11* (Hs01566789_m1); β -актин использовали в качестве эндогенного контроля. ИФН «автограф» был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. ИФН «автограф» считался положительным при среднем значении генной экспрессии, превышающем среднее значение экспрессии генов у доноров. Контрольную группу составили 20 доноров, не имеющих иммуновоспалительных ревматических заболеваний, активных инфекций и сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Переменные представлены в виде медианы (Me) и 25-го; 75-го перцентилей. Статистическую значимость различий между двумя несвязанными группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Качественные показатели в 2 несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2×2 с помощью теста χ^2 ; при количестве наблюдений менее 10 применялся точный критерий Фишера. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$ [17].

Результаты

Медиана возраста первых проявлений СКВ составила 23 [17; 32] года, длительности периода между появлением первых симптомов болезни и установкой диагноза – 12 [4; 48] месяцев. При включении в исследование медиана длительности СКВ составила 2,3 [0,2; 11,0] года, SLEDAI-2K [18] – 7 [4; 14] баллов, индекса повреждения SDI – 0 [0; 2] баллов.

Частота отдельных клинических и иммунологических проявлений СКВ на момент включения пациентов в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота клинических и иммунологических проявлений системной красной волчанки на момент включения в исследование ($n=76$)

Проявления СКВ	Значения (частота, %)
Конституциональные:	
– лихорадка	7
– лимфаденопатия	8
– потеря веса	16
Поражение кожи:	
– фотодерматит	5
– «бабочка»	14
– подострая кожная красная волчанка	1
– хроническая кожная красная волчанка	12
– нерубцовая алопеция	22
Язвы слизистой оболочки	
Суставно-мышечные:	
– артрит/артралгии	39
– миалгии	7
Серозит	
Нефрит ($n=76$)	
Нефробиопсия ($n=25$):	
– II класс ВН	7
– III класс ВН	21
– IV класс ВН	44
– V класс ВН	21
– VI класс ВН	7
Нейропсихические поражения	
Мигрень	
Гематологические нарушения:	
– лейкопения/лимфопения	45
– тромбоцитопения	8
– аутоиммунная гемолитическая анемия	22
Иммунологические нарушения:	
– АНФ $\geq 1/160$	99
– анти-дсДНК+	74
– анти-Sm+	12
– гипокомплементемия	68
– аФЛ+	24
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	29
Сосудистые нарушения:	
– феномен Рейно	12
– язвенно-некротический васкулит	1
– ливедо	20
– АФС	14
Миокардит	
Интерстициальные заболевания легких	
Синдром Шёгрена	
Индекс активности (SLEDAI-2K), Me [25-й; 75-й перцентили]	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	7
– низкая активность (SLEDAI-2K=1–4)	33
– умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10)	33
– высокая активность (SLEDAI-2K ≥ 11) [18]	28
Индекс повреждения (SDI), Me [25-й; 75-й перцентили]	
– SDI=0	54
– SDI=1	16
– SDI=2	13
– SDI ≥ 3	17

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; АФС – антифосфолипидный синдром; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SDI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; данные представлены в %, если не указано иначе

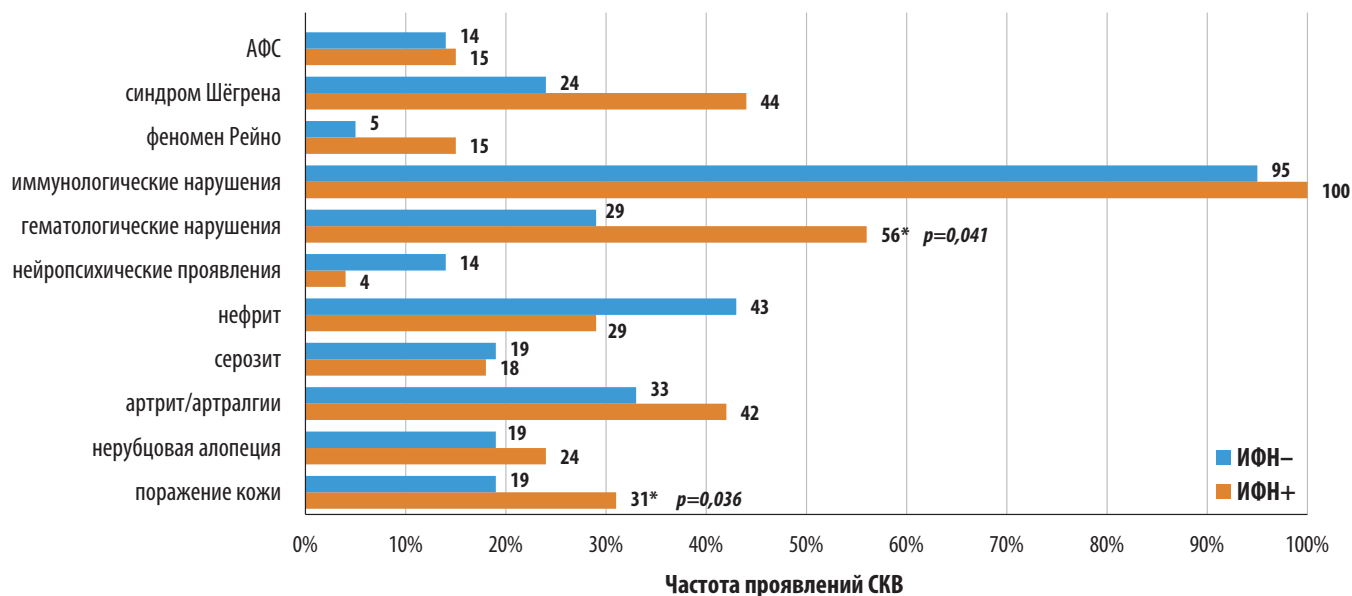


Рис. 1. Клинические, лабораторные и серологические проявления системной красной волчанки: связь с интерфероновым «автографом» ($n=76$): АФС – антифосфолипидный синдром; ИФН– – отсутствие интерферонового «автографа»; ИФН+ – наличие интерферонового «автографа»; СКВ – системная красная волчанка; * – $p < 0,05$ между группами

На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (49%) с преобладанием лейкопении (45%); поражение суставов (артрит/артралгии; 39%); волчаночный нефрит (33%) с преобладанием IV класса (44%) по данным нефробиопсии; поражение кожи (28%); нерубцовая алопеция (26%); ливедо (21%); серозит (18%); интерстициальные заболевания легких (12%). Подавляющее большинство пациентов (99%) были позитивны по АНФ, анти-дсДНК (74%), имели гипокомплементемию по С3 и/или С4 компонентам комплемента (68%). Сопутствующие антифосфолипидный синдром (АФС) [19] и синдром Шёгрена [20] обнаружены у 12% и 38% пациентов соответственно.

Глюкокортикоиды принимали 83% пациентов с СКВ, преимущественно в низких дозах (медиана – 10,0 [7,5; 20,0] мг/сут. по преднизолону) в сочетании с ги-

дроксихлорохином (ГХ; 80%) в дозе 200 мг/сут. Иммунодепрессанты на момент включения использовались реже (у 36% пациентов), в основном микофенолата мофетил (18%), циклофосфамид, метотрексат и азатиоприн – в единичных случаях. Кроме того, 13 (17%) из 76 пациентов не получали терапию – это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение. ГИБП (преимущественно ритуксимаб) применялись более 2 лет назад у 8% пациентов.

ИФН «автограф» присутствовал у 55 (72%) из 76 пациентов и отсутствовал у 21 (28%) больного. Для уточнения связи гиперэкспрессии ИФН с проявлениями СКВ больные были разделены на две группы: первая включала пациентов с наличием ИФН «автографа» ($n=55$), вторая – без него ($n=21$). В данных группах были проанализированы основные клинические и лабораторные показатели СКВ (рис. 1; табл. 2).

Таблица 2. Оценка связи интерферонового «автографа» с отдельными параметрами ($n=76$)

Показатели	Наличие ИФН «автографа» ($n=55$)	Отсутствие ИФН «автографа» ($n=21$)
Мужской пол, n (%)	7 (13)	4 (19)
Возраст включения (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	31 [25; 41]	40 [32; 49]*
Отягощенная наследственность по ИВРЗ, n (%)	8 (15)	2 (10)
Возраст первого симптома (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	21 [17; 29]	26 [20; 38]
Длительность СКВ (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [2; 120]	48 [2; 44]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 15]	6 [4; 10]
– ремиссия (SLEDAI-2K=0), n (%)	1 (2)	4 (19)*
– низкая активность (SLEDAI-2K=1–4), n (%)	21 (38)	4 (19)
– умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10), n (%)	17 (31)	8 (38)
высокая активность (SLEDAI-2K≥11), n (%)	16 (29)	5 (24)
SDI, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 2]	0 [0; 2]
– SDI=0, n (%)	30 (55)	11 (52)
– SDI=1, n (%)	11 (20)	1 (5)
– SDI≥2, n (%)	14 (25)	9 (43)

Показатели	Наличие ИФН «автографа» (n=55)	Отсутствие ИФН «автографа» (n=21)
Титр АНФ $\geq$ 1/160, n (%)	54 (98)	21 (100)
Титр АНФ $\geq$ 1/1280, n (%)	46 (84)	11 (52)*
Анти-дсДНК (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	219,8 [120,3; 29,3]	131,0 [46,6; 65,9]*
– анти-дсДНК+, n (%)	44 (80)	12 (57)
Анти-Sm+ (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,2; 6,9]	0,5 [0,1; 1,7]
– анти-Sm, n (%)	8 (15)	1 (5)
Анти-Ro/SSA (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [1,2; 199,2]	16,7 [2,1; 37,0]
– анти-Ro/SSA+, n (%)	20 (36)	8 (38)
Анти-La/SSB (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,1; 9,9]	1,8 [0,0; 8,0]
– анти-La/SSB+, n (%)	5 (9)	3 (14)
С3 компонент комплемента (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,75 [0,52; 0,92]	0,86 [0,59; 1,01]
С4 компонент комплемента (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,10 [0,06; 0,15]	0,13 [0,08; 0,24]
аФЛ+, n (%)	15 (27)	3 (14)
Лейкоциты (тыс/мкл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,2 [3,2; 5,6]	6,6 [4,2; 8,8]*
Лимфоциты (тыс/мкл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,3 [0,8; 1,8]	2,0 [1,2; 3,2]*
Тромбоциты (тыс/мкл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	254 [166; 328]	256 [239; 344]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,3; 8,6]	1,3 [0,3; 1,7]
Протеинурия (г/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,09 [0,01; 0,25]	0,09 [0,03; 0,70]

Примечание: ИФН – интерферон; ИБПЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SDI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith антигену; анти-Ro/SSA – антитела к Ro/SSA; анти-La/SSB – антитела к La/SSB; аФЛ – антифосфолипидные антитела; СРБ – С-реактивный белок; * – $p < 0,05$ между группами

Согласно полученным данным, частота поражения кожи и гематологических нарушений, в первую очередь лейкопении (53% и 24% соответственно), была выше у пациентов с гиперэкспрессией ИСГ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Как видно из таблицы 2, пациенты с наличием ИФН «автографа» были моложе на момент включения в исследование, у них реже определялась ремиссия СКВ, выявлялись более высокие концентрации анти-дсДНК и титры

АНФ, был ниже уровень лейкоцитов и лимфоцитов крови ($p < 0,05$ во всех случаях).

При проведении анализа возможного влияния на ИФН «автограф» отдельных коморбидных состояний выявлено, что у пациентов с СКВ и ИФН «автографом» реже встречались дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) ($p < 0,05$; рис. 2). При оценке лекарственной терапии статистически значимых различий не выявлено (рис. 3).

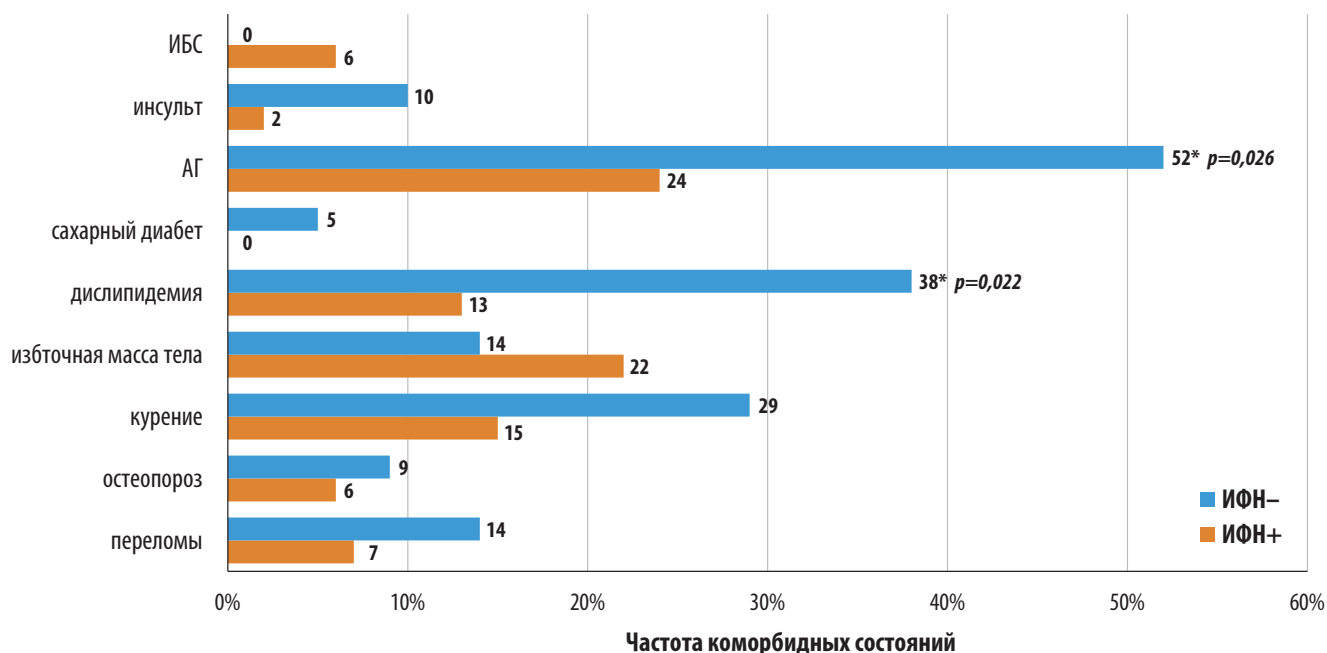


Рис. 2. Частота отдельных коморбидных состояний в зависимости от интерферонового «автографа» у пациентов с системной красной волчанкой (n=76): ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИФН+ – наличие интерферонового «автографа»; ИФН– – отсутствие интерферонового «автографа»; * – $p < 0,05$ между группами

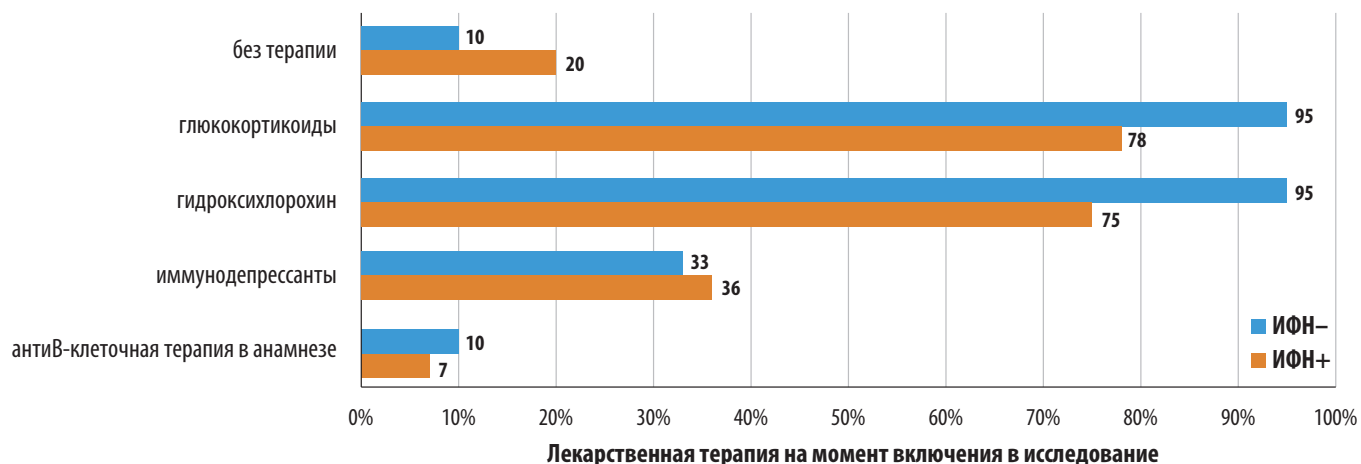


Рис. 3. Связь интерференового «автографа» с лекарственной терапией на момент включения в исследование у пациентов с системной красной волчанкой ($n=76$): ИФН+ – наличие интерференового «автографа»; ИФН– – отсутствие интерференового «автографа»; * – $p<0,05$ между группами

Обсуждение

В европейской когорте, согласно данным D. Nicolopoulos и соавт. [21], у кавказоидов самыми частыми клиническими проявлениями СКВ являются острое поражение кожи, артрит, лейкопения, нефрит и лихорадка. Поражение органов, не входящие в критерии СКВ (например, альвеолит, васкулит, люпус-гепатит и др.), встречается у 19% больных, что согласуется с нашими данными и позволяет провести сравнительный анализ гиперэкспрессии ИСГ у пациентов с СКВ.

Ранее в когортных исследованиях было установлено, что повышенная экспрессия ИСГ в мононуклеарах периферической крови отмечается у 60–80% пациентов с СКВ. Имеются данные об обнаружении ИФН «автографа» у половины пациентов с неполной СКВ и у 2/3 пациентов с достоверной СКВ, корреляции с титрами и видами антинуклеарных антител (АНА; анти-дсДНК, анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, антител к субъединице U1 рибонуклеопротеида класса IgG), гипокомплементемией по C3 компоненту и числом «критериальных» проявлений СКВ [22–24]. У 19 (16%) из 118 АНА-позитивных пациентов, имеющих ≤ 1 клинического симптома СКВ длительностью менее 12 мес. и не получающих терапию ($n=118$), за период проспективного годового наблюдения были диагностированы СКВ ($n=15$) или болезнь Шёгрена ($n=4$). По результатам данного исследования, гиперэкспрессия ИСГ в крови и коже, а также отягощенная наследственность по аутоиммунным ревматическим заболеваниям были выделены как независимые прогностические факторы развития СКВ/болезни Шёгрена [25]. Наше исследование выявило положительный ИФН «автограф» у 72% пациентов с СКВ, эти пациенты были моложе и у них реже встречалась ремиссия заболевания. Среди проявлений СКВ наблюдалась ассоциация ИФН «автографа» с поражением кожи, гематологическими нарушениями, в частности с лейкопенией и лимфопенией, высоким титром АНФ и анти-дсДНК. В схожем по дизайну исследовании, но с оценкой экспрессии других ИСГ (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2*) L. Arnaud и соавт. [26] также обнаружили высокий ИФН «автограф» у 71% больных СКВ, ассоциацию с более молодым возрастом включения и возрастом первого симптома,

с кожными, гематологическими и иммунологическими проявлениями; связи со значениями SLEDAI-2K и отягощенной наследственностью по аутоиммунным заболеваниям также не обнаружено. Но, в отличие от наших результатов, у пациентов с низким ИФН «автографом» чаще встречались суставно-мышечные проявления и поражение ЦНС. Гиперэкспрессия ИСГ является отличительной чертой поражения кожи при СКВ и кожной красной волчанке (ККВ) [27]. Миелоидные клетки, в том числе пДК, рекрутируются в кожу при ККВ, что, вероятно, способствует увеличению продукции ИФН. Кроме того, эпидермальное производство ИФН- α , члена семейства ИФН-I, увеличивается в поврежденной и неповрежденной коже при СКВ и способствует выработке воспалительных цитокинов и фоточувствительности [28, 29]. У пациентов с подострой и дискоидной ККВ наблюдаются повышенный ИФН «автограф» в крови и его корреляция с активностью кожных проявлений; предполагается, что продукция ИФН в коже может способствовать усилению системности заболевания [30]. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), блокада рецептора ИФН-I приводит к значимому уменьшению кожных проявлений [31]; эти результаты были подтверждены в реальной клинической практике российскими авторами [32]. ИФН-I, возможно, оказывает прямое воздействие на костный мозг: введение ИФН- α приводит к лейкопении, анемии и тромбоцитопении [33]. Вклад ИФН-I в развитие лимфопении у пациентов с СКВ дополнительно подтверждается данными РКИ III фазы с анифролумабом, моноклональным антителом к рецептору ИФН-I, терапия которым приводит к повышению абсолютного числа лимфоцитов [31]. Важное значение имеет также выбор конкретных ИСГ для анализа [12]. В ряде работ было высказано предположение, что определенные ИСГ ассоциируются с отдельными органными поражениями при СКВ [34], например, пять ИСГ (*LY6E*, *OAS1*, *OASL*, *MX1*, *ISG15*) в большей степени были связаны с развитием нефрита или поражения ЦНС, ген *IFIT4* – с лейкопенией и тромбоцитопенией [35], однако эти данные трудно интерпретировать, учитывая плеiotропное действие ИФН и различия в частоте ИФН «автографа» в разных этнических группах [36].

Имеются данные о том, что экспрессия ИСГ коррелирует с общей активностью СКВ [34, 37, 38], но они не нашли подтверждения в более поздних исследованиях [39], а в некоторых, напротив, была выявлена обратная связь уровня ИФН- α с индексом активности SLEDAI [40]. В нашей группе ассоциации ИФН «автографа» со значением SLEDAI-2K не обнаружено, но при его наличии реже встречалась ремиссия заболевания (всего 2% против 19% соответственно; $p < 0,05$).

Риск сердечно-сосудистых заболеваний повышен у больных СКВ. Было показано, что ИФН влияют на функцию эндотелиальных клеток и общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с СКВ [41, 42]. Действительно, системная блокада рецептора ИФН-I (в рамках РКИ Пб фазы MUSE) показала улучшение маркеров сердечно-сосудистого риска [43], что позволяет сделать предположение о положительном влиянии препаратов такого класса на сердечно-сосудистую функцию и риск ишемических событий. Но по результатам нашего исследования, напротив, у пациентов с отсутствием ИФН «автографа» чаще встречались такие значимые традиционные факторы риска, как АГ и дислипидемия, что вполне согласуется с данными L. Arnaud и соавт. [26]. Вероятным объяснением этих результатов может быть старший возраст пациентов с низкой экспрессией ИСГ.

Учитывая важное значение активации ИФН-I в патогенезе не только СКВ, но и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в настоящее время разрабатываются методы фармакотерапии, направленные на блокирование синтеза или сигнализации ИФН-I [13]. Следует подчеркнуть, что стандартная терапия, в первую очередь глюкокортикоидами и гидроксихлорохином, подавляет экспрессию ИСГ при болезни Шёгрена [44], первичном АФС [45], подострой ККВ [44], неполной СКВ [46]. В исследовании L. Arnaud и соавт. [26] пациенты с ИФН «автографом» чаще получали иммунодепрессанты и глюкокортикоиды, причем в большей суточной и кумулятивной дозе, и реже — гидроксихлорохин. В на-

шей группе больных связи ИФН «автографа» с терапией, проводимой на момент включения в исследование, не выявлено.

Наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляют проспективные исследования по оценке экспрессии ИСГ в динамике и их возможной ассоциации с проводимой терапией, изменениями активности СКВ и прогнозом. Так, M. Petri и соавт. [39] определили, что экспрессия ИСГ обладает стабильностью, не связана с изменением активности СКВ во времени, а высокий ИФН «автограф» ассоциирован с определенными клиническими (большая частота артрита, поражение кожи) и лабораторными проявлениями болезни (повышение уровня анти-дсДНК, скорости оседания эритроцитов, гипокплементемия). Предполагается, что ИФН «автограф» — это, скорее, маркер определенного типа пациентов или профиля/прогноза болезни [47]. Понимание точных механизмов, лежащих в основе продукции ИФН, позволит определить новые биологические молекулы для таргетной терапии, новые способы подавления системы ИФН-I, а также, вероятно, стратифицирует подгруппы пациентов с СКВ, что в конечном итоге обеспечит персонализированный подход к лечению этого сложного и крайне гетерогенного заболевания.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (1021051402790-6).

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. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011; 365(22):2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
3. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*. 2023;0:1-16. doi: 10.1136/ard-2022-223741
4. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(10):1103-1110. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
5. Nocturne G, Mariette X. Interferon signature in systemic autoimmune diseases: What does it mean? *RMD Open*. 2022;8(2):e002687. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002687
6. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
7. Vallin H, Blomberg S, Alm GV, Cederblad B, Rönnblom L. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a circulating inducer of interferon-alpha (IFN-alpha) production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(1):196-202. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00772.x
8. Eloranta ML, Alm GV, Rönnblom L. Disease mechanisms in rheumatology-tools and pathways: Plasmacytoid dendritic cells and their role in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):853-863. doi: 10.1002/art.37821
9. Yu CF, Peng WM, Oldenburg J, Hoch J, Bieber T, Limmer A, et al. Human plasmacytoid dendritic cells support Th17 cell effector function in response to TLR7 ligation. *J Immunol*. 2010;184(3):1159-1167. doi: 10.4049/jimmunol.0901706
10. Kiefer K, Oropallo MA, Cancro MP, Marshak-Rothstein A. Role of type I interferons in the activation of autoreactive B cells. *Immunol Cell Biol*. 2012;90(5):498-504. doi: 10.1038/icb.2012.10
11. Sjöstrand M, Johansson A, Aqrawi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol*. 2016;196(1):91-96. doi: 10.4049/jimmunol.1501061
12. Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, Presnell S, Gersuk V, Dang K, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1583-1595. doi: 10.1002/art.38628
13. 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: 10.14412/1995-4484-2019-452-46
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
15. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-291.
16. 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
17. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. Moscow: Mediasfera; 2002 (In Russ.)].
18. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
20. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
21. Nikolopoulos D, Kostopoulou M, Pieta A, Karageorgas T, Tseronis D, Chavatzas K, et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: Low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort. *Lupus.* 2020;29(5):514-522. doi: 10.1177/0961203320908932
22. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2010;159(3):281-291. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
23. Munroe ME, Young KA, Kamen DL, Guthridge JM, Niewold TB, Costenbader KH, et al. Discerning risk of disease transition in relatives of systemic lupus erythematosus patients utilizing soluble mediators and clinical features. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):630-642. doi: 10.1002/art.40004
24. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
25. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, Hensor EMA, Dutton K, Ul-Hassan S, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: Prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1432-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
26. Arnaud L, Furie R, Morand EF, Aringer M, Peschken C, Desta B, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: Baseline data from the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) by interferon gene signature. *Lupus Sci Med.* 2023;10(2):e001032. doi: 10.1136/lupus-2023-001032
27. Berthier CC, Tsoi LC, Reed TJ, Stannard JN, Myers EM, Namas R, et al. Molecular profiling of cutaneous lupus lesions identifies subgroups distinct from clinical phenotypes. *J Clin Med.* 2019;8(8):1244. doi: 10.3390/jcm8081244
28. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, Xing X, Liu J, Liang Y, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1653-1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197
29. Psarras A, Alase A, Antanaviciute A, Carr IM, Md Yusof MY, Wittmann M, 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
30. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):971-675. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10825.x
31. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richiez 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
32. 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
33. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology.* 2002;123(1):141-151. doi: 10.1053/gast.2002.34175
34. 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
35. Huang X, Shen N, Bao C, Gu Y, Wu L, Chen S. Interferon-induced protein IFIT4 is associated with systemic lupus erythematosus and promotes differentiation of monocytes into dendritic cell-like cells. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R91. doi: 10.1186/ar2475
36. Siddiqi KZ, Wilhelm TR, Ulf-Møller CJ, Jacobsen S. Cluster of highly expressed interferon-stimulated genes associate more with African ancestry than disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. A systematic review of cross-sectional studies. *Transl Res.* 2021;238:63-75. doi: 10.1016/j.trsl.2021.07.006
37. Kirou KA, Lee C, George S, 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
38. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum interferon-α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
39. Petri M, Fu W, Ranger A, Allaire N, Cullen P, Magder LS, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):4. doi: 10.1186/s12920-018-0468-1
40. Enocsson H, Wetterö J, Eloranta ML, Gullstrand B, Sjöwall C. Comparison of surrogate markers of the type I interferon response and their ability to mirror disease activity in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2021;12:688753. doi: 10.3389/fimmu.2021.688753
41. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441-448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528

42. Somers EC, Zhao W, Lewis EE, Wang L, Wing JJ, Sundaram B, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2012;7(5):e37000. doi: 10.1371/journal.pone.0037000
43. Casey KA, Smith MA, Sinibaldi D, Seto NL, Playford MP, Wang X, 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
44. Bodewes ILA, Gottenberg JE, van Helden-Meeuwsen CG, Mariette X, Versnel MA. Hydroxychloroquine treatment downregulates systemic interferon activation in primary Sjögren's syndrome in the JOQUER randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):107-111. doi: 10.1093/rheumatology/kez242
45. Palli E, Kravvariti E, Tektonidou MG. Type I interferon signature in primary antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory associations. *Front Immunol*. 2019;10:487. doi: 10.3389/fimmu.2019.00487
46. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2021;48(6):847-851. doi: 10.3899/jrheum.200726
47. Авдеева АС, Алексанкин АП, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Маркова ГА, и др. Иммунофенотипы системной красной волчанки — особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394-401. [Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tcheta EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Makrova GA, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus — features of clinical and laboratory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394-401 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-394-401

Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Четина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

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

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>