

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Раупов Ринат Каусарович

Клинические и молекулярно-генетические особенности ревматических  
заболеваний у детей, связанных с нарушением интерферонового пути

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

3.1.21. Педиатрия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Костик Михаил Михайлович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Суспицын Евгений Николаевич

Санкт-Петербург - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 Роль сигнального пути интерферонов I типа в развитии ревматических заболеваний (обзор литературы).....	11
1.1 Общие представления о сигнальном пути интерферонов I типа ...	11
1.2 Методы оценки активности сигнального пути интерферонов I типа .....	14
1.3 Моногенные интерферонопатии I типа .....	17
1.4 Роль сигнального пути интерферонов I типа при системной красной волчанке .....	28
1.5 Генетические факторы при системной красной волчанке.....	32
1.6 Роль цитокинов при системной красной волчанке.....	33
1.7 Роль сигнального пути интерферонов I типа при ювенильном дерматомиозите .....	35
1.8 Препараты, блокирующие сигнальный путь интерферонов I типа	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	43
2.1 Общая характеристика пациентов .....	43
2.2 Этическая экспертиза .....	48
2.3 Общая характеристика выполненных исследований .....	49
2.4 Специальные методы исследования.....	51
2.5 Статистические исследования .....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
3.1 Системная красная волчанка .....	54
3.2 Ювенильный дерматомиозит .....	77
3.3 Интерферонопатии I типа .....	84
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	99
4.1 Интерфероны и системная красная волчанка .....	99
4.2 Генетические аспекты системной красной волчанки .....	102
4.3 Цитокины и системная красная волчанка .....	107

4.4 Интерфероны и ювенильный дерматомиозит .....	111
4.5 Интерферонопатии I типа .....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	117
ВЫВОДЫ .....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	128

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ревматические заболевания представляют собой группу заболеваний, объединённых хроническим воспалением, как правило, неизвестной природы, поражающих структуры опорно-двигательного аппарата, кровеносные сосуды и другие ткани. Самыми частыми детскими ревматическими заболеваниями после ювенильного идиопатического артрита являются системная красная волчанка (СКВ) и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) [1].

Согласно эпидемиологическим данным заболеваемость СКВ и ЮДМ в детской популяции составляет 0,36-2,5 на 100 тыс [2] и 1,6-4,0 на 1 млн [3], соответственно.

Клинический полиморфизм СКВ объясняется многообразием патогенетических путей развития заболевания. Прогресс иммунологии и молекулярной генетики в последние десятилетия позволил пролить свет на отдельные аспекты патофизиологии системной красной волчанки [4]. Одним из важнейших механизмов развития СКВ является нарушение регуляции интерферон-I-опосредованного иммунного ответа. При стимуляции плазмоцитоидных дендритных клеток экзогенными и эндогенными субстратами, содержащими ДНК или РНК, происходит их активация и выработка интерферонов I типа, которые в свою очередь приводят к гиперэкспрессии регулируемых интерфероном I генов (интерфероновая сигнатура). Эффекты самого интерферона I и экспрессируемых им генов приводят к иммунной дисрегуляции [5].

Выделяют 2 основные теории патогенеза ЮДМ: антитело-индуцируемый и интерферон-I-индуцируемый. Второй вариант основан на обнаружении интерфероновой сигнатуры в сыворотке крови, мышечных и кожных биоптатах больных дерматомиозитом, а также эффективности лекарственных

средств, блокирующих звенья сигнального пути интерферонов I типа при отсутствии эффекта от «классических» иммунодепрессантов [6,7].

С 2011 года выделена новая группа заболеваний - «моногенные интерферонопатии I типа» [8]. В их основе лежат генетические мутации, приводящие к дизрегуляции сигнального пути интерферонов I типа. Клинические проявления включают в себя как аутоиммунный, так и аутовоспалительный компоненты, с преобладанием последнего. В настоящее время известно около 40 генов, мутации которых приводят к интерферонопатиям I типа. Наиболее изученными интерферонопатиями являются синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Синглтона-Мертена и протеасом-ассоциированные аутовоспалительные заболевания [9].

В настоящее время изучается валидность интерферонового индекса как маркера активности иммуно-воспалительных заболеваний и как возможного прогностического маркера [10,11]. Разрабатываются и проходят клинические испытания лекарственные препараты, блокирующие различные звенья сигнального пути интерферонов I типа [12].

### **Цель исследования**

Охарактеризовать состояние сигнального пути интерферонов I типа и оценить их взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями ревматических заболеваний у детей для разработки подходов к их персонализированной диагностике и терапии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить активность сигнального пути интерферонов I типа (ИФН-I) у пациентов с СКВ, ЮДМ, интерферонопатиями на основании исследования экспрессии интерферон-регулируемых генов.
2. Проанализировать взаимосвязь ИФН-I индекса с параметрами активности СКВ и ЮДМ.

3. Сопоставить результаты определения цитокинового профиля и ИФН-I индекса у пациентов с СКВ.
4. Изучить генетические особенности СКВ.
5. Провести анализ клинических и молекулярно-генетических особенностей у пациентов с интерферонопатиями.
6. Разработать алгоритм диагностики системных ревматических заболеваний с учетом клинико-лабораторных данных, оценки ИФН-I индекса и генетического тестирования.

### **Научная новизна исследования**

Впервые у детей с различными ревматическими заболеваниями получены новые данные об уровне ИФН-I индекса и об активности сигнальной системы интерферонов I типа. Впервые сопоставлены клинико-лабораторные данные с результатами ИФН-I индекса и молекулярно-генетического исследования у детей с СКВ, ЮДМ, интерферонопатиями.

Впервые у детей с СКВ определена взаимосвязь между уровнем ИФН-I индекса и его компонентов с уровнями цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Впервые у детей с СКВ определена взаимосвязь между уровнями цитокинов, хемокинов, ростовых факторов с гиперактивацией интерферонового пути и их ассоциативные связи с клинико-лабораторными проявлениями СКВ.

Впервые у большой группы детей с СКВ в Российской Федерации проведено секвенирование экзома с определением вариантов генов, регулирующих систему врожденного иммунитета. Обнаружены ранее неописанные варианты генов, ассоциированных с развитием СКВ. Впервые выделены гены, характерные для якутской популяции пациентов с СКВ.

У пациентов с интерферонопатиями I типа обнаружены ранее неописанные варианты генов, регулирующих сигнальный путь интерферонов I типа. Оценена диагностическая роль ИФН-I индекса при интерферонопатиях I типа.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Описаны клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности ревматических заболеваний у детей.

Результаты исследования показывают, что у большинства детей с СКВ имеется гиперактивация сигнальной системы интерферонов I типа. Гиперэкспрессия интерферон-регулируемого гена IFI44 ассоциирована с лейкопенией, лимфопенией, феноменом Рейно и ливедоидной сыпью, а гена MX1 с лейкопенией, лимфопенией и лихорадкой. Доказано, что ИФН-I индекс не коррелирует со шкалами активности СКВ. Установлено, что 57% детей с СКВ имели редкие генетические нарушения, ассоциированные с развитием заболевания, среди которых 58% пациентов имели варианты генов, участвующих в распознавании нуклеиновых кислот и передачи сигнала в интерферон-регуляторной системе. Определены наиболее значимые цитокины (IL-10, IL1RA, IP10, ИФН $\alpha$ , IL12-p40), ассоциированные с клиническими проявлениями СКВ.

Продемонстрирована роль ИФН-I индекса как биомаркера активности кожного поражения у пациентов с ЮДМ.

Чувствительность предварительных классификационных критериев интерферопатии на небольшой выборке пациентов составила 80%. Определены дополнительные симптомы (ливедоидная сыпь, рецидивирующая лихорадка), которые могут использоваться в качестве критериев. Выявлено, что терапия блокаторами янус-киназ эффективна у пациентов с интерферопатиями, которые имеют генетические нарушения в звеньях сигнальной системы интерферонов I типа.

Разработаны принципы диагностики и лечения с учетом данных ИФН-I индекса.

Практическая значимость работы заключается в разработке принципов использования ИФН-I индекса в качестве диагностического инструмента в клинической практике при СКВ, ЮДМ, интерферопатиях I типа.

Результаты диссертации используются в работе педиатрического отделения №3 ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, педиатрического отделения №1 ЛОГБУЗ «ДКБ», СПб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», кафедре госпитальной педиатрии, кафедре общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с системной красной волчанкой, ювенильным дерматомиозитом и интерферонопатиями установлена гиперактивация интерферон-I сигнального пути.
2. ИФН-I индекс может рассматриваться в качестве биомаркера гематологических нарушений у пациентов с СКВ, тогда как корреляции с глобальной активностью заболевания не обнаружено. У пациентов с ЮДМ ИФН-I индекс отражает степень выраженности кожного поражения и может использоваться как биомаркер активности заболевания в динамике.
3. Редкие генетические варианты, участвующие в распознавании нуклеиновых кислот и передачи сигнала в интерферон-регуляторной системе, определяют гиперактивацию интерферон-I сигнального пути у пациентов с СКВ.

### **Апробация и внедрение материалов**

Результаты исследования доложены на XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I Конференцией по социальной педиатрии (г. Москва, 2021. Дипломант III степени конкурса научных работ молодых учёных), II Всероссийском конгрессе детских ревматологов (онлайн, 2020. Дипломант I степени конкурса молодых ученых), III Всероссийском конгрессе детских ревматологов (онлайн, 2021), Международном конгрессе по системной красной волчанке (Lupus Academy, 10th Annual Meeting, 2021, устный доклад), Всероссийских конгрессах с международным участием «Дни



ревматологии в Санкт-Петербурге-2020» и «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2021» (устные доклады), Европейском конгрессе по ревматологии (European Congress of Rheumatology, онлайн, 2021 и 2022, постерные доклады), конгрессе Европейского общества детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, онлайн, 2021, постерные доклады), V Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021, устный доклад).

### **Личный вклад в проведенное исследование**

Практически все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены автором лично. Самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, составлена программа исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, изучение данных анамнеза, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в т.ч. 8 публикаций в журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 7 научных публикаций в журналах, цитируемых в базе данных Scopus, 4 статьи опубликованы на английском языке в журналах «Frontiers in Pediatrics», «Rheumatology», относящихся к первому квартилю (Q1) базы данных Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Основной текст диссертации изложен на 150 страницах машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их

обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 11 рисунками. Список цитируемой литературы включает 190 источников, из них 6 публикаций в отечественной литературе и 184 публикаций в иностранной литературе.

# ГЛАВА 1. РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ИНТЕРФЕРОНОВ I ТИПА В РАЗВИТИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Общие представления о сигнальном пути интерферонов I типа

Интерфероны (ИФН) — это сигнальные белки, представляющие одну из групп цитокинов. Классификация интерферонов основана на взаимодействиях со специфическими рецепторами и представлена ниже (Таблица 1) [13].

Таблица 1 —Классификация интерферонов

Интерферон	Подтипы	Рецептор
I тип	IFN $\alpha$ (IFN $\alpha$ -1... IFN $\alpha$ -13), IFN $\beta$ , IFN $\kappa$ , IFN $\epsilon$ , IFN $\omega$ , IFN $\delta$ , IFN	IFNAR1/2
II тип	IFN- $\gamma$	IFNGR1/2
III тип	IFN- $\lambda$ 1 (IL29), IFN- $\lambda$ 2 (IL28A), IFN- $\lambda$ 3 (IL28B)	IL10R $\beta$ /IL28R $\omega$

Основные свойства ИФН включают: ограничение репликации и сборки вирусных частиц; активацию Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров; увеличение экспрессии молекул МНСI и МНСII на различных клетках; усиление фагоцитарной активности макрофагов; усиление антиген-презентирующей способности клеток; ингибирование ангиогенеза; промоция апоптоза [13,14].

Наиболее изученным является семейство ИФН I типа и сигнальный путь ИФН I типа — каскад реакции, приводящий к активации ИФН-I стимулируемых генов [14].

Сигнальный путь ИФН I типа состоит из нескольких этапов [14] (Таблица 2):

1. Стимуляция
2. Внутриклеточная передача сигнала
3. Выработка интерферонов
4. Активация интерферон-регулируемых генов

ИФН I типа могут продуцироваться клетками врожденного иммунитета, макрофагами и дендритными клетками, но основными продуцентами ИФН $\alpha$  являются плазматитоидные плазматические клетки [13].

Первоочередными стимулами, приводящими к активации сигнального пути ИФН I типа, могут быть экзогенные патогены, апоптотические клетки, мембранные везикулы (AdMVs), образующиеся при апоптозе, продукты распада нетоза (гибель нейтрофилов), эндогенные нуклеиновые кислоты, иммунные комплексы [15,16].

Таблица 2 — Схема сигнального пути интерферонов I типа

Стимулы	ДНК	2ц-РНК	1ц-РНК	ЛПС	Цитозольная ДНК	кц-РНК	дц-РНК
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Рецепторы	CD32A + эTLR-9	TLR7 TLR8	TLR-3	TLR-4	cGAS	RIG-1	MDA-5
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Внутриклеточная передача сигнала	MyD88→IRAK4→ IRAK1 + TRAF6+ TRAF3→ IRF-7		TRIF→ TRAF3 + TBK1→IRF-3		cGAMP→ STING → TBK1 →IRF-3	MAVS→ TRAF3 + TBK1→IRF-3	
	Транскрипция интерферонов I типа						
Рецепторы ИФН-I	IFNAR1			IFNAR2			
	↓			↓			

## Продолжение таблицы 2

Киназы	TYK2	JAK-1
	↓	↓
Транс- дукторы	STAT-2	STAT-1
	↓	↓
	Комплекс STAT-1 + STAT2 + IRF9	
	↓	
	интерферон-стимулированные элементы ответа (ISRE)	
	↓	
	Транскрипция интерферон-стимулируемых генов	

Аббревиатуры: ДНК-дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК- рибонуклеиновая кислота (2ц- двуцепочечная, 1ц- одноцепочечная, кц- короткоцепочечная, дц- длиноцепочечная), ЛПС-липополисахарид, CD32A- гликопротеин поверхностного рецептора. Паттерн-распознающие рецепторы: TLR- толл-подобные рецепторы (э-эндосомальный), cGAS- синтаза циклического ГМФ-АМФ, RIG-1, MDA-5. MyD88- цитозольный адаптерный белок, IRAK- интерлейкин-1-ассоциированный рецептор, TRAF- рецептор-ассоциированный с фактором некроза опухоли, IRF- интерферон-регуляторное семейство, STING- стимулятор генов интерферона, TBK-1- киназа, фосфорилирующая ядерный фактор  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ ), TRIF- толл-интерлейкин1 рецептор, индуцирующий ИФН-  $\beta$  , cGAMP - вторичный циклический динуклеотидный мессенджер, MAVS- митохондриальный противовирусный сигнальный белок, IFNAR- рецептор ИФН- $\alpha$  /  $\beta$ , TYK-2 тирозинкиназа-2, JAK-1 янускиназа-1, STAT- сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции-1

Регуляция продукции ИФН представляет собой сложный механизм взаимодействия молекул (семейство регуляторных факторов транскрипции интерферона: IRF1-IRF9) [17], посттрансляционных [14] (фосфорилирование, убиквитинирование, метилирование, ацетилирование) и эпигенетических [18]

(метилирование ДНК, модификация гистонов, микроРНК и длинных некодирующих РНК) модификации.

Эффекты интерферон-регулируемых генов зависят от функции белков, которые они кодируют. В настоящее время известно около 2000 интерферон-регулируемых генов [19]. Создана специальная онлайн база данных интерферон-регулируемых генов - Interferome [20].

## **1.2 Методы оценки активности сигнального пути ИФН I типа**

Прямая детекция уровня ИФН I типа в крови пациентов представляется затруднительной, поскольку его физиологические концентрации очень низки. В связи с этим, применение традиционного иммуноферментного анализа (ELISA) не представляется возможным. Показано, что эта проблема может быть преодолена путем использования ультрачувствительной разновидности метода ELISA – Single Molecular Array (Simoa), недавно предложенной компанией Quanterix. Simoa позволяет выявлять аттомолярные концентрации ИФН $\alpha$ , а также одновременно детектировать все 13 типов ИФН $\alpha$  [21]. Этот метод успешно использовался для мониторинга уровня ИФН $\alpha$  у пациентов с СКВ [22]. Однако, необходимость приобретения специального оборудования и реагентов ограничивает широкое применение Simoa, поэтому косвенные методы выявления гиперактивации интерферонового пути по-прежнему доминируют.

Были разработаны тест-системы, основанные на функциональном анализе клеточных культур: cytopathic protection assay [23], recombinant replicon assay [24], gene reporter assays [25]. Упомянутые молекулярно-биологические методики, как правило, непригодны для практического применения в медицине ввиду сложности и отсутствия стандартизации, поэтому главным направлением исследований активности сигнального пути ИФН I типа стала оценка РНК-экспрессии интерферон-индуцируемых генов.

Впервые повышение экспрессии ряда интерферон-стимулируемых генов было выявлено у пациентов с СКВ с помощью метода РНК-микрочипов [26]. Данный феномен получил название интерфероновой сигнатуры (IFN type I signature, ИФН-I сигнатура). В дальнейшем ряд исследований подтвердил устойчивое наличие характерного паттерна экспрессии ИФН-I-зависимых генов у больных с СКВ, а также выявил его присутствие у пациентов с рядом других ревматических заболеваний (дерматомиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена) [27,28]. Несмотря на то, что профиль гиперэкспрессии ИФН-I-зависимых генов обладает определенной специфичностью при различных заболеваниях, по-видимому, можно выделить несколько «универсальных» генов, стабильно отражающих наличие активации интерферонового сигнального каскада. После того, как удалось выделить наиболее информативные ИФН-I-стимулируемые гены, основными методами детекции ИФН стали количественная ПЦР в реальном времени (с предварительной обратной транскрипцией РНК) и, в меньшей степени, технология NanoString [29]. Последняя позволяет одновременно анализировать до нескольких сотен индивидуальных транскриптов. В отличие от ПЦР в режиме реального времени, метод NanoString основан на прямой гибридизации молекул РНК со специфическими пробами, содержащими уникальные идентификаторы (баркоды); это позволяет снизить погрешности косвенного измерения транскриптов, возникающие на этапе обратной транскрипции. Сравнение ПЦР и NanoString продемонстрировало хорошую конкордантность двух методов; при этом преимуществом NanoString является большая степень автоматизации процесса [30]. В то же время, ПЦР, в отличие от NanoString, не является «закрытой» системой и не требует специального оборудования, т.е. оценка ИФН-I-сигнатуры может проводиться практически в любой современной молекулярно-генетической лаборатории.

Как правило, для оценки наличия интерфероновой сигнатуры используется т.н. интерфероновый индекс (interferon score, IFN score, ИФН-

индекс). Этот количественный показатель оценивает изменение экспрессии исследуемых генов у больных в сравнении со здоровыми донорами; обычно анализируется сумма стандартизованной экспрессии исследуемых генов и рассчитываются пороговые значения, превышение которых свидетельствует об активации сигнального пути ИФН I типа [30]. Значительное повышение ИФН-I индекса выявлено при ряде редких интерферонопатий, соответственно, данный тест может оказать существенную помощь в диагностике этих состояний [31]. Определение ИФН-I индекса в совокупности с изучением цитокинового профиля и секвенированием нового поколения позволило выделить несколько ранее неизвестных нозологических форм в группе пациентов с недифференцированными системными аутовоспалительными заболеваниями [32].

Различные исследовательские коллективы предлагают использовать для анализа ИФН-I индекса различные наборы генов – их число варьирует от нескольких единиц [33] до нескольких десятков [32]. Наиболее часто применяется анализ 6 генов (*IFI27*, *IFI44L*, *IFIT1*, *ISIG15*, *RSAD2*, *SIGLEC1*) [33].

Сравнение данных измерения ИФН-I индекса, полученных в разных лабораториях, представляется проблематичным, учитывая использование разных панелей генов, разных исследуемых состояний и разных контрольных групп. Недавнее методологическое исследование показало, что проблему нормализации данных можно решить за счет использования стандартного набора пулированных образцов здоровых индивидуумов, верифицированных методом РНК-секвенирования [34].

По-видимому, могут влиять на результат и особенности преаналитического этапа. Для обеспечения сохранности РНК кровь исследуемых помещается в специальные пробирки. По данным некоторых авторов, использование разных преаналитических систем может приводить к различиям в результатах измерения экспрессии [35], в том числе и при оценке экспрессии ИФН-стимулируемых генов *IFI44L* и *IFIT1* [36]. В то же



время, исследование базовой и ИФН-индуцированной экспрессии в цельной крови здоровых доноров свидетельствует о хорошей корреляции между образцами, хранившимися в разных пробирках [37].

### 1.3 Моногенные интерферопатии I типа

Интерферопатии — группа моногенных заболеваний, характеризующиеся нарушением гомеостаза интерферон-I-опосредованных иммунных реакций, повышением концентрации интерферонов I типа и экспрессии интерферон-I-регулируемых генов [38].

Механизмы развития интерферопатии I типа [31]:

1. Неадекватная стимуляция интерферон I сигнального пути:
  - вследствие накопления эндогенных лигандов нуклеиновых кислот (н-р, дефект экзонуклеаз при мутации *TREX1*);
  - вследствие изменения структуры лигандов нуклеиновых кислот (мутации *RNASEH2A/B/C*)
2. Повышенная чувствительность:
  - рецепторов (н-р, мутация гена *IFIH1*, кодирующего рецепторы двуцепочечной РНК)
  - адаптерных белков (STING при мутации в *TMEM173*)
3. Нарушение механизмов регуляции (мутации *ISG15*, *USP18*, *ACP5*)
4. Нарушение работы иммунопротеасомы

### Клиническая диагностика

Клиническая картина интерферопатии I типа зависит от генетической мутации, лежащей в основе заболевания. Однако есть признаки, характерные для большинства интерферопатии- ранний возраст дебюта, лихорадка, кожные проявления (ливедо, перниоподобная сыпь), поражение нервной

системы (кальцификаты базальных ганглиев), липодистрофия. Возможный клинический спектр интерферонопатии I типа представлен в Таблице 3 [31].

В 2019 году разработаны предварительные клинические классификации (Таблица 4) [39], согласно которым, если у пациента имеется 3 и более признака, ему показано определение интерферонового индекса. Если значение ИФН-I индекса выше нормы, то необходимо генетическое обследование.

Таблица 3— Спектр клинических проявлений при интерферонопатиях I типа

Семейный анамнез	Возможно поражение нескольких членов семей, причем фенотипы могут отличаться
Неврологические нарушения	Спастические парезы, дистония, судороги, задержка развития, атаксия, психоз, инсульт. Ликвор: асептический менингит, повышение неоптеринов, белка, ИФН-α. Нейровизуализация: интракраниальные кальцификаты, кальцификаты базальных ганглиев, атрофия вещества головного мозга, лейкоэнцефалопатия, задержка миелинизации, кисты, внутричерепные аневризмы.
Кожные проявления	Перниоподобная сыпь, некротизирующий васкулит пальцев рук и ног, телеангиоэктазии, ретикулярное ливедо, панникулит, периорбитальная сыпь, псориазоподобное поражение, дистрофия ногтей
Системные симптомы	Лихорадка (периодическая/рецидивирующая), слабость, раздражительность
Иммунные проявления	Системная красная волчанка, обнаружение аутоантител Иммунодефицит Повышение ИФН I типа
Гематологические	Анемия, дизэритропоэз Тромбоцитопения или тромбоцитоз

Продолжение таблицы 3

Поражение легких	Фиброз легких Альвеолярные кровоизлияния Альвеолит
Мышечно-суставные проявления	Задержка роста Артралгии, артриты Контрактуры суставов Миалгии, миозиты Кальциноз
Поражение глаз	Глаукома Папиллярный отек

Таблица 4— Предварительные клинические критерии для моногенных форм интерферонопатии I типа [39]

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кожные проявления: узловатая эритема, перниоподобная сыпь, зависимость от холода, фиолетовый оттенок высыпаний (бляшки)</li> <li>2. Васкулопатия (сыпь по типу «ознобыша», микроангиопатическая васкулопатия, дистальные инфаркты/гангрена/язвы)</li> <li>3. Липодистрофия</li> <li>4. Суставной синдром: контрактуры, неэрозивный артрит</li> <li>5. Миозит (очаговый)</li> <li>6. Поражение ЦНС: кальцификация базальных ганглиев, лейкоэнцефалопатия, поражение белого вещества головного мозга, лимфоцитоз ЦСЖ</li> <li>7. Поражение легких: интерстициальное заболевание легких, легочный фиброз, легочная гипертензия</li> <li>8. Лейкопения, лимфопения в моменты обострения.</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● При наличии 3х и более критериев рекомендовано исследование ИФН-I индекса</li> <li>● При повышенном значении ИФН-I индекса - проведение молекулярно-генетического исследования.</li> </ul>

## Синдром Айкарди-Гутьерес (AGS)

Общепринятая генетическая классификация синдрома Айкарди-Гутьерес включает 7 мутаций, ответственных за развитие болезни: *TREX1* (AGS1), *RNASEH2A* (AGS2), *RNASEH2B* (AGS3), *RNASEH2C* (AGS4), *SAMHD1* (AGS5), *ADAR1* (AGS6), *IFIH1* (AGS7) [40]. В 2020 г. открыты биаллельные мутации *LSM11* и *RNU7-1*. Пациенты с данными мутациями обозначены как синдром Айкарди-Гутьерес 8 и 9 типа (AGS8, AGS9) соответственно [41].

Как правило, синдром Айкарди-Гутьерес дебютирует на первом году жизни тяжелыми неврологическими расстройствами. Выделяют классические фенотипы: с дебютом в перинатальном возрасте и инфантильный тип (Таблица 5) [40]. Помимо поражения ЦНС при синдроме Айкарди-Гутьерес могут быть симптомы, как рецидивирующая лихорадка, поражение кожи по типу «ознобыша», глаукома, контрактуры суставов, язвы слизистых оболочек, аутоиммунный тиреоидит, волчаночно-подобные симптомы [31].

Таблица 5 — Клинические фенотипы синдрома Айкарди-Гутьерес

Фенотип	Проявления
С дебютом в перинатальном возрасте [40]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ассоциирована с мутацией в гене <i>TREX1</i></li> <li>• Тяжёлые неврологические проявления, микроцефалия, гиперкинезы, эпилептические приступы, тромбоцитопения, анемия, петехиальная сыпь, нарушение функции печени</li> <li>• Высокий уровень смертности</li> <li>• МРТ: диффузное поражение белого вещества, отёк височных и лобных долей, церебральная атрофия, кальцификация базальных ганглиев</li> </ul>
Инфантильный тип [42-44]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ассоциирован с мутацией в гене <i>RNASEH2B</i></li> <li>• Дебют через несколько месяцев от рождения</li> </ul>

Продолжение таблицы 5

Фенотип	Проявления
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка, потеря ранее приобретенных навыков, гипертонус мышц конечностей, дистония, нарушение глазодвигательных нервов, эпилептические приступы</li> </ul>
Двусторонний некроз полосатого тела [45]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутация в гене <i>ADAR1</i></li> <li>• Классические неврологические проявления</li> <li>• Острая/ подострая дистония</li> <li>• МРТ: некроз полосатого тела</li> </ul>
Спастический парапарез [46]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутации в генах <i>ADAR1</i>, <i>IFIH1</i> и <i>RNASEH2B</i></li> <li>• Медленно-прогрессирующее развитие периферического гипертонуса мышц</li> <li>• Сохранные интеллектуальные способности</li> </ul>
SAMHD1-ассоциированный цереброваскулит [47]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутация в гене <i>SAMHD-1</i></li> <li>• Типичные неврологические проявления</li> <li>• Поражения сосудов головного мозга по типу болезни мойя-мойя, аневризмы, локальные стенозы с ишемическими проявлениями, внутричерепные кровоизлияния</li> <li>• Поражение кожи, глаукома</li> </ul>

### Активность ИФН-I сигнального пути у пациентов с синдромом Айкарди-Гутьерес

Показатель ИФН-I индекса периферической крови был повышен у 67 из 68 пациентов (98%) с мутациями в одном из генов *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR* и *IFIH1*. Тогда как у 32 пациентов с мутациями в *RNASEH2B* ИФН-I индекс был повышен лишь у 10 (31%) [42]. В итальянской выборке 11 из 18 пациентов имели характерную

экспрессионную ИФН-сигнатуру. Однако некоторые пациенты имели мутации в отсутствие ИФН-сигнатуры [48].

### **Лечение синдрома Айкарди-Гутьерес**

Как правило, лечение синдрома Айкарди-Гутьерес носит симптоматический характер. У пациентов с эпилептическими приступами применяются антиконвульсанты. У пациентов с дистонией возможно применение ботулотоксина [31,42]. Использование кортикостероидов снижало концентрацию ИФН- $\alpha$  в ликворе, положительно влияло на кожные изменения, однако не имело эффекта на неврологические нарушения [49].

В 2018 году опубликованы данные применения комбинации ингибиторов обратной транскриптазы (abacavir, lamivudine, zidovudine) у пациентов с синдромом Айкарди-Гутьерес. Было показано, что применение антиретровирусных препаратов снижает ИФН-I индекс, в особенности у пациентов с мутацией в *RNASEH2*. Также отмечено улучшение мозгового кровотока. Однако значимых клинических улучшений продемонстрировано не было, что, по-видимому, связано с тем, что пациенты, включенные в исследование, имели тяжелые неврологические изменения на момент начала терапии [50]. Опубликованы серии случаев об эффективности ингибиторов янус-киназ в отношении кожных проявлений при мутации в *TREX1* и системных проявлениях при мутации в *IFIH1* [51,52]. Лечение синдрома Айкарди-Гутьерес остаётся нерешенной проблемой и требует дальнейших исследований.

### **Синдром Синглетон-Мертен**

Синдром Синглетон-Мертен — редкое аутосомно-доминантное заболевание, возникающее вследствие наличия гетерозиготной мутации в гене *IFIH1* [53].

Данный синдром характеризуется триадой признаков:

- 1) Поражение сосудов: кальцификация аортального и митрального клапанов.

2) Поражение зубов: замедленное выпадение молочных зубов и прорезывание постоянных зубов, нарушение образования корней зубов, поражение пародонта и альвеолярной кости. Ранняя потеря зубов.

3) Поражение костей: генерализованный, либо ограниченный дистальными конечностями остеопороз, остеолитический дистальных отделов, отрыв сухожилий от мест прикреплений.

К дополнительным признакам относятся лицевой дисморфизм (высокая передняя линия роста волос, широкий лоб, сглаженный губной желобок, тонкая верхняя губа), мышечная слабость, псориазическое поражение кожи, ранняя глаукома, рецидивирующие инфекции [53,54].

В 2015 году описана атипичная форма синдрома Синглетон-Мертен с мутацией в гене *DDX58*, кодирующем белок RIG-I (retinoic acid inducible gene 1 protein). Заболевание характеризуется ранней и тяжелой кальцификацией клапанов сердца, остеопенией, акро-osteолитическим, глаукомой, поражением зубов и разрывами сухожилий [55].

### **Спондилоэнхондродисплазия с иммунной дисрегуляцией (синдром SPENCD)**

Аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутацией в гене *ACP5* [56]. На сегодняшний день описано около 50 пациентов с синдромом SPENCD. Заболевание дебютирует в возрасте от 0 до 16 лет. Клиническая картина включает [57]:

1) Поражение костной системы: задержка роста, бочкообразная грудная клетка, микромелия, выраженный поясничный лордоз. Рентгенологические признаки: платиспондилия тел позвонков; радиопрозрачные округлые участки в метафизах и диафизах костей;

2) Аутоиммунные проявления: тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, феномен Рейно, системная красная волчанка;

3) Неврологические нарушения: легкая или умеренная задержка развития, спастические парезы, судороги, интракраниальные кальцификаты.

### **STING-ассоциированная васкулопатия с дебютом в младенческом возрасте (синдром SAVI)**

Синдром SAVI (STING- associated vasculopathy with onset in infancy) характеризуется системным воспалением в неонатальном периоде с тяжелой кожной васкулопатией, поражением мягких тканей и интерстициальной болезнью лёгких [58]. Заболевание связано с мутацией в гене *TMEM173*, кодирующем стимулятор генов ИФН (STING). STING — ключевой адаптерный белок в эндоплазматической сети, который необходим для индукции ИФН $\beta$ . STING активно экспрессируется в альвеолярных макрофагах, эпителиях бронхов и альвеолоцитах [59].

Для клинической картины характерна триада признаков [31,58]:

1. Системное воспаление в первый год жизни с лихорадкой и повышением острофазовых белков
2. Васкулопатия: эритематозная сыпь на лице, кончике носа, ушных раковинах, ознобыши, формирование дистальных гангренов с потерей ткани, телеангиоэктазии, перфорация носовой перегородки, ливедоидная сыпь, феномен Рейно. По биопсии кожи обнаруживается нейтрофильная инфильтрация с повреждением кровеносных сосудов
3. Интерстициальное поражение легких

В клинической картине также могут быть миозиты, фасцииты, артриты/артралгии, рецидивирующие бактериальные инфекции. Лабораторно отмечается хроническая анемия воспаления, возможно обнаружение антинуклеарных антител, антифосфолипидных антител, антинуклеарных цитоплазматических антител, антител к ДНК, ревматоидного фактора [58,59].  
Терапия цитостатиками, ингибиторами ФНО-альфа и анти-CD20 препаратами, по литературным данным, неэффективна. Глюкокортикостероиды оказывают непродолжительный положительный



эффект, при снижении доз наблюдается обострение заболевания [38,58]. Наибольшую эффективность при лечении SAVI показали препараты, действующие на сигнальный путь ИФН I типа, в частности ингибиторы янускиназ [60].

### **Протеасом-ассоциированные аутовоспалительные заболевания**

Протеасом-ассоциированные аутовоспалительные заболевания (PRAAS) – группа заболеваний, объединенных мутациями в генах протеасомы, схожие по клинической картине и вызывающие гиперактивацию сигнального пути ИФН I типа [31]. Основными представителями PRAAS являются синдром Накайо-Нишимура, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры (CANDLE-синдром), синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и панникулит-ассоциированной липодистрофии (JMP-синдром) [61].

### **Синдром Накайо-Нишимура**

Редкое врождённое аутовоспалительное заболевание, характерное для японской популяции с гомозиготной мутацией в гене *PSMB8* с.602C>T (p.G201V), кодирующем субъединицу  $\beta 5i$  [62]. Клиническая картина включает периодическую лихорадку, перниоподобную сыпь (зудящие и/или болезненные эритематозно-язвенные поражения дистальных отделов конечностей на фоне воздействия холодом), узелковые эритемаподобные высыпания, липомышечную дистрофию, особенно в верхней части тела, с удлинёнными скрюченными пальцами [62,63]. Лабораторно отмечается параклиническая активность, гипергаммаглобулинемия, повышение креатининкиназы, обнаруживаются антинуклеарные антитела, антиДНК антитела, антитела к миелопероксидазе. На МРТ/КТ головного мозга выявляются кальцификаты базальных ганглиев [62]. Диагностические критерии синдрома Накайо-Нишимура представлены в Таблице 6 [62].

Таблица 6 — Диагностические критерии синдрома Накайо-Нишимура [62]

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Аутосомно-рецессивный тип наследования (близкородственный брак или семейные случаи)</li> <li>2. Перниоподобная сыпь на кистях и стопах (развиваются зимой с младенческого возраста)</li> <li>3. Рецидивирующая или периодическая лихорадка</li> <li>4. Узелковые эритемаподобные высыпания</li> <li>5. Арахнодактилия или контрактуры суставов</li> <li>6. Прогрессирующая липомышечная дистрофия (преимущественно на лице и верхних конечностях)</li> <li>7. Гепатоспленомегалия</li> <li>8. Кальцификаты базальных ганглиев</li> </ol>
<p>При наличии 5 и более критериев из 8 и гомозиготной мутации в <i>PSMB8</i> диагностируется синдром Накайо-Нишимура.</p> <p>При наличии 5 и более критериев из 8 без обнаружения мутации в <i>PSMB8</i> диагностируется вероятный синдром Накайо-Нишимура.</p>

**Синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и панникулит-ассоциированной липодистрофии (JMP-синдром)**

Пациенты с гомозиготной мутацией в гене *PSMB8* с.224C>T (p.T75M) были описаны в семьях из Мексики и Португалии [64]. Фенотипически пациенты отличались от синдрома Накайо-Нишимура, и была выделена отдельная нозология, которая получила название JMP-синдром. Клиническая картина включала тяжелые контрактуры суставов, гепатоспленомегалию, макросомию, липодистрофию, склеродерма-подобное изменение кожи с эритематозной сыпью, микроцитарную анемию и высокие уровни ИФН- $\gamma$ , ИЛ-8, ИЛ-6, гипергаммаглобулинемию [61].

### **Хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры (CANDLE-синдром)**

В 2010 году впервые было описано 4 пациента с рецидивирующей лихорадкой с раннего возраста, кольцевидной эритемой, периорбитальным отеком, отставанием в росте и весе, липодистрофией и гепатомегалией. Все пациенты были объединены акронимом CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature) - хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры [65]. В 2012 году появилась публикация, где было описано 9 пациентов с синдромом CANDLE, у 7 из которых обнаружены мутации. 1 пациент имел гомозиготную мутацию *PSMB8* с.405C>A, ранее описанную при JMP, 4 пациента имели гомозиготную и 2 пациента - гетерозиготную мутацию с.405C>A [66]. В дальнейшем были обнаружены новые мутации, лежащие в основе синдрома CANDLE. Наиболее часто пациенты имеют гомозиготную или компаунд-гетерозиготную мутацию *PSMB8*, также возможна компаунд-гетерозиготная мутация *PSMB4* или комбинация гетерозиготных мутаций *PSMA3/PSMB8*, *PSMB9/PSMB4*, *PSMB8/PSMB4* [31,38,65]. Кроме того, в 2019 году описана мутация в гене *PSMG2* [67].

### **Клиническая картина**

Синдром CANDLE дебютирует в течение первых месяцев жизни [65]. Отмечается ежедневная или почти ежедневная лихорадка до фебрильных цифр, общее состояние страдает минимально. После провокации холодом появляется кожная сыпь. Она может быть в виде перниоподобной сыпи, кольцевидной эритемы, оставляющей после себя «штампованные» рубчики. Характерен периоральный и периорбитальный отёк с гиперемией [31]. Гистологическая картина биопсии кожи представлена периваскулярной и интерстициальной инфильтрацией папиллярного и ретикулярного слоя дермы с распространением на подкожно-жировую клетчатку. Инфильтрат

состоит из моноклеарных клеток, многие из которых имеют крупное ядро неправильной формы. Также обнаруживаются нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты. Часто наблюдается лейкоцитоклазия [65]. После 2-ух летнего возраста становится заметной липодистрофия, сперва на лице, далее распространяется на верхние конечности. В более старшем возрасте могут возникнуть контрактуры суставов. Для детей с синдромом CANDLE характерен лицевой дисморфизм, задержка роста, артриты и артралгии, миозит, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, кальцификация базальных ганглиев. Описаны случаи асептического менингита и менингоэнцефалита [65,66]. Лабораторно отмечается повышение острофазовых белков, тромбоцитоз, хроническая гипохромная анемия. Небольшое повышение печеночных ферментов, триглицеридов, возможно, связанные с липодистрофией. При вовлечении мышц повышаются креатининкиназа и альдолаза. Обнаружение аутоантител не характерно, но возможно наличие антинуклеарного фактора [65,66].

### **Лечение синдрома CANDLE**

Глюкокортикостероиды показали свою эффективность в отношении лихорадки и кожных проявлений, но не липодистрофии. При снижении доз часто наблюдались обострения заболевания. Попытки использования метотрексата, ингибиторов кальциневрина, блокаторов интерлейкина-6 не оказали значимого эффекта [31,65]. Опубликованы данные об эффективности барицитиниба у 10 пациентов с синдромом CANDLE, получающих терапию в течение 3х лет [65].

## **1.4 Роль сигнального пути интерферонов I типа при системной красной волчанке**

Системная красная волчанка (СКВ) является прототипом мультисистемного, воспалительного, гетерогенного аутоиммунного

заболевания. Это хроническое заболевание, которое характеризуется одновременным или последовательным поражением органов и систем с непредсказуемым течением и высокой смертностью [68].

Гетерогенность клинических проявлений СКВ обусловлена преобладанием различных механизмов развития заболевания. Одну из ведущих ролей в патогенезе СКВ играет гиперактивация сигнальных путей интерферонов I типа. Основные эффекты интерферонов I типа при СКВ представлены в Таблице 7 [69].

Первые данные о высоком уровне ИФН в сыворотке больных СКВ были опубликованы более 40 лет назад [70]. Появление клинических симптомов СКВ и обнаружение аутоантител у онкологических пациентов, получавших лечение ИФН $\alpha$ , закрепили предположение, что ИФН могут играть роль в патогенезе СКВ [71]. Согласно существующим данным, около 50-70% взрослых и 90% детей с СКВ имеют характерный профиль экспрессии ИФН-стимулируемых генов [5].

Таблица 7 — Основные эффекты интерферонов I типа при системной красной волчанке

Стимулирует развитие миелоидных дендритных клеток из моноцитов и экспрессию МНСI и II на дендритных клетках, что приводит к усилению антиген-презентирующей способности иммунной системы
Способствует развитию CD4 T-клеток по Т-хелперному пути 1-го типа
Подавляет развитие естественных регуляторных Т-клеток (nTregs)
Подавляет развитие Th2 и Th17 клеток
Увеличивает выработку стимулятора В-лимфоцитов (BLyS), который усиливает дифференцировку В-клеток и выработку аутоантител
Повышает цитотоксичность Nk-клеток

## Продолжение таблицы 7

Стимулирует экспрессию TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), который может вызвать апоптотическую гибель кератиноцитов
Усиливает воспалительную активность NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) и продукцию ИЛ-1 $\beta$ моноцитами
Увеличивает анти-RNP антитело–индуцированный нетоз здоровыми нейтрофилами, которые увеличивают выработку ядерного антигена
Подавляет дифференцировку предшественников в зрелые подоциты при волчаночном нефрите

В качестве триггеров запуска сигнального пути ИФН I типа при СКВ рассматриваются апоптотические клетки, инфекционные агенты, продукты распада нетоза, комплексы аутоантител [5]. Основными продуцентами ИФН при СКВ являются плазмацитоидные плазматические клетки, количество которых снижено в сыворотке больных с СКВ, однако они обнаруживаются в воспаленных тканях кожи и почек [72, 73]. Показано, что нейтрофилы костного мозга больных с СКВ продуцируют ИФН $\alpha$  [74], тогда как активированные натуральные киллеры синтезируют ИФН $\gamma$  [75]. Обнаружены транскрипты ИФН- $\lambda$  в лейкоцитах периферической крови у пациентов с СКВ [76].

Дети с СКВ имеют более тяжелое течение заболевания с вовлечением внутренних органов по сравнению с взрослыми пациентами, что, возможно, объясняется наличием генетических нарушений [77].

Более 50 полиморфизмов генов, ассоциированных с СКВ, имеют отношение к ИФН-ответу. В частности, показано, что активированные Т-клетки больных СКВ и с полиморфизмами в гене *STAT4* имеют повышенный уровень соответствующего белка, что приводит к усиленному синтезу ИФН- $\alpha$  и ИФН-

γ. Пациенты с полиморфизмами *STAT4* характеризуются ранним дебютом, повышенным риском развития инсульта и нефрита [5].

Роттердамские учёные в 2018 опубликовали работу, где было продемонстрировано повышение ИФН-I индекса у 57% детей с системной красной волчанки. Отмечен повышенный уровень экспрессии генов *TLR7* (toll-like рецептор-7), *RLPs* (RIG-подобные рецепторы) и *DBRs* (ДНК-связывающие рецепторы) в CD14+ моноцитах данных пациентов. Эксперимент *ex vivo* показал, что блокатор ТВК-1 (TANK-связывающей киназы-1) способен снижать экспрессию интерферон-стимулированных генов, тогда как ингибиторы TLR7 и TLR-7+ TLR9 не снижали экспрессию тех же генов [78].

Остаются противоречивыми данные о корреляции ИФН-I индекса и активности заболевания. В исследовании 243 взрослых пациентов с системной красной волчанкой высокий уровень ИФН-I индекса был ассоциирован с повышением антител к двуспиральной ДНК и гипокомплементемией, однако снижение серологических маркеров активности заболевания в динамике не сопровождалось снижением ИФН-I индекса. Низкие показатели ИФН-I индекса чаще обнаруживались у пациентов с гематологическими нарушениями (лейкопенией и тромбоцитопенией) [79].

А.Тессер и коллеги исследовали 31 ребенка с системной красной волчанкой. 87% больных имели повышенный ИФН-I индекс, однако он не коррелировал с традиционными инструментами активности системной красной волчанки (SLEDAI-2k, BILAG-2004 и SLICC). Выявлена достоверная корреляция между высоким значением ИФН-сигнатуры и нормокомплементемией, что, по мнению авторов, позволяет выделить таких пациентов в отдельную группу и рассматривать их как кандидатов для лечения препаратами, воздействующими на интерфероновый путь [80].

## 1.5 Генетические факторы при системной красной волчанке

Первые исследования, изучающие влияние генетических факторов и факторов окружающей среды на развитие СКВ, были проведены у близнецов с СКВ во второй половине XX века [81]. При обзоре всех опубликованных случаев СКВ у близнецов на 2006 год было выявлено, что 39,7 % (60/151) монозиготных близнецов конкордантны по СКВ, тогда как конкордантность по СКВ среди дизиготных близнецов составляла лишь 4% (4/96) [82]. Недавнее популяционное исследование, проведенное датскими коллегами (К. Ульф-Мюллер, А.Свендсен), показало, что уровень конкордантности по СКВ составляет 25% у монозиготных и 7,7% у дизиготных близнецов СКВ [83]. Полноэкзомное секвенирование экзона было выполнено 7 детям с дебютом СКВ до 5 лет, которые имели родственников первой линии родства с СКВ. Выявлено два новых и три ранее зарегистрированных гомозиготных варианта в генах, кодирующих белки системы комплемента (*C1QA*, *C1QC* и *C1S*), у одного пациента обнаружен вариант *DNASE1L3*, ответственный за передачу сигналов в системе интерферонов I типа [84].

Ультра-редкие (MAF <0,1%) миссенс и нонсенс варианты в 22 генах были обнаружены у 71 пациента с СКВ и их здоровых родителей. Одна гомозиготная мутация в гене *C1QC* и 7 гетерозиготных вариантов в 5 генах (*C1S*, *DNASE1L3*, *DNASE1*, *IFIH1*, *RNASEH2A*) были ассоциированы с моногенной СКВ [85].

Китайскими коллегами (Д.Чен, П.Чанг) было выполнено полноэкзомное секвенирование экзона трем семьям, где 7 из 16 членов имели СКВ. Патогенные редкие миссенс-мутации в генах *WNT16* и *ERVW-1* были выявлены у пяти и двух пациентов, соответственно. В то время как ни у одного из здоровых членов семьи патогенных вариантов не обнаружено [86].



## 1.6 Роль цитокинов при системной красной волчанке

Цитокины являются важным связующим звеном между врожденной и приобретенной иммунной системой. Изучение концентрации цитокинов у пациентов с СКВ позволило выделить наиболее значимые из них. Некоторые цитокины являются потенциальными мишенями для терапии СКВ.

Фактор некроза опухолей-  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) является важным медиатором воспалительной реакции при воздействии инфекционных агентов. Основными продуцентами являются моноклеарные фагоциты, Т-клетки, НК-клетки и макрофаги. Первоначально синтезированный в виде трансмембранного белка, ФНО- $\alpha$  отщепляется от мембраны с образованием растворимой формы, которая действует как медиатор естественного и приобретенного иммунитета [87]. Экспериментальные данные сообщают, что в условиях *in vitro* и *in vivo* ФНО-  $\alpha$  способен ингибировать синтез ИФН-I типа. Таким образом, при снижении концентрации ФНО-  $\alpha$  на фоне лечения ингибиторами ФНО-  $\alpha$ , механизм обратной отрицательной связи перестает работать, и активируется сигнальная система ИФН-I типа, повышая риск развития аутоиммунных заболеваний [88].

Интерлейкин-18 секретируется в основном макрофагами и индуцирует выработку ИФН- $\gamma$  Т-хелперами. Высокие уровни сывороточного интерлейкина-18 обнаруживались у пациентов с СКВ с активным поражением почек [89].

Уровни интерлейкина-38 были выше у пациентов с активной СКВ и были связаны с множеством клинических и лабораторных показателей, включая артрит, перикардит, гематурию, протеинурию, антитела к двуспиральной ДНК. Корреляционный анализ показал, что интерлейкин-38 положительно коррелирует с уровнем SLEDAI и отрицательно с уровнями C3 и C4 компонентов [90].

Интерлейкин-23 – это цитокин, продуцируемый антигенпрезентирующими клетками, который способствует дифференцировке CD4<sup>+</sup> клеток в сторону фенотипа Т-хэлперов 17. Интерлейкин-23 состоит из p19 и p40, последний является общим с интерлейкином-12. Устекинумаб, моноклональное антитело, блокирующее p40 интерлейкина-12 и интерлейкина-23, продемонстрировал эффективность в улучшении клинико-лабораторных показателей у пациентов с СКВ, в особенности кожных и суставных проявлениях [91].

МСР-1 и фракталкин рассматриваются как биомаркеры почечного поражения при СКВ. Уровни МСР-1 и фракталкина в сыворотке крови и моче были значительно выше у пациентов с пролиферативным нефритом по сравнению с непролиферативным [92].

Интерлейкин-2 один из важных цитокинов, поддерживающих гомеостаз и способствующих дифференцировке Т-клеток. Главным образом он вырабатывается активированными CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клетками. Интерлейкин-2 играет роль в распознавании патогена Т-клетками и определении “чужого” и “своего” [93]. У пациентов с СКВ наблюдалось нарушение выработки интерлейкина-2, и дефицит интерлейкина-2 был связан с нарушением почек [94]. Отмечено, что у пациентов с СКВ может вырабатываться анти-интерлейкин-2 аутоантитела, которые связаны с активностью заболевания [95].

FGF2 и VEGF относятся к факторам роста, участвующим в ангиогенезе. Уровни FGF2 и VEGF были выше у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой. VEGF коррелировал с активностью СКВ и значениями СОЭ [96].

Эотаксин 1 является мощным селективным хемоаттрактантом для эозинофилов, базофилов и Т-хэлперов 2 типа, который высвобождается активированными эндотелиальными клетками, эпителиальными клетками,

эозинофилами и макрофагами. Уровни эотаксина в плазме пациентов с СКВ коррелировали с почечным поражением [97].

### **1.7 Роль сигнального пути интерферонов I типа при ювенильном дерматомиозите**

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) – системное аутоиммунное заболевание из группы идиопатических воспалительных миопатий, возникающее у детей до 16 лет, характеризующееся поражением мышц и кожной васкулопатией [98].

Распространенность ЮДМ составляет 1,6-4,0 на 1 млн детского населения с преобладанием девочек. Средний возраст дебюта составляет 7,6 лет [99].

Этиопатогенез ЮДМ остается не до конца изученным, однако на сегодняшний день известны генетические полиморфизмы, ассоциированные с ЮДМ, например, носительство аллеля *HLA DRB1\*03:01* [100].

Провоцирующими триггерами могут выступать опухоли (характерно для взрослых пациентов с анти-TIF1g антителами), инфекции, вероятно, за счет молекулярной мимикрии, лекарственные препараты (Д-пеницилламины, анти-ФНО препараты, препараты интерферонов), беременность [101].

Обнаружены специфические аутоантитела, характерные для разных подгрупп идиопатических воспалительных миопатий. Доказана роль интерферон-I- сигнального пути в патогенезе ЮДМ [6].

Особенностями идиопатических воспалительных миопатий у детей в отличие от взрослых являются преобладание ювенильного дерматомиозита с моноциклическим течением, клинических проявлений как кальциноз, липодистрофия, трофические нарушения. У детей чаще выявляются анти-p155/140 (TIF-1) и анти-MJ (NXP-2) антитела. У детей лучше ответ на терапию и ниже риск смертности [98].

Бенвенсите и соавторы классифицировали идиопатические воспалительные миопатии в зависимости от фенотипа и наличия миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител [102].

Миозит-ассоциированные (анти-Ro, анти-La, анти-U1RNP, Pm-Scl) антитела не являются специфичными для миозита и могут обнаруживаться при других аутоиммунных заболеваниях как СКВ, склеродермия, болезнь Шегрена. Они помогают дифференцировать воспалительные миопатии от невоспалительных.

Миозит-специфические антитела обнаруживаются у 45–55% детей с ЮДМ [103]. Анти-Mi2 антитела обнаруживаются у 4-10% детей. Это пациенты с классическим дерматомиозитом, поражением кожи и мышц, без органного вовлечения. Несмотря на то, что пациенты имеют тяжелое поражение в дебюте, они хорошо отвечают на стандартную терапию [104].

Anti-TIF1 антитела встречаются у 18-35% детей и ассоциированы с тяжелым и рецидивирующим кожным поражением, с риском развития язв, липодистрофии, контрактур и хроническим течением заболевания [105].

Anti NXP2 антитела обнаруживаются у 15-22% детей. Для данной подгруппы пациентов характерен ранний дебют заболевания, более тяжелое мышечное поражение, дисфония, мышечная атрофия и контрактуры, кальцинозы и поражение ЖКТ [106].

Anti-MDA5 антитела характерны для азиатской популяции, тогда как у европейцев встречаются лишь в 6% случаев. Их наличие ассоциировано с язвами кожи и слизистых, артритом, интерстициальным поражением легким и более легким мышечным поражением [107].

Антисинтетазные антитела (Jo-1, PL12, PL7, OJ, EJ, KS, Zo, Ha) встречаются у 5-8% детей с ЮДМ, как правило, в более старшем возрасте. Специфическими для данной подгруппы являются лихорадка, миозит, интерстициальная болезнь легких, “руки механика”, феномен Рейно, артрит [104].

Ранее считалось, что основу патогенеза составляет выработка аутоантител, которые связываются с эндотелиальными клетками и повреждают сосуды, приводя к ишемии мышц и кожи. Отражением данной ишемии является атрофия перифасцикулярной области, хотя другие участки мышц одинаково подвержены ишемии. Было показано, что в перифасцикулярной области выражена экспрессия интерферон-стимулируемых генов. Это привело к созданию теории, что основным в патогенезе является продукция интерферонов: триггеры стимулируют выработку интерферонов, интерфероны повреждают ткани мышц и кожи, приводя к высвобождению аутоантигенов и продукции аутоантител, которые также вызывают повреждение тканей [6].

У детей с ЮДМ воспалительный инфильтрат в мышцах преимущественно представлен мононуклеарными клетками, как лимфоидными, так и фагоцитарными; наличие лимфоидных инфильтратов связано с тяжелым течением заболевания. Характерна высокая экспрессия CD3+CD4+ и FOXP3+Т-лимфоцитов, присутствуют плазмацитоидные дендритные клетки, секретирующие интерфероны I типа [108,109].

Было обнаружено, что миогенные клетки-предшественники также синтезируют интерфероны I типа и индуцируют потерю микроциркуляции в мышцах. В эндотелиях сосудов откладываются мембраноатакующие комплексы, состоящие из активированных компонентов комплемента C5b-9 и антител, которые приводят к потере капилляров и способствуют ишемии мышечных волокон [110,11].

Предыдущие исследования ИФН-I индекса у взрослых и детей с различными подтипами идиопатических воспалительных миопатий продемонстрировали роль гиперактивации интерферон I сигнальной системы в их развитии. ИФН-I индекс у 24 взрослых пациентов с дерматомиозитом и полимиозитом коррелировал с активностью заболевания. Наиболее высокая экспрессия генов была отмечена в транскриптах *IFI44L* и *RSAD2* [11]. ИФН-I и ИФН-II

индуцированная экспрессия генов была измерена в мышечных биоптатах пациентов с различными подтипами идиопатических воспалительных миопатий. ИФН-I индуцированные гены *ISG15*, *IF16* и *MX1* имели наиболее высокую экспрессию у пациентов с дерматомиозитом, тогда как *IFI30*, *NCAM1* и *SOCS3* у пациентов с некротизирующими иммуноопосредованными миопатиями. Повышение ИФН-II индекса было наиболее значимо у пациентов с антисинтезным синдромом и миозитами «с включениями» [112].

### 1.8 Препараты, блокирующие сигнальный путь интерферонов I типа

Прогресс в изучении роли ИФН в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний привел к созданию новых препаратов, влияющих на звенья ИФН-I сигнального пути [113]. Схема блокирования определенных звеньев новыми лекарственными препаратами представлена на рисунке 1.

Ронтализумаб – гуманизированное моноклональное анти-ИФН-α IgG1 антитело. Препарат показал безопасный профиль и снижение экспрессии ИФН-регулируемых генов в I фазе клинических исследований у пациентов с СКВ [114]. Однако из-за недостижения целей испытания во II фазе клиническое исследование было приостановлено [115].

Сифалимумаб (MEDI-545) — полностью человеческое моноклональное анти-ИФН-α IgG1 антитело. В клиническое исследование было включено 437 пациентов с СКВ, которые были распределены в зависимости от активности заболевания, уровня ИФН-I индекса (высокий и низкий) и региона проживания. К 52-й неделе исследования 56,5% и 59% пациентов, получавшие сифалимумаб в различных дозировках, достигли первичных целей испытания по сравнению с группой плацебо — 45,4%. Также были достигнуты улучшения в индексах активности заболевания. Причем

пациенты с высоким уровнем ИФН-I индекса лучше отвечали на терапию, по сравнению с группой с низким уровнем ИФН-I индекса [116]. У пациентов с дерматомиозитом и полимиозитом, получающих сифалимуаб, отмечено снижение ИФН-I индекса на 53-66% в крови и на 47% в мышечных биоптатах [117].

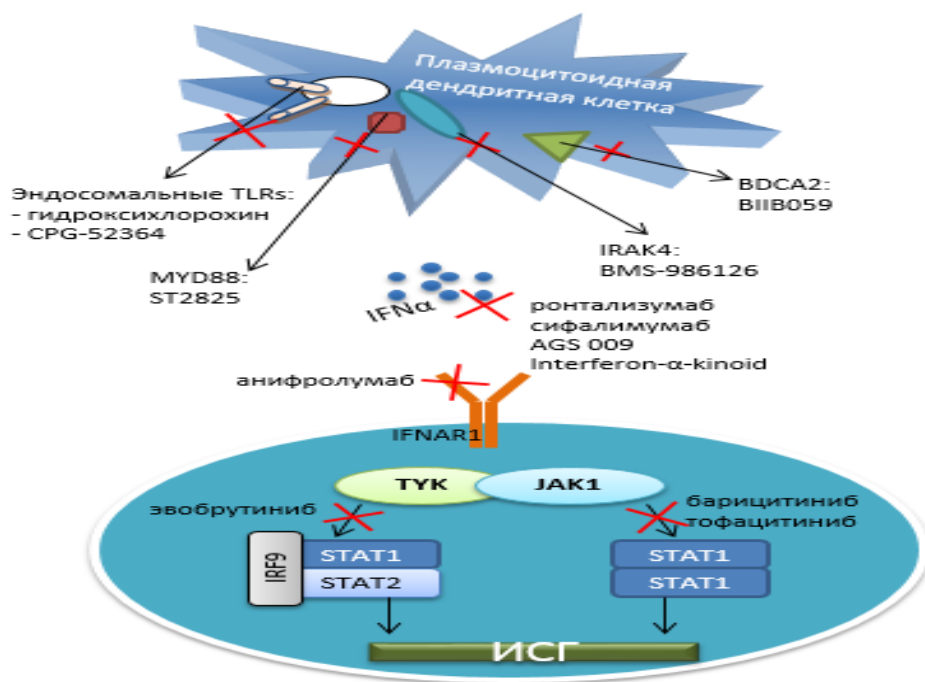


Рисунок 1 — Схема блокирования звеньев сигнального пути ИФН I типа

Аббревиатуры: *TLR* — толл-подобные рецепторы, *MYD88* — белок 88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа, *IRAK4* — киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1, *BDCA2* — антиген 2 дендритной клетки крови, *IFNα* — интерферон-α, *IFNAR1* — рецепторы интерферонов I типа, *TYK* — тирозинкиназа, *JAK-1* — янус-киназа 1, *IRF9* — регуляторный фактор 9 транскрипции интерферона, *STAT1* — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции-1, *STAT2* — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции-2, *ИСГ* — интерферон-стимулированные гены. *CPG-52364*, *ST2825*, *BMS-986126*, *BIIIB059*, *AGS009* — названия лекарственных препаратов.

AGS 009 — человеческое моноклональное IgG4 анти-ИФН-α антитело. Препарат прошел первую фазу клинических испытаний у 25 пациентов с

СКВ и показал снижение уровня ИФН-I индекса (27 генов) у испытуемых из основной группы [118]. Второй фазы исследования не проводилось. Несмотря на снижение ИФН-I индекса, все 3 клинических испытания моноклональных антител против ИФН- $\alpha$  ограничились максимум двумя фазами. Вероятно, отсутствие влияния на активность заболевания при дальнейших исследованиях связано с тем, что остальные типы ИФН остаются активными и оказывают свое патологическое действие [119].

Наиболее перспективным лекарственным средством для лечения СКВ представляется Анифролумаб – моноклональное антитело против рецептора ИФН I типа. II фаза испытаний показала эффективность препарата в отношении активности заболевания. В III фазе испытаний (TULIP-1) удалось добиться снижения активности заболевания по шкале BICLA, но не по SRI [120]. В III фазе исследования TULIP-2 показано достижение основной цели испытания по обеим шкалам активности СКВ. Также были достигнуты вторые конечные цели по отношению к снижению доз глюкокортикостероидов и тяжести кожного поражения [121].

Interferon- $\alpha$ -kinoid (IFN-K) — лечебная вакцина, состоящая из инактивированного рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha$ 2b и белка-носителя. Активная иммунизация приводит к синтезу антител против ИФН- $\alpha$ . Несмотря на то, что у большинства пациентов обнаружены антитела и отмечено снижение ИФН-I индекса, достоверно снизить активность заболевания по сравнению с группой плацебо не удалось [122].

ВІІВ059 — человеческие моноклональные антитела, которые связываются с рецепторами BDCA2 на поверхности плазмацитоидных плазматических клеток и ингибируют продукцию ИФН I типа. Исследование показало, что введение ВІІВ059 приводило к снижению экспрессии ИФН-регулируемых генов в крови и количества иммунных инфильтратов в коже, а также к улучшению кожных проявлений, оцениваемых по шкале CLASI-A [123].



Венетоклакс (ABT-199) — антагонист белка Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). Bcl-2 подавляет апоптоз и регулирует клеточную смерть. Показано, что лимфоциты пациентов с СКВ имеют высокую экспрессию Bcl-2, что, по-видимому, отражает выживаемость аутореактивных лимфоцитов. Блокирование Bcl-2 приводило к снижению числа аутореактивных В-клеток в 80% случаев, однако не влияло на активность заболевания [124].

Гидроксихлорохин — противомаларийный препарат, антагонист TLR-7, TLR-8, TLR-9 рецепторов. Согласно рекомендациям EULAR 2019 гидроксихлорохин в дозе 5 мг/кг/сут рекомендован всем пациентам с СКВ [125]. Доклинические данные о препарате CPG-52364, ингибитора TLR7, TLR8, и TLR9, показали, что он может повышать эффективность гидроксихлорохина [126]. MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) - цитозольный адаптерный белок, передающий сигнал от TLR-9 к интерлейкин 1-рецептор-ассоциированной киназе (IRAK-1), что в конечном счете приводит к транскрипции ИФН I типа. В доклиническом исследовании было показано, что ингибитор димеризации MyD88, ST2825, блокирует выработку аутоантител В-лимфоцитами у пациентов с СКВ [127].

В доклинических экспериментах было показано, что ингибитор IRAK4, BMS-986126 и ингибитор брутоновской тирозинкиназы, эвобрутиниб, подавляют активность сигнального пути интерферонов I типа [128,129].

Барицитиниб — селективный ингибитор янус-киназ 1 и 2 типа (JAK1/JAK2) показал свою эффективность во IIb фазе клинических испытаний у 314 пациентов с СКВ. Пациентам с кожными и суставными проявлениями в дополнение к основной терапии назначался барицитиниб в дозе 2 и 4 мг. К 24-й неделе большинство пациентов, получающих 4 мг, достигли улучшений по индексам SLEDAI-2000 и SRI-4 по сравнению с группой плацебо (ОШ=1,8). Пациенты, получающие 2 мг барицитиниба, не показали достоверных различий в эффективности препарата по сравнению с плацебо. В настоящее время проходит III фаза клинических испытаний [130].

Было проведено исследование эффективности барицитиниба у детей с интерферонопатиями (CANDLE, SAVI, недифференцированные интерферонопатии). У 14 из 18 пациентов удалось снизить суточную дозу кортикостероидов. 10 пациентов с синдромом CANDLE достигли клинической ремиссии. Показано улучшение качества жизни, роста-весовых прибавок, минеральной плотности костей. Снизилась активность ИФН-I типа (фосфорилирование STAT1, ИФН-I индекс, сывороточный IP-10) [131].

Серия клинических случаев свидетельствует об эффективности барицитиниба при дерматомиозите, ювенильном дерматомиозите, в особенности при рецидивирующем кожном синдроме [132,133].

Тофацитиниб — ингибитор янус-киназ (JAK1/3), одобренный FDA для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита и язвенного колита [134]. Завершена фаза Ib клинических испытаний тофацитиниба у пациентов с СКВ легкой и средней тяжести (NCT02535689). Также пациенты были распределены по наличию или отсутствию аллеля риска STAT4. Данные фазы I еще не опубликованы. В настоящее время проводятся два исследования фазы I/II (NCT03288324, NCT03159936) тофацитиниба при СКВ [135]. Тофацитиниб — первый из препаратов групп янус-киназ, одобренный для детей с ювенильным идиопатическим артритом. Тофацитиниб показал свою эффективность у пациентов с дерматомиозитом с преимущественным кожным поражением [136].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 148 человек, из них 100 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, 48 человек составили группу контроля. Пациенты были распределены согласно диагнозам:

А) 80 пациентов в возрасте до 18 лет с установленным диагнозом «системная красная волчанка» на основании диагностических критериев SLICC 2012 [137], из которых 60 пациентов составили основную группу исследования, которым определялся ИФН-I индекс. Дополнительно анализированы 20 пациентов, которым выполнялось только генетическое тестирование. В связи с более высокой распространенностью СКВ среди пациентов коренных жителей Республики Саха (Якутия) данная подгруппа была выделена для отдельного молекулярно-генетического исследования.

Показаниями для молекулярно-генетического анализа были:

- Высокая степень активности заболевания;
- Ранний возраст дебюта (до 7 лет);
- Семейный анамнез, отягощенный в отношении СКВ;
- Признаки иммунодефицитного состояния;
- Необычные клинические проявления (синдром активации макрофагов, артериальный тромбоз);
- Высокий ИФН-I индекс (повышение в 10 раз и более);
- Коренные жители Республики Саха (Якутия)

Большинство пациентов с СКВ в основной группе исследования – девочки (86,7%). Медиана возраста включения пациентов в исследование составила 14,5 (12,5;16,7) лет. Медиана возраста дебюта СКВ – 12,1 (9,2;13,5) лет. 9 пациентов имели дебют заболевания до 7 лет включительно, 21 пациент имели дебют с 8 до 12 лет включительно, остальные пациенты на

момент начала заболевания были старше 12 лет. Семейный анамнез по ревматическим заболеваниям отягощен у 14 (23%) пациентов, при этом у 7 пациентов родственники имели СКВ (2 случая у мамы, 3 случая у бабушки, 1 случай у тети по материнской линии, 1 случай у папы). Поражение кожи было представлено эритематозной сыпью по типу «бабочки» (76,7%), сыпью на теле и конечностях (61,7%), фотосенсибилизацией (51,7%), пальмарной эритемой (13,3%), геморрагическими высыпаниями (20%), ливедоидной сыпью (13,3%), феноменом Рейно (15,0%). Алопеция отмечалась у 21,7% пациентов, из которых только у двоих пациентов была диффузная алопеция. Артрит, как правило, характеризовался поражением коленных (60,6%), голеностопных (56,7%) и лучезапястных суставов (38,3%). Перикардит как находка по ЭХО-КГ диагностирован у 9 (15,0%) пациентов. Поражение ЦНС было представлено цереброваскулитом (10%), мигренеподобными головными болями (21,6%), расстройствами психоэмоциональной сферы (28,3%). Артериальный тромбоз отмечался у двух пациентов с СКВ и антифосфолипидным синдромом. Нефрит был обнаружен у 21 (35%) ребенка, биопсия была выполнена 8 пациентам, по результатам которой диагностированы III класс нефрита (4 пациента) и IV класс нефрита (4 пациента). Более половины пациентов в дебюте заболевания имели высокую степень активности заболевания. Все пациенты получали терапию глюкокортикостероидами, иммунодепрессантами (циклофосфамид и/или ритуксимаб) получил 37 (61,7%) ребенок. Общая характеристика основной группы пациентов с СКВ представлена в Таблице 8.

Таблица 8 — Общая характеристика основной группы пациентов с СКВ

Параметр	Основная группа, n=60
Пол женский, n (%)	52 (86,7)
Ревматические заболевания в семье, n (%)	14 (23,3)

Продолжение таблицы 8

Параметр	Основная группа, n=60
Поражение кожи, n (%)	52 (86,7)
Поражение слизистых, n (%)	22 (36,7)
Алопеция, n (%)	13 (21,7)
Артрит, n (%)	40 (66,7)
Плеврит, n (%)	8 (13,3)
Перикардит, n (%)	9 (15,0)
Асцит, n (%)	5 (8,3)
Нефрит, n (%)	21 (35,0)
Кардит, n (%)	7 (11,7)
Поражение ЦНС, n (%)	21 (35,0)
Поражение глаз, n (%)	3 (5,0)
Спленомегалия, n (%)	13 (21,6)
Гепатомегалия, n (%)	15 (25,0)
Лимфоаденопатия, n (%)	14 (23,3)
Поражение ЖКТ, n (%)	1 (1,7)
Поражение легких, n (%)	7 (11,7)
Синдром «сухого глаза», n (%)	2 (3,3)
Феномен Рейно, n (%)	9 (15,0)
Пальмарная эритема, n (%)	8 (13,3)
Ливедоидная сыпь, n (%)	8 (13,3)
Кожный васкулит, n (%)	15 (20,0)
Лихорадка, n (%)	39 (65,0)
Тромбоз, n (%)	3 (5,0)
Миозит, n (%)	7 (11,7)
АНФ-позитивность, n (%)	58 (96,7)
Антитела к двуспиральной ДНК, n (%)	44 (73,3)

Продолжение таблицы 8

Параметр	Основная группа, n=60
Гипокомплементемия, n (%)	38/50 (76)
Анемия, n (%)	39 (65,0)
Лейкопения, n (%)	34 (56,7)
Лимфопения, n (%)	15 (5,0)
Тромбоцитопения, n (%)	16 (26,7)
SLEDAI в дебюте, баллы	14,0 (9,5-20,0)
ECLAM в дебюте, баллы	6,0 (3,5-8,5)
SLEDAI (1-5 баллов) в дебюте, n (%)	3 (5,0)
SLEDAI (6-10 баллов) в дебюте, n (%)	18 (30,0)
SLEDAI (11-19 баллов) в дебюте, n (%)	23 (38,3)
SLEDAI (20 и более баллов) в дебюте, n (%)	16 (26,7)
ECLAM (0-5 баллов) в дебюте, n (%)	27 (45,0)
ECLAM (6-9 баллов) в дебюте, n (%)	27 (45,0)
ECLAM (10 и более баллов) в дебюте, n (%)	6 (10,0)
<b>Лечение</b>	
Кумулятивная доза ГКС на момент включения, мг	9000 (4250-13450)
Микофенолата мофетил, n (%)	31 (51,7)
Азатиоприн, n (%)	3 (5,0)
Циклофосфамид, n (%)	18 (30,0)
Ритуксимаб, n (%)	34 (56,7)
Белимумаб, n (%)	6 (10,0)
Плазмаферез, n (%)	1 (1,7)

Б) 15 пациентов в возрасте до 18 лет с установленным диагнозом «ювенильный дерматомиозит» согласно диагностическим критериям дермато- и полимиозита [138].

Среди пациентов с ЮДМ преобладали девочки – 10 пациентов. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 8,75 (5,25;10,75) лет. Медиана дебюта заболевания – 6,2 (3,6;7,6 лет). Дебют заболевания был спровоцирован инсоляцией у 5 (33%) пациентов и простудным заболеванием у 3 (20%) детей. Все пациенты на момент дебюта заболевания имели классическое кожное поражение (папулы Готтрона на разгибательной поверхности суставов, эритема лица), характерное для ЮДМ, и мышечную слабость. Клиническими проявлениями на момент дебюта и в развитии заболевания явились гелиотропная сыпь (n=14), эритема на различных участках тела (n=9), ливедоидная сыпь (n=9), трофические изменения кожи (n=3), лихорадка (n=8), хейлит (n=3), стоматит (n=2), дисфагия (n=4), артрит (n=5), кальцинаты (n=3; 1 пациент имел кальцинаты на момент дебюта заболевания, 2 пациента развили кальцинаты через 12 и 22 месяца от дебюта заболевания соответственно), липодистрофия (n=2), гепатомегалия (n=7), спленомегалия (n=3), интерстициальное заболевание легких (n=5; 2 пациента имели поражение легких на момент дебюта, остальные на 3,7 и 18 месяц от дебюта болезни). Миозит был подтвержден клинически и лабораторно у всех пациентов. МРТ мышц проведено 9 пациентам, электронейромиография – 4 пациентам. Лишь 1 пациенту была проведена биопсия мышц. Дебют заболевания характеризовался следующими симптомами: лейкопения (n=2), повышение воспалительных маркеров (n=9), повышение ферментов мышечного распада: АЛТ (n=9), АСТ (n=13), ЛДГ (n=15), креатининфосфокиназа (n=10). У 10 пациентов имела место серопозитивность по антинуклеарному фактору. Обнаружены следующие аутоантитела: SRP (n=2), SRP (n=2), SAA (n=4), PM-Scl (n=2), Jo-1 (n=1), CENP-B (n=2), Ku (n=1). Все пациенты получали терапию преднизолоном и метотрексатом. Пульс-терапия метилпреднизолоном и внутривенным иммуноглобулином применялись у 14 детей, микофенолата мофетил применялся у 3 пациентов, циклоспорин А у 2 пациентов,

азатиоприн у 1 пациента, циклофосфамид у 1 пациента. 3 пациента получали терапию блокаторами янус-киназ (тофацитиниб).

В) 5 пациентов с моногенными и недифференцированными интерферонопатиями I типа;

Г) Группу контроля составили 48 участников до 18 лет. Из них у 20 человек определяли ИФН-I индекс, а у 28 человек уровни цитокинов. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с основной группой пациентов. Лица из группы контроля не имели острых заболеваний за последние 30 дней, хронических ревматических заболеваний, эндокринной, нефрологической патологии, заболеваний ЖКТ, не получали каких-либо лекарственных препаратов.

Все дети проходили обследование в педиатрическом отделении №3 СПбГПМУ в период с 2021 по 2022 годы. Все дети были осмотрены автором лично.

## **2.2 Этическая экспертиза**

Исследование одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 1/3 от 11.01.2021 г.) на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации о правах пациента. Законными представителями пациентов были подписаны добровольные информированные согласия на участие в исследовании. Пациенты старше 15 лет подписывали дополнительную форму информированного согласия.



## 2.3 Общая характеристика выполненных исследований

Всем больным проводилось комплексное обследование во время госпитализации, включающее в себя изучение анамнеза, особенностей клинического течения заболевания, лабораторное и инструментальное обследование, оценка терапии. В зависимости от диагноза использовались различные шкалы активности заболевания.

Оценивались следующие *клинические характеристики*:

- Лихорадка (высота, частота, длительность, цикличность);
- Потеря веса;
- Костно-мышечные симптомы (артралгии, миалгии, артриты, миозиты);
- Сыпь (тип, динамика);
- Поражение внутренних органов и нервной системы;
- Патология органов чувств;
- Достижение ремиссии (купирование клинических проявлений и отсутствие лабораторных признаков активности заболевания).

*Лабораторные исследования:*

- Клинический анализ крови + СОЭ;
- Биохимический анализ крови: С-реактивный белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, креатинин, мочевины, ферритин, лактатдегидрогеназа, креатининфосфокиназа, общий холестерин, триглицериды;
- Параметры гемостаза: Д-димер, фибриноген, протромбин;
- Иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор, иммуноблот антинуклеарных антител (антитела к Sm, RNP/Sm, SS-A(60 кДа), SS-A(52 кДа), SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA/Histone/Nucleosome, Rib P, AMA-M2, Jo-1), антифосфолипидные антитела (антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I класса

IgG, IgM, кардиолипину IgG, IgM), миозит-специфические антитела (антитела к Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, SRP, антисинтетазные антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ) и антитела к Ro-52), C3-комплемент, C4-комплемент, ревматоидный фактор;

- Общий анализ мочи;
- Суточная потеря белка с мочой;

*Инструментальные исследования:*

- Электрокардиография;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
- Ультразвуковое исследование суставов;
- Ультразвуковое исследование мышц;
- Эхокардиография;
- Суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления;
- Рентгенография;
- Магнитно-резонансная томография;
- Компьютерная томография;
- Электронейромиография;

Всем пациентам проводился офтальмологический осмотр с использованием щелевой лампы. По показаниям пациенты осматривались профильными специалистами (невролог, ЛОР-врач, гастроэнтеролог, иммунолог, генетик).

Для оценки активности СКВ использовались:

- Шкала SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). SLEDAI-0 соответствует 0 баллам (отсутствие активности), SLEDAI-1 1-5 баллам (минимальная активность), SLEDAI-2 6-10 баллам (средняя активность), SLEDAI-3 11-19 баллам (высокая активность), SLEDAI-4 20 и более баллам (очень высокая активность) [139];

- Шкала ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement). ECLAM-1 соответствует 0-5 баллам (минимальная активность), ECLAM-2 6-9 баллам (средняя активность), ECLAM-3 10 и более баллам (высокая активность)[140];

Для оценки активности ЮДМ использовались шкалы:

- CMAS (CMAS-childhood myositis assessment tool) [141];
- CAT (cutaneous assessment tool) [142].

## 2.4 Специальные методы исследования

### Оценка ИФН-I индекса

Образцы цельной крови собирали в пробирки Tempus™ Blood RNA Tube; РНК выделяли с помощью коммерческого набора Tempus RNA IsolationKit в соответствии с рекомендациями производителя. В качестве метода исследования использована ПЦР в режиме реального времени с предварительной обратной транскрипцией РНК. Амплификацию проводили с использованием гибридационных зондов (TaqManprobes); изменение экспрессии генов оценивали по соотношению сигналов «исследуемый ген/ген-рефери»; значение ИФН-I индекса соответствует медиане относительной экспрессии 5 исследуемых генов (*IFI44L*, *IFI44*, *IFIT3*, *LY6E*, *MX1*).

С целью определения допустимого нормального диапазона значений ИФН-I индекса были исследованы образцы РНК 20 клинически здоровых индивидуумов (группа контроля), не имеющих анамнеза недавно перенесенного инфекционного заболевания. Было установлено, что показатели ИФН-I индекса в этой группе колеблются от 0,5 до 1,9 (медиана 1,2). Значения ИФН-I индекса, превышающие 2,0, были приняты за повышенные, т.е. указывающие на усиление транскрипции ИФН-I-зависимых генов.

## Определение уровня цитокинов

Уровни цитокинов в сыворотке крови измеряли методом мультиплексного анализа с использованием MILLIPLEX® MAP Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A 41 plex kit (MilliporeSigma, USA) на Luminex MAGPIX System (Luminex, USA).

## Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось пациентам с высоким уровнем ИФН-I индекса, ранним возрастом начала СКВ, наличиемотягощенного семейного анамнеза по иммунопатологическим или иммуновоспалительным заболеваниям, а также при подозрении на моногенный характер заболевания. Генетическое исследование проводилось с использованием клинического секвенирования экзона (CES, Roche IDP panel). Анализировалось 35 генов, ассоциированных с развитием СКВ и интерферонопатий I типа: *ACP5, ADAR1, C1QA, C1QB, C2, C4A, C4B, CR2(CD21), CTLA4, CYBB, DDX58, FAS, FASLG, FCGR2B, FCGR3A, IFIH1, IL21, ISG15, KRAS, MAN2B1, NCF2, PEPD, PIK3CD, PRKCD, RAG2, RASGRP1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, STAT4, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF13C, TREX1*.

Технические параметры секвенирования: средняя глубина прочтения целевых участков – 300X.

## 2.5 Статистические исследования

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона  $\chi^2$ . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манн-Уитни для двух количественных переменных, критерия Крускала-Уолиса для трех и более.

Для парного сравнения количественных переменных использовался тест Вилкоксона и тест Мак-Нимара для качественных переменных. Для исследования взаимосвязи количественных показателей использовался корреляционный анализ Пирсона, для оценки взаимосвязи качественных и качественных/количественных переменных использовался тест ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия или связи при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Системная красная волчанка

В группу пациентов с системной красной волчанкой вошли 80 пациентов до 18 лет.

Распределение пациентов представлено на рисунке 2. Анализировались следующие специфические молекулярно-генетические и иммунологические показатели:

1. ИФН-I индекс (60 пациентов). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня ИФН-I индекса: повышенный ИФН-I индекс (n=46) и нормальный ИФН-I индекс (n=14).
2. ИФН-I индекс в динамике (n=28).
3. Профиль цитокинов (29 пациентов). Проводилось сравнение с группой здоровых добровольцев (28 пациентов).
4. Клиническое секвенирование экзома (51 пациент).



Рисунок 2 — Распределение пациентов с СКВ

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от уровня ИФН-I индекса. 46 пациентов имело высокий уровень ИФН-I индекса. Только у пациентов с повышенным уровнем ИФН-I индекса были явления плеврита (8

пациентов). Нефрит чаще регистрировался у пациентов с повышенным ИФН-I индексом. Поражение легких зафиксировано лишь у 1 (7,1%) пациента в группе с нормальным ИФН-I индексом, тогда как в группе с повышенным ИФН-I индексом у 6 пациентов. Феномен Рейно присутствовал только у пациентов с повышенным ИФН-I индексом – 14 пациентов (19,6%). Пациенты с высоким ИФН-I индексом чаще получали агрессивную терапию (ритуксимаб и/или циклофосфамид) – 31 (67,4%) vs 6 (42,9%). При этом стоит отметить, что первоначальные данные по анализу ИФН-I индекса у 40 пациентов демонстрировали достоверную ассоциацию с поражением почек, АНФ-позитивностью и применением агрессивной терапии [143]. После расширения группы до 60 пациентов достоверные ассоциации обнаружены не были.

Установлено, что пациенты с повышенным ИФН-I индексом чаще имели поражение кожи (43,5% vs 21,4%), у них чаще регистрировалась лихорадка (13,0% vs 0%), анемия (21,7% vs 5,0%), нейтропения (11,7% vs 0%), гипокомплементемия (62,5% vs 30,0%), однако достоверной ассоциации не обнаружено. У пациентов с повышенным ИФН-I индексом достоверно выше средний уровень ферритина (125 мкг/л vs 19 мкг/л,  $p=0,0007$ ) и ниже уровень тромбоцитов ( $227 \times 10^9/\text{л}$  vs  $295 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,039$ ). В Таблице 9 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных параметров у пациентов с высоким и нормальным уровнем ИФН-I индекса (параметры оценивались на момент забора ИФН-I индекса).

Корреляционный анализ обнаружил достоверную положительную связь между ИФН-I индексом, его компонентами и лейкопенией, лимфопенией, перикардитом, феноменом Рейно, ливедоидной сыпью (Таблица 10).

Не найдено отличий в активности заболевания, как в дебюте, так и на момент оценки ИФН-I индекса.

Таблица 9 — Сравнительная характеристика пациентов с СКВ с повышенным и нормальным уровнем ИФН-I индекса

Параметр	Повышенный ИФН-I индекс, n= 46	Нормальный ИФН-I индекс, n=14	Значение p
Возраст включения, годы	14,5 (12,6;16,6)	14,8 (10,6;16,7)	0,937
Возраст дебюта, годы	12,2 (10,1;14,6)	11,4 (7,7;12,8)	0,990
Время до ИФН-Iиндекса от момента дебюта, мес.	17,5 (5,0;43,0)	26,0 (7,0;45,0)	0,736
ИФН-I индекс, УЕ (норма 0,5-1,9 УЕ)	9,96 (4,76;17,48)	0,93 (0,66;1,11)	<b>0,002</b>
Поражение кожи, n (%)	20 (43,5)	3 (21,4)	0,137
Поражение слизистых, n (%)	5 (10,9)	1 (7,1)	0,684
Алопеция, n (%)	4 (8,7)	3 (21,4)	0,194
Артрит, n (%)	11 (23,9)	4 (28,6)	0,724
Плеврит, n (%)	2 (4,4)	0 (0)	0,427
Перикардит, n (%)	3 (6,5)	0 (0)	0,327
Асцит, n (%)	2 (4,4)	0 (0)	0,427
Нефрит, n (%)	13 (28,3)	3 (21,4)	0,613
Поражение ЦНС, n (%)	10 (21,7)	1 (7,1)	0,454
Поражение глаз, n (%)	0 (0)	1 (2,2)	0,578
Гепатомегалия, n (%)	4 (8,7)	0 (0)	0,253
Лимфоаденопатия, n (%)	2 (4,4)	0 (0)	0,427
Поражение легких, n (%)	3 (6,5)	0 (0)	0,327
Феномен Рейно, n (%)	5 (10,9)	0 (0)	0,198
Ладонная эритема, n (%)	0 (0)	1 (2,2)	0,578
Ливедоидная сыпь, n (%)	2 (4,4)	1 (7,1)	0,674
Кожный васкулит, n (%)	2 (4,4)	0 (0)	0,427
Лихорадка, n (%)	6 (13,0)	0 (0)	0,154
Гипокомплементемия, n (%)	25/40 (62,5)	3/10 (30,0)	0,064



Продолжение таблицы 9

Параметр	Повышенный ИФН-I индекс, n= 46	Нормальный ИФН-I индекс, n=14	Значение p
Анемия, n (%)	13 (21,7)	3 (5,0)	0,613
Лейкопения, n (%)	11 (18,3)	2 (3,3)	0,444
Нейтропения, n (%)	7 (11,7)	0 (0)	0,120
Лимфопения, n (%)	15 (25,0)	4 (6,7)	0,776
Тромбоцитопения, n (%)	2 (3,3)	1 (1,7)	0,674
SLEDAI на момент определения ИФН-I индекса, баллы	8 (2;12)	2,5 (0;8)	0,135
SLEDAI (0 баллов), n (%)	7 (15,2)	4 (28,6)	0,546
SLEDAI (1-5 баллов), n (%)	14 (30,4)	6 (42,9)	
SLEDAI (6-10 баллов), n (%)	8 (17,4)	1 (7,1)	
SLEDAI (11-19 баллов), n (%)	11 (23,9)	2 (14,3)	
SLEDAI ( $\geq 20$ баллов), n (%)	6 (13,0)	1 (7,1)	
ECLAM на момент определения ИФН-I индекса, баллы	2 (1;4)	1 (0;2)	0,080
ECLAM (0 баллов), n (%)	2 (4,4)	0 (0)	0,494
ECLAM (1-5 баллов), n (%)	34 (73,9)	13 (92,9)	
ECLAM (6-9 баллов), n (%)	9 (19,6)	1 (7,1)	
ECLAM ( $\geq 10$ баллов), n (%)	1 (2,2)	0 (0)	
Гемоглобин, г/л	124 (102;132)	126 (119;130)	0,517
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,1 (3,8;7,4)	7,0 (4,3;9,1)	0,147
Абсолютное число нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	2,7 (1,7;3,7)	3,5 (2,6;5,7)	0,087
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/\text{л}$	1,8 (1,3;2,7)	2,1 (1,4;3,2)	0,468
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	227 (185;280)	295 (236;352)	<b>0,033</b>
СОЭ, мм/ч	8 (2;21)	3 (2;6)	0,096

Продолжение таблицы 9

Параметр	Повышенный ИФН-I индекс, n= 46	Нормальный ИФН-I индекс, n=14	Значение p
С-реактивный белок, мг/л	0 (0;1)	0 (0;0)	0,086
АЛТ, ед/л	18 (11;30)	12 (10;17)	0,190
АСТ, ед/л	21 (16;30)	17 (15;23)	0,276
Общий белок, г/л	69 (64;74)	71 (67;74)	0,512
Мочевина, ммоль/л	4,2 (3,1;5,7)	3,9 (3,2;5,1)	0,447
Креатинин, мкмоль/л	69 (57;108)	69 (55;106)	0,861
Ферритин, мкг/л	125 (50;271) n=31	19 (8;33) n=8	<b>0,0007</b>
Комплемент С3, г/л	0,93 (0,46;1,12) n=39	0,92 (0,84;1,06) n=10	0,738
Комплемент С4, г/л	0,22 (0,12;1,08) n=39	0,29 (0,15;2,8) n=10	0,664
Лактатдегидрогеназа, ед/л	186 (161;254) n=35	204 (169;248) n=9	0,988
Триглицериды, ммоль/л	1,09 (0,71;2,55) n=27	1,27 (0,89;1,52) n=8	0,953
Суточная протеинурия, г/сут	0,0 (0,0;1,6)	0,0 (0,0;0,2)	0,528
Доза преднизолона, мг/кг	0,1 (0,0;0,5)	0,1 (0,0;0,1)	0,770

Проведена оценка взаимосвязи уровней ИФН-I индекса и его компонентов (уровня РНК экспрессии отдельных генов) с наличием или отсутствием клинико-лабораторных проявлении СКВ. Обнаружены достоверные ассоциации уровней ИФН-I индекса и его компонентов с лейкопенией, гипокомплементемией и поражением кожи (Таблица 11).

Таблица 10 — Корреляционная связь между ИФН-I индексом, его компонентами и клинико-лабораторными проявлениям СКВ (указаны только статистически достоверные связи)

Параметр	ИФН-I индекс		IFI44		IFI44L		IFIT3		MX1	
	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p
Лейкопения	0,420	0,023	0,509	0,005					0,392	0,036
Лимфопения	0,399	0,032	0,423	0,022					0,434	0,019
Перикардит			0,999	0,018	0,999	0,011				
Феномен Рейно	0,470	0,010	0,651	0,000						
Ливедоидная сыпь	0,601	0,001	0,926	0,000			0,437	0,018		
Лихорадка									0,428	0,011

Таблица 11 — Связь уровней ИФН-I индекса, его компонентов с наличием или отсутствием клинико-лабораторных проявлений СКВ

А) Наличие лейкопении

Параметр	Лейкопения есть (n=13)	Лейкопении нет (n=47)	значение p
ИФН-I индекс	15,1 (4,0;17,8)	5,1 (1,4;12,6)	0,079
IFI44	27,9 (9,7;45,6)	7,1 (2,1;24,9)	<b>0,033</b>
IFI44L	47,5 (13,7;69,5)	13,3 (1,4;30,7)	<b>0,013</b>
IFIT3	9,3 (1,9;17,8)	5,1 (2,0;10,8)	0,232
LY6E	5,8 (1,6;10,5)	2,2 (0,8;9,2)	0,119
MX1	11,6 (4,0;16,3)	3,8 (1,1;8,5)	<b>0,048</b>

## Б) Наличие гипокомплементемии

Параметр	Гипокомплементемия есть (n=28)	Гипокомплемент- емии нет (n=22)	значение p
ИФН-I индекс	10,2 (3,0;16,0)	3,6 (1,4;9,2)	<b>0,025</b>
IFI44	22,5 (4,9;41,3)	7,6 (1,4;17,5)	0,059
IFI44L	28,5 (4,6;57,6)	11,8 (1,4;27,8)	0,162
IFIT3	8,7 (2,7;19,1)	3,5 (1,4;7,8)	<b>0,019</b>
LY6E	6,5 (1,9;11,2)	1,3 (0,8;6,8)	<b>0,034</b>
MX1	7,1 (3,0;14,1)	2,1 (1,1;8,3)	<b>0,029</b>

## В) Поражение кожи

Параметр	Поражение кожи есть (n=23)	Поражения кожи нет (n=37)	значение p
ИФН-I индекс	12,7 (2,5;24,4)	4,6 (1,4;10,4)	0,052
IFI44	24,6 (5,4;45,6)	7,1 (2,1;23,3)	<b>0,048</b>
IFI44L	36,6 (4,7;64,7)	10,4 (1,4;30,5)	<b>0,023</b>
IFIT3	9,4 (2,5;19,3)	5,7 (1,4;9,0)	0,149
LY6E	5,1 (1,0;13,1)	2,2 (0,9;7,2)	0,267
MX1	8,3 (1,7;16,6)	3,6 (1,1;7,5)	0,104

**ИФН-I индекс в динамике**

ИФН-I индекс в динамике исследовался у 28 пациентов (повторный ИФН-I индекс). Среднее время от исследования ИФН-I индекса до повторного определения составило 8 (5;10) мес. Медиана повторного ИФН-I индекса составила 4,1 (2,3;14,7) УЕ. Повторный ИФН-I индекс был повышен у 21 (75%) пациента, в норме у 7 (25%) пациентов. Снижение ИФН-I индекса в

динамике отмечено у 19 пациентов (68%). Среднее значение SLEDAI и ECLAM на момент исследования повторного ИФН-І индекса составило 2,5 (0;5) и 1 (0;1) соответственно. Обострение заболевания на момент оценки повторного ИФН-І индекса отмечено у трех пациентов, при этом у двоих пациентов ИФН-І индекс снизился в динамике, у одного пациента повысился. Достоверных корреляционных связей между изменениями в динамике ИФН-І индекса и параметрами активности заболевания не выявлено.

### **Анализ цитокинового профиля**

Уровни цитокинов сыворотки 29 пациентов с СКВ сравнивались с уровнями цитокинов 28 здоровых детей (группа контроля) (Таблица 12).

Уровни 11 цитокинов (EGF, TGF $\alpha$ , IL-10, MDC, sCD40L, IL1RA, IL1b, IL4, IL5, IL8, IP10) значимо отличались между пациентами с СКВ и группой контроля. При этом у пациентов с СКВ уровни цитокинов IP10 и IL1RA были достоверно выше, чем в группе контроля, 310,9 пг/мл vs 118,0 пг/мл ( $p=0,000009$ ) и 21,9 пг/мл vs 12,3 пг/мл ( $p=0,013$ ) соответственно (Таблица 12).

Уровни цитокинов сравнивались у пациентов с повышенным ( $n=23$ ) и нормальным ИФН-І индексом ( $n=6$ ). У пациентов с повышенным ИФН-І индексом цитокин IL12-p40 оказался достоверно выше, чем у пациентов с нормальным ИФН-І индексом (9,4 пг/мл vs 4,4 пг/мл;  $p=0,010$ ). Выявлено, что среднее значение ИФН- $\alpha$  выше у пациентов с высоким ИФН-І индексом (40,9 пг/мл vs 21,6 пг/мл). Сравнительная характеристика по другим цитокинам представлена в Таблице 13.

Таблица 12 — Характеристика цитокинового профиля у пациентов с СКВ в сравнении с группой контроля

Цитокин	СКВ (n=29)	Группа контроля (n=28)	Значение p
EGF, пг/мл	28,4 (15,3;133,3)	122,0 (25,8;218,5)	<b>0,032</b>
FGF2, пг/мл	45,7 (39,8;68,2)	56,4 (45,7;66,0)	0,168
Eotaxin, пг/мл	138,6 (102,0;495,7)	119,0 (92,9;161,4)	0,060
TGFa, пг/мл	1,4 (0,0;2,6)	4,6 (3,2;7,7)	<b>0,00001</b>
G-CSF, пг/мл	13,5 (10,0;28,6)	10,0 (6,8;22,8)	0,173
FLT-3L, пг/мл	16,2 (4,6;23,1)	13,7 (6,4;21,4)	0,719
GM-CSF, пг/мл	8,8 (2,5;15,4)	3,2 (2,5;6,0)	0,138
Fractalkin, пг/мл	60,6 (34,1;93,2)	45,4 (36,4;81,2)	0,879
IFNa, пг/мл	40,9 (21,7;57,3)	25,9 (21,7;45,1)	0,194
IFN $\gamma$ , пг/мл	4,2 (3,0;11,8)	4,5 (2,6;8,7)	0,911
GRO, пг/мл	1686 (1095;2026)	1296 (830;1841)	0,102
IL-10, пг/мл	3,8 (2,8;8,7)	2,4 (2,0;3,6)	<b>0,034</b>
MCP-3, пг/мл	20,0 (13,9;30,7)	24,4 (14,8;70,4)	0,148
IL12-p40, пг/мл	9,4 (3,9;17,6)	5,0 (3,9;13,3)	0,353
MDC, пг/мл	461,3 (297,8;663,3)	1042,5 (808,9;1277,5)	<b>0,000001</b>
IL12p70, пг/мл	2,4 (1,6;2,8)	2,0 (1,6;2,8)	0,321
IL13, пг/мл	1,89 (0,8;4,5)	3,0 (0,8;13,5)	0,163
IL15, пг/мл	1,4 (0,6;2,4)	0,9 (0,3;1,8)	0,450
sCD40L, пг/мл	945,6 (126,5;1322,0)	1991,5 (1275,0;2395,0)	<b>0,00003</b>
IL-17a, пг/мл	1,6 (0,8;3,2)	1,5 (0,8;2,8)	0,797
IL1RA, пг/мл	21,9 (12,3;38,7)	12,3 (8,6;19,4)	<b>0,013</b>
IL1a, пг/мл	5,4 (0,9;9,5)	4,9 (1,9;28,6)	0,291

Продолжение таблицы12

Цитокин	СКВ (n=29)	Группа контроля (n=28)	Значение p
IL9, пг/мл	4,1 (1,3;6,8)	3,4 (1,3;14,6)	0,609
IL1b, пг/мл	0,9 (0,6;1,2)	1,0 (0,9;1,9)	<b>0,010</b>
IL2, пг/мл	0,7 (0,0;1,1)	0,6 (0,5;1,8)	0,167
IL3, пг/мл	0,6 (0,6;0,7)	0,6 (0,6;0,7)	0,625
IL4, пг/мл	17,3 (11,1;32,2)	35,2 (19,6;87,8)	<b>0,003</b>
IL5, пг/мл	1,0 (0,8;1,4)	1,6 (1,0;3,0)	<b>0,038</b>
IL6, пг/мл	102,0 (11,2;102,0)	102,0 (11,8;102,0)	0,848
IL7, пг/мл	3,9 (3,2;5,9)	5,0 (3,1;8,5)	0,361
IL8, пг/мл	9,1 (7,4;21,3)	30,1 (11,5;46,5)	<b>0,010</b>
IP10, пг/мл	310,9 (215,6;472,1)	118,0 (89,3;143,7)	<b>0,000009</b>
MCP1, пг/мл	360,1 (220,2;557,7)	242,4 (200,8;439,4)	0,092
MIP1a, пг/мл	9,2 (1,9;17,9)	13,7 (6,0;34,4)	0,137
MIP1b, пг/мл	33,0 (18,7;48,5)	44,7 (21,7;58,6)	0,210
TNFa, пг/мл	12,3 (8,6;21,4)	11,5 (8,7;17,7)	0,678
TNFb, пг/мл	4,0 (1,8;11,4)	5,5 (2,4;46,6)	0,325
VEGF, пг/мл	71,9 (19,7;102,0)	66,3 (27,0;102,0)	0,950

Таблица 13 —Характеристика цитокинового профиля при СКВ в зависимости от особенностей ИФН-I индекса

Цитокин	Повышенный ИФН-I индекс (n=23)	Нормальный ИФН-I индекс (n=6)	Значение p
EGF, пг/мл	28,4 (13,3;133,4)	62,1 (15,3-206,2)	0,601
FGF2, пг/мл	51,2 (39,8;72,6)	42,748 (33,3;45,7)	0,166
Eotaxin, пг/мл	137,6 (95,6;1234,6)	259,9 (133,3;5,3)	0,809

Продолжение таблицы 13

Цитокин	Повышенный ИФН-I индекс (n=23)	Нормальный ИФН-I индекс (n=6)	Значение p
TGF $\alpha$ , пг/мл	0,9 (0,0;2,1)	2,4 (1,4;5,3)	0,126
G-CSF, пг/мл	15,3 (10,0;28,6)	13,5 (10,0;36,4)	0,978
FLT-3L, пг/мл	17,4 (6,4;29,3)	7,8 (2,5;16,2)	0,169
GM-CSF, пг/мл	10,6 (2,5;22,8)	2,2 (1,9;10,3)	<b>0,058</b>
Fractalkin, пг/мл	60,6 (34,1;108,9)	43,1 (24,7;68,9)	0,159
IFN $\alpha$ , пг/мл	40,9 (23,8;63,4)	21,6 (17,2;40,9)	<b>0,079</b>
IFN $\gamma$ , пг/мл	4,2 (3,0;13,1)	3,0 (3,0;9,9)	0,499
GRO, пг/мл	1781 (1095;2351)	1511 (924;1686)	0,270
IL-10, пг/мл	3,8 (2,3;10,3)	3,9 (2,8;4,1)	0,647
MCP-3, пг/мл	20,0 (13,9;30,7)	13,9 (12,1;71,1)	0,666
IL12-p40, пг/мл	9,4 (3,9;24,5)	4,4 (0,4;9,4)	<b>0,010</b>
MDC, пг/мл	461,3 (117,5;720,1)	453,6 (391,4;484,9)	0,767
IL12p70, пг/мл	2,4 (2,0;4,0)	1,8 (1,2;2,4)	0,118
IL13, пг/мл	1,9 (1,1;4,5)	1,1 (0,3;14,7)	0,684
IL15, пг/мл	1,4 (0,6;2,4)	1,5 (0,82;2,2)	0,957
sCD40L, пг/мл	945,6 (102,0;1322,0)	863,1 (228,4;1804,0)	0,40
IL-17 $\alpha$ , пг/мл	1,9 (0,8;3,7)	1,2 (0,8;1,8)	0,387
IL1RA, пг/мл	32,0 (15,0;41,1)	14,1 (6,0;21,9)	0,106
IL1 $\alpha$ , пг/мл	6,6 (1,6;9,5)	0,9 (0,5;50,2)	0,745
IL9, пг/мл	4,1 (1,3;6,7)	3,7(0,2;19,3)	0,808
IL1b, пг/мл	0,9 (0,6;1,2)	0,86 (0,623;1,2)	0,978
IL2, пг/мл	0,7 (0,3;1,3)	0,4 (0,0;0,9)	0,398
IL3, пг/мл	0,6 (0,6;0,7)	0,6 (0,6;0,8)	0,623
IL4, пг/мл	17,3 (11,1;32,2)	11,1 (6,3;169,8)	0,850
IL5, пг/мл	1,0 (0,8;1,4)	0,9 (0,8;3,3)	0,724



Продолжение таблицы 13

Цитокин	Повышенный ИФН-I индекс (n=23)	Нормальный ИФН-I индекс (n=6)	Значение p
IL6, пг/мл	102,0 (4,0;102,0)	102,0 (52,3;102,0)	0,688
IL7, пг/мл	3,9 (3,2;5,9)	4,3 (3,2;6,3)	0,808
IL8, пг/мл	8,5 (7,0;22,5)	16,3 (13,5;21,3)	0,572
IP10, пг/мл	314,0 (215,6;669,5)	240,0 (153,6;414,4)	0,374
MCP1, пг/мл	410,6 (248,9;597,5)	261,0 (197,7;361,6)	0,270
MIP1a, пг/мл	9,2 (1,9;17,9)	10,7 (4,9;29,1)	0,808
MIP1b, пг/мл	35,9 (18,7;48,5)	21,6 (13,6;52,0)	0,590
TNFa, пг/мл	12,8 (9,3;21,4)	10,0 (7,9;22,1)	0,389
TNFb, пг/мл	4,0 (1,3;9,5)	27,5 (1,8;102,0)	0,118
VEGF, пг/мл	63,4 (13,3;102,0)	102,0 (29,4;143,6)	0,212

Проведен корреляционный анализ уровня цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями СКВ. Для каждого из цитокинов определены корреляционные связи с различными клинико-лабораторными проявлениями (Таблица 14). Наиболее сильные корреляции наблюдались между ФНО $\alpha$  и компонентом ИФН-I индекса MX1 ( $r=0,792$ ,  $p=0,0001$ ), между FGF2 и компонентом ИФН-I индекса IFI44L ( $r=0,711$ ,  $p=0,0001$ ), между кожным васкулитом и цитокинами FLT-3L ( $r=0,731$ ,  $p=0,0001$ ), IL12-p40 ( $r=0,795$ ,  $p=0,0001$ ), IL5 ( $r=0,962$ ,  $p=0,0001$ ), ФНО $\alpha$  ( $r=0,832$ ,  $p=0,0001$ ), между миозитом и цитокинами IL13 ( $r=0,838$ ,  $p=0,0001$ ), IL9 ( $r=0,778$ ,  $p=0,0001$ ), IL4 ( $r=0,878$ ,  $p=0,0001$ ).

Таблица 14 — Взаимосвязь уровня цитокинов с клинико-лабораторными проявлениям СКВ\*

Цитокин	Параметр
FLT-3L	ИФН-I индекс ( $r=0,451$ , $p=0,014$ ), IFIT3 ( $r=0,383$ , $p=0,40$ ), IFI44L ( $r=0,581$ , $p=0,001$ ), LY6E ( $r=0,663$ , $p=0,001$ ), MX1 ( $r=0,629$ , $p=0,001$ ), поражение сердца ( $r=0,437$ , $p=0,018$ ), легких ( $r=0,450$ , $p=0,014$ ), ливедоидная сыпь ( $r=0,387$ , $p=0,038$ ), кожный васкулит ( $r=0,731$ , $p=0,001$ )
MIP1a	Плеврит ( $r=0,412$ , $p=0,026$ ), перикардит ( $r=0,413$ , $p=0,019$ )
MIP1b	ИФН-I индекс ( $r=0,376$ , $p=0,044$ ), MX1 ( $r=0,503$ , $p=0,005$ ) поражение кожи ( $r=-0,471$ , $p=0,010$ ), плеврит ( $r=0,458$ , $p=0,012$ ), перикардит ( $r=0,433$ , $p=0,019$ ), асцит ( $r=0,488$ , $p=0,007$ ), ECLAM ( $r=0,450$ , $p=0,014$ )
ФНОa	ИФН-I индекс ( $r=0,537$ , $p=0,003$ ), IFI44L ( $r=0,394$ , $p=0,035$ ), IFIT3 ( $r=0,444$ , $p=0,016$ ), LY6E ( $r=0,623$ , $p=0,001$ ), MX1 ( $r=0,792$ , $p=0,0001$ ), поражение сердца ( $r=0,505$ , $p=0,005$ ), легких ( $r=0,520$ , $p=0,004$ ), ливедоидная сыпь ( $r=0,455$ , $p=0,013$ ), кожный васкулит ( $r=0,832$ , $p=0,0001$ )
ФНОb	Пальмарная эритема ( $r=0,434$ , $p=0,019$ ), миозит ( $r=0,686$ , $p=0,0001$ )
IFNa	Алопеция ( $r=0,369$ , $p=0,049$ )
IFNg	Гипокомплементемия ( $r=-0,674$ , $p=0,012$ )
IL1a	Тромбоцитопения ( $r=0,642$ , $p=0,018$ )
IL1b	Плеврит ( $r=0,397$ , $p=0,033$ ), перикардит ( $r=0,455$ , $p=0,042$ ), миозит ( $r=0,372$ , $p=0,047$ ), анемия ( $r=0,0553$ , $p=0,050$ )
IL1RA	ИФН-I индекс ( $r=0,379$ , $p=0,043$ ), IFI44L ( $r=0,665$ , $p=0,001$ ), LY6E ( $r=0,390$ , $p=0,037$ ), MX1 ( $r=0,609$ , $p=0,001$ ), поражение сердца ( $r=0,530$ , $p=0,003$ ), легких ( $r=0,394$ , $p=0,034$ ), гепатомегалия ( $r=0,381$ , $p=0,042$ ), кожный васкулит ( $r=0,403$ , $p=0,030$ )

Продолжение таблицы 14

Цитокин	Параметр
IL3	IFI44L (r=-0,424, p=0,022), LY6E (r=-0,603, p=0,001) MX1 (r=-0,391, p= 0,036), пальмарная эритема (r=0,443, p=0,016), ливедоидная сыпь (r=-0,391, p=0,036), поражение слизистых (r=0,383, p= 0,040), анемия (r=0,625, p=0,022), миозит (r=0,525, p= 0,003)
IL4	Пальмарная эритема (r=0,599, p=0,001), поражение слизистых (r=0,467, p=0,011), миозит (r=0,878, p=0,0001)
IL5	ИФН-I индекс (r=0,412, p=0,027), IFI44L (r=0,691, p=0,0001), MX1 (r=0,646, p=0,0001), поражение легких (r=0,426, p=0,021), феномен Рейно (r=0,405, p= 0,029), ливедоидная сыпь (r=0,577, p=0,001), кожный васкулит (r=0,962, p=0,0001)
IL-6	Поражение кожи (r=0,379, p=0,043)
IL7	SLEDAI (r=0,399, p=0,032) и ECLAM (r=0,418, p=0,024) в дебюте
IL-8	IFI44L (r=0,541, p=0,002), MX1 (r=0,618, p=0,0001), поражение сердца (r=0,433, p=0,019), легких (r=0,509, p=0,005), кожный васкулит (r=0,477, p=0,009), ECLAM в дебюте (r=0,434, p=0,019)
IL-9	Поражение слизистых (r=0,456, p=0,013), пальмарная эритема (r=0,443, p=0,016), миозит (r=0,778, p=0,0001)
IL-10	IFI44L (r=0,556, p=0,002), MX1 (r=0,587, p=0,001), гепатомегалия (r=0,424, p=0,022), кожный васкулит (r=0,458, p=0,014)
IL12-p40	IFI44L (r=0,711, p=0,0001), LY6E (r=0,587, p=0,001), MX1 (r=0,617, p= 0,0001), кожный васкулит (r=0,795, p=0,0001)
IL12-p70	Перикардит (r=0,510, p=0,005), асцит (r=0,419, p=0,024)
IL17a	Перикардит (r=0,523, p=0,004)
IL15	Плеврит, перикардит, асцит (r=0,501, p=0,005), поражение легких (r=0,372, p=0,047), SLEDAI в дебюте (r=0,423, p= 0,020), ECLAM в дебюте (r=0,546, p=0,002)

Продолжение таблицы 14

Цитокин	Параметр
FGF2	IFI44L (r=0,394, p= 0,035), MX1 (r=0,431, p= 0,020), кожный васкулит (r=0,381, p= 0,041)
G-CSF	IFI44L (r=0,436, p= 0,018), MX1 (r=0,486, p= 0,007), кожный васкулит (r=0,582, p=0,001)
GM-CSF	IFI44L (r=0,731, p= 0,0001), LY6E (r=0,600, p= 0,001), MX1 (r=0,574, p=0,001), ливедоидная сыпь (r=0,371, p=0,048), кожный васкулит (r=0,680, p=0,0001)
VEGF	Поражение кожи (r=- 0,370, p=0,048)
GRO	Плеврит (r=0,426, p= 0,021), перикардит (r=0,437, p=0,018), асцит (r=0,439, p= 0,017), феномен Рейно (r=-0,547, p= 0,002), анемия (r=0,601, p=0,030)
Fractalkin	Перикардит (r=0,417, p= 0,024)
MCP1	Плеврит (r=0,437, p= 0,018), перикардит (r=0,476, p= 0,009), асцит (r=0,555, p= 0,002), SLEDAI в дебюте (r=0,519, p= 0,004), ECLAM в дебюте (r=0,512, p=0,005), ECLAM (r=0,450, p= 0,014)
MCP3	Перикардит (r=0,441, p=0,017), гепатомегалия (r=0,448, p=0,015), пальмарная эритема (r=0,459, p=0,012), миозит (r=0,652, p=0,0001), ECLAM в дебюте (r=0,470, p=0,010)
IP10	Плеврит (r=0,395, p=0,034), асцит (r=0,406, p=0,029), ECLAM в дебюте (r=0,474, p=0,009)

\* представлено на основании данных рангового корреляционного анализа  
Спирмена (указаны только статически достоверные взаимосвязи)

## Генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование выполнено 51 пациенту с установленным диагнозом СКВ и высоко-вероятным диагнозом СКВ (пре-СКВ). ИФН-I индекс был исследован у 31/51 пациента с СКВ.

При отборе генетических вариантов мы руководствовались критериями популяционной частоты. Отобраны варианты с частотой редкого аллеля (MAF) не менее 0,5% (0,005).

56,9% пациентов имели один или более генетический вариант (Таблица 15), которые потенциально могли быть ассоциированы с развитием СКВ. Всего обнаружено 36 различных генетических вариантов.

Семейный анамнез по СКВ был известен у 8 пациентов, из них два пациента (№1,2) - монозиготные братья близнецы с идентичным редким генетическим вариантом в гене RNASEL. У трех пациентов обнаружены аналогичные родственникам с СКВ варианты.

14 пациентов были коренными жителями Республики Саха (Якутия). Акцент на данной этнической группы был сделан в связи с тем, что в ней наблюдается высокая частота аутоиммунных заболеваний (ювенильный артрит с высокой частотой носительства гена HLA-B27, СКВ). У 9 из 14 пациентов обнаружены редкие генетические варианты, которые потенциально ассоциированы с развитием СКВ.

Наиболее часто обнаруживались варианты генов, которые участвуют в распознавании нуклеиновых кислот и передачи сигнала в интерферон-регуляторной системе- 21/36 (58,3%). Обнаружено 5 вариантов в генах системы комплемента. Остальные варианты были обнаружены в генах, ответственных за передачу сигнала в NF-карпа-B сигнальной системе (*CASP8*, *TNFAIP3*), конвертирование двуспиральной РНК (*ADAR*) и в белке тирозин фосфатазы (*PTPN11*, *PTPN22*).

Таким образом, результаты исследования пациентов с СКВ демонстрируют, что большинство пациентов имеют гиперактивацию интерферонового пути. Повышение экспрессии отдельных интерферон-регулируемых генов ассоциировано с лейкопенией, гипокомплементемией и поражением кожи. Связи ИФН-I индекса с активностью СКВ не выявлено. Определен цитокиновый профиль у пациентов с СКВ. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между ИФН $\gamma$  и гипокомплементемией, что свидетельствует о сниженной активности системы ИФН-II типа у данных пациентов.

Впервые на территории РФ проведено генетическое исследование у большой группы детей с СКВ, более половины из которых имели редкие генетические варианты, ассоциированные с развитием заболевания. Выявлены ранее неописанные варианты, характерные для пациентов якутского происхождения.

Таблица 15—Характеристика пациентов с СКВ с редкими генетическими вариантами

№	Вариант гена	dbSNP (rs)	MAF (GnomAD)	Патогенность (ClinVar)	Патогенность (ACMG)	Критерии отбора	Клиническая характеристика	ИФН-I индекс
1	<i>RNASEL</i> NM_021133 c.1880A>G (p.K627R)	149964724	0,0005	Нет сведений	VUS	Семейный анамнез	Артериальный тромбоз, поражение кожи, почек, высокая иммунологическая активность	9,9
2	<i>RNASEL</i> NM_021133 c.1880A>G (p.K627R)	149964724	0,0005	Нет сведений	VUS	Семейный анамнез	преСКВ: сыпь, высокая иммунологическая активность	10,0
3	<i>DDX58</i> NM_014314 c.2590_2591insT TCT (p.C864Ffs*9)	-	0,0006	Нет сведений	вероятно патогенный	Высокая активность, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, почек, суставов, системы крови, серозит	21,0
4	<i>RNASEH2B</i> NM_024570 c.295C>T (p.H99Y)	-	-	Нет сведений	VUS	Высокая активность, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, почек, системы крови	26,5
5	<i>TLR3</i> NM_003265 c.1311C>A (p.D437E)	-	-	Нет сведений	VUS	Ранний дебют	Поражение кожи, суставов, системы крови, лимфопролиферативный синдром	14,4
6	<i>CIQA</i> NM_015991 c.334C>T (p.Q112X) homozygous	-	-	Нет сведений	Вероятно патогенный	Признаки иммунодефицита, персистирующий кожный синдром, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи и слизистых, алопеция, поражение ЦНС	38,0

Продолжение таблицы 15

№	Вариант гена	dbSNP (rs)	MAF (GnomAD)	Патогенность (ClinVar)	Патогенность (ACMG)	Критерии отбора	Клиническая характеристика	ИФН-I индекс
7	<i>CRI</i> NM_000573 c.1716G>T (p.Q572H)	-	-	Нет сведений	VUS	Тяжелое почечное поражение	АНФ (-) СКВ: поражение почек, панцитопения, поражение ЦНС, синдром «сухого» глаза	3,75
	<i>TLRI</i> NM_003263 c.893C>T (p.S298F)	150138583	0,00078	Нет сведений	Вероятно непатогенный			
8	<i>DNASE1</i> NM_005223 c.460C>G (p.P154A)	1799891	0,002	Нет сведений	Непатогенный	Высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, суставов, высокая иммунологическая активность	22,3
	<i>CRI</i> NM_000573 c.1716G>T (p.Q572H)	-	-	Нет сведений	VUS			
9	<i>TNFAIP3</i> NM_001270507 c.2364G>A (p.M788I)	-	-	Нет сведений	VUS	Высокая активность, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, почек, сердца, суставов, панцитопения, полисерозит	24,76
10	<i>NLRP14</i> NM_176822 c.606delG (p.G203Afs*21)	751903410	0,00005775	Нет сведений	Вероятно патогенный	Высокая активность, высокий ИФН-I индекс, ЯП	Поражение кожи, суставов, почек, системы крови, ЦНС, легких	24,7
11	<i>IFI35</i> NM_005533.5 c.541_542del (p.Val181fs*) Унаследован от отца	762859746	0,001	Нет сведений	Вероятно патогенный	Семейный анамнез	Поражение кожи, суставов, почек, системы крови	0,96



Продолжение таблицы 15

№	Вариант гена	dbSNP (rs)	MAF (GnomAD)	Патогенность (ClinVar)	Патогенность (ACMG)	Критерии отбора	Клиническая характеристика	ИФН-I индекс
12	<i>CASP8</i> NM_001372051.1 c.892A>G (p.I298V)	146286958	0,000592	Вероятно непатогенный / VUS	VUS	Семейный анамнез, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, ПЖК, высокая иммунологическая активность	24,54
13	<i>TMEM173</i> NM_198282 c.1013delA(p.K338Rfs*8)	765347385	0,000043	Нет сведений	Вероятно патогенный	Высокая активность	Поражение кожи, слизистых, АФС	12,2
14	<i>RNASEH2C</i> NM_032193 c.268_270del (p.K90del) homozygous	141875736	0,003	Вероятно непатогенный	Вероятно патогенный	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, слизистых, системы крови, почек	4,02
15	<i>CR1</i> NM_000573 c.313C>T (p.R105C)	11587944	0,007	Нет сведений	Непатогенный	преСКВ + синдром Шегрена, высокий ИФН-I индекс	Сухость глаз, слизистых, поражение суставов, высокая иммунологическая активность	16,0
16	<i>PTPN11</i> NM_002834 c.226G>A (p.Glu76Lys)	121918464	-	Патогенный / вероятно патогенный	Патогенный	СКВ + гемобластоз, синдром активации макрофагов	Панцитопения, высокая иммунологическая активность	8,5
17	<i>RAB44</i> NM_001257357.2 c.214A>T (p.Lys72*)	573505312	0,001	Нет сведений	Вероятно патогенный	Ранний дебют, преСКВ,	Поражение кожи, суставов, высокая иммунологическая активность	

Продолжение таблицы 15

№	Вариант гена	dbSNP (rs)	MAF (GnomAD)	Патогенность (ClinVar)	Патогенность (ACMG)	Критерии отбора	Клиническая характеристика	ИФН-I индекс
17	<i>TLR8</i> NM_138636.5 с.1172T>C (p.M391T) *унаследованы от матери с СКВ	751271824	0,000036	Нет сведений	VUS	семейный анамнез		
18	<i>IRF5</i> NM_001098629 с.389C>T (p.S130F) Аналогичная мутация у тети по материнской линии с СКВ	-	-	Нет сведений	VUS	Семейный анамнез	Поражение системы крови, высокая иммунологическая активность	
19	<i>IFNAR2</i> NM_001289125 с.C1451T (p.P484L) *унаследована от матери с СКВ	779856537	0,0000197	VUS	VUS	Семейный анамнез	Поражение кожи, суставов, ЦНС	0,9
20	<i>IFIH1</i> NM_022168 с.1879G>T (p.E627X)	35744605	0,003	Непатогенный/ вероятно непатогенный	Непатогенный	Высокий ИФН-I индекс, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, системы крови, высокая иммунологическая активность	20,24
21	<i>TREX2</i> NM_080701.3 с.176A>G (p.K59R)	148495252	0,00057	Нет сведений	Вероятно непатогенный	Семейный анамнез, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, суставов, почек, ЦНС	35,1

Продолжение таблицы 15

№	Вариант гена	dbSNP (rs)	MAF (GnomAD)	Патогенность (ClinVar)	Патогенность (ACMG)	Критерии отбора	Клиническая характеристика	ИФН-I индекс
22	<i>CR2</i> NM_001006658.3 c.641G>A (p.Arg214His)	141831783	0,0003	Вероятно непатогенный	Вероятно непатогенный	Семейный анамнез, высокий ИФН-I индекс	Поражение кожи, суставов, системы крови	28,52
	<i>IFI44</i> NM_006417.5 c.163-2A>G	141575882	0,000007	Нет сведений	Вероятно патогенный			
23	<i>PTPN22</i> NM_015967 c.1127C>T (p.T376I)	555451846	0,0000131	Нет сведений	VUS	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, системы крови	
24	<i>RNASEH2B</i> NM_024570 c.794T>C (p.F265S)	-	-	Нет сведений	VUS	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, алопеция, кальцинаты печени	
25	<i>SAMHD1</i> NM_015474 c.428G>A (p.R143H)	369035155	0,00000657	Вероятно патогенный	Патогенный	ЯП	Поражение суставов, алопеция, высокая иммунологическая активность	
26	<i>DNASE1L3</i> NM_004944 c.288C>A (p.N96K)	12491947	0,007	Нет сведений	Непатоген- ный	ЯП	Поражение кожи, слизистых, суставов	
	<i>PTPN22</i> NM_015967 c.1127C>T (p.T376I)	555451846	0,0000131	Нет сведений	VUS			
27	<i>TREX1</i> NM_033629.6: c.-26-1G>A	749323787	0,000021	Патогенный	Вероятно патогенный	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, суставов, ЦНС, системы крови	2,9

## Продолжение таблицы 15

№	Вариант гена	dbSNP (rs)	MAF (GnomAD)	Патогенность (ClinVar)	Патогенность (ACMG)	Критерии отбора	Клиническая характеристика	ИФН-I индекс
28	<i>ADARNM_00111</i> 1 c.643G>A (p.G215S)	751532191	0,00004	VUS	VUS	ЯП	Поражение кожи, слизистых, суставов, системы крови, АФС	
	<i>TREX1</i> NM_033629.6: c.-26-1G>A	749323787	0,000021	Патогенный	Вероятно патогенный			
	<i>PTPN22</i> NM_015967 c.1127C>T (p.T376I)	555451846	0,0000131	Нет сведений	VUS			
29	<i>TLR1</i> NM_003263 c.1009C>T (p.R337C)	200457447	0,000046	Нет сведений	Вероятно непатогенный	Высокая активность, ЯП	Поражение кожи, сердца, мышц, суставов	

Аббревиатуры: dbSNP (The Single Nucleotide Polymorphism Database) - база данных однонуклеотидных полиморфизмов; rs (Reference SNP)- полиморфизмов по референсному сиквенсу человека; MAF- частота минорного аллеля; GnomAD (The Genome Aggregation Database)- база данных с агрегированными сведениями о геномах; ClinVar- База данных утверждений о клинической значимости и фенотипических проявлениях вариантов нуклеотидной последовательности; ACMG (the American College of Medical Genetics) – база данных американской коллегии медицинской генетики; VUS (variants of unknown significance) - варианты с неизвестной значимостью, ЯП- якутское происхождение

### 3.2 Ювенильный дерматомиозит

Всем пациентам с ЮДМ (n=15) проведено исследование ИФН-I индекса. На основании результатов ИФН-I индекса пациенты были разделены на 2 группы: с повышенным ИФН-I индексом (n=12) и нормальным ИФН-I индексом (n=3). Медиана времени от дебюта заболевания до оценки ИФН-I индекса составила 16 (4;41) месяцев в группе с повышенным и 28 (16;51) в группе с нормальным ИФН-I индексом. Сравнивались клинические и лабораторные признаки активности заболевания на момент забора ИФН-I индекса. Достоверных различий в результатах лабораторных исследований между двумя группами не обнаружено. Медиана показателя активности мышечного поражения СМАС была ниже в группе с повышенным ИФН-I индексом по сравнению в группе с нормальным уровнем ИФН-I индекса (35 vs 46,  $p=0,07$ ). Только пациенты с повышенным уровнем ИФН-I индекса достоверно имели кожное поражение в активной стадии. Показатель активности кожного поражения САТ составил 3 (2;6) и 0 (0;0) в группах с повышенным и нормальным ИФН-I индексом соответственно. Сравнительная характеристика двух групп пациентов представлена в Таблице 16.

Таблица 16 — Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ЮДМ с повышенным и нормальным уровнем ИФН-I индекса

Параметр	ИФН-I индекс повышен (n=12)	ИФН-I индекс в норме (n=3)	p
Женский пол, n (%)	7 (58)	3 (20)	0,171
Возраст дебюта, годы	6,0 (4,6;7,1)	6,6 (2,1;7,1)	1,0
Возраст включения, годы	8,3 (5,9;10,5)	9,6 (3,4;10,8)	0,924
Время от дебюта до включения, мес	16 (4;41)	28 (16;51)	0,426

Продолжение таблицы 16

Параметр	ИФН-I индекс повышен (n=12)	ИФН-I индекс в норме (n=3)	p
Гемоглобин, г/л	124 (120;132)	132 (126;133)	0,348
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,1 (4,0;7,2)	6,1 (4,8;10,1)	0,717
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	283 (224;356)	255 (242;316)	0,942
СОЭ, мм/ч	10 (5;15)	2 (2;5)	0,080
АЛТ, МЕ/мл	29 (14;114)	16 (15;18)	0,386
АСТ, МЕ/мл	49 (20;76)	23 (20;40)	0,563
ЛДГ, ЕД/л	302 (227;443)	233 (200;383)	0,427
КФК, ЕД/л	81 (41;424)	97 (42;118)	0,943
Гамма-глобулины, г/л	9,2 (8,2;11,5)	7,3 (7,3;9,5)	0,212
СМАС, баллы	35 (23; 42)	46 (40;48)	0,07
САТ-а, баллы	3 (2; 6)	0 (0;0)	0,004
САТ-d, баллы	0 (0; 1)	1 (1;1)	0,101
Доза ГКС, мг/кг	0,05 (0;0,85)	0,1 (0;0,85)	1,0
Время до постановки диагноза, мес.	2 (1,5; 3)	3 (2; 10)	0,365

10 пациентов с ЮДМ имели активное заболевание на момент исследования ИФН-I индекса, т.е. имели кожное или мышечное проявление активности заболевания. Сравнение ИФН-I индекса у пациентов с активным и неактивным заболеванием выявило достоверно высокие значения ИФН-I индекса и всех его компонентов у пациентов с активным заболеванием (Таблица 17).

ИФН-I индекс был исследован в динамике у 9 пациентов. Интервал между измерениями ИФН-I индекса составил 8 (5;9) месяцев. Было обнаружено снижение ИФН-I индекса у всех пациентов с исходно высоким показателем ИФН-I индекса (7 пациентов), при этом снижение ИФН-I индекса до уровня

нормальных значений зарегистрировано у 2/7 (28,6 %) пациентов. Двое пациентов с исходно нормальным уровнем ИФН-I индекса в динамике не имели значительных изменений, на момент повторного анализа ИФН-I индекс по-прежнему находился в границах нормальных значений. Двое пациентов с исходно нормальным уровнем ИФН-I индекса в динамике не имели значительных изменений, на момент повторного анализа ИФН-I индекс по-прежнему находился в границах нормальных значений. Снижение ИФН-I индекса в динамике было ассоциировано со снижением клинических показателей активности заболевания (Таблица 18). Обнаружена достоверная положительная корреляционная связь между активностью ЮДМ и показателями ИФН-I индекса, как при исходном исследовании ( $r=0,577$ ;  $p=0,024$ ), так и при исследовании в динамике ( $r=0,707$ ;  $p=0,003$ ).

Таблица 17 — Характеристика ИФН-I индекса и его компонентов в зависимости от активности ЮДМ

ИФН индекс и его компоненты	Активный ЮДМ (n=10)	Неактивный ЮДМ (n=5)	p
ИФН-I индекс, УЕ	13,57 (8,9-24,7)	1,4 (1,36-1,98)	0,006
IFI44	30,5 (18,3-42,1)	2,6 (1,4-2,9)	0,006
IFI44L	48,6 (27,2- 87,5)	2,3 (2,2-3,1)	0,009
IFIT3	11,7 (5,1-15,9)	1,0 (0,9-1,5)	0,006
LY6E	10,2 (4,7-23,6)	1,3 (1,0-1,3)	0,012
MX1	12,2 (6,1-20,3)	1,5 (1,4-2,0)	0,006

Таблица 18— Показатели ИФН-I индекса, его компонентов, параметров активности заболевания в динамике

ИФН индекс и его компоненты	Исходное значение	Значение в динамике	p
ИФН-I индекс, УЕ	8,8 (2,0;20,3)	4,2 (1,3;10,0)	0,011

Продолжение таблицы 18

ИФН индекс и его компоненты	Исходное значение	Значение в динамике	p
IFI44	18,3 (2,9;34,8)	4,7 (2,1;14,9)	0,015
IFI44L	27,2 (3,0;54,8)	7,1 (2,4;25,2)	0,015
IFIT3	5,1 (1,5;15,5)	3,5 (0,9;7,7)	0,021
LY6E	4,7 (1,2;14,7)	1,5 (0,9;8,8)	0,015
MX1	6,1 (2,0;14,8)	4,0 (1,3;9,9)	0,021
CMAS, баллы	38 (28;46)	46 (44;48)	0,013
CAT-a, баллы	3 (1;5)	0 (0;1)	0,018

Трое пациентов с ЮДМ получали терапию блокаторами янус-киназ (тофацитиниб). В настоящее время блокаторы янус-киназ являются единственным доступным видом терапии, позволяющим блокировать одно из звеньев сигнальной системы интерферонов I типа. Препараты были назначены решением консилиума с письменного согласия законных представителей в связи с рецидивирующим кожным поражением, неэффективностью стандартных схем терапии (преднизолон, метотрексат, внутривенный иммуноглобулин) и гормонозависимостью.

#### **Описание пациентов с ЮДМ, которые получали терапию блокаторами янус-киназ**

Пациент 1— девочка 8 лет с тяжелым мышечным (CMAS=10) и кожным поражением в дебюте заболевания. Получала пульс-терапию метилпреднизолоном, курсы внутривенного иммуноглобулина, преднизолон 2 мг/кг с постепенным снижением, метотрексат. Мышечная сила и функция были полностью восстановлены на третий месяц терапии, однако кожное поражение рецидивировало на фоне снижения доз преднизолона. Через 1 год от начала терапии в связи с рецидивирующим кожным поражением было решено заменить метотрексат на микофенолата мофетил, применялись



топические стероиды, топический такролимус. Изменение терапии не привело к улучшению кожного синдрома. Через 2 года от дебюта заболевания по КТ была диагностирована интерстициальная болезнь легких. С учетом неэффективности предшествующей терапии было решено инициировать терапию тофацитинибом. На начальном этапе терапии тофацитинибом исчезла эритема кожи, сохранялись бледные элементы папул Готтрона. Удалось добиться снижения преднизолона до 0,1 мг/кг. Однако на фоне инсоляции через 6 месяцев от начала терапии тофацитинибом произошло рецидивирование кожной сыпи. При контрольной КТ легких разрешились признаки интерстициальной болезни легких (исчезновение матовых стекол). Исследование ИФН-I индекса до начала терапии тофацитинибом и через 1 год после его инициации показало снижение уровня от 33,75 до 10,25 (нормальное значение <2 УЕ).

Пациент 2 – девочка 9 лет с классической формой ЮДМ со схожей клинической картиной и ответом на терапию с пациентом 1. В дебюте тяжелое мышечное поражение с вовлечением мышц пищевода, тяжелым кожным поражением. Первоначальная терапия преднизолоном, внутривенным иммуноглобулином и метотрексатом привела к улучшению мышечного синдрома, однако кожная сыпь рецидивировала. Через 1 год от дебюта заболевания инициирована терапия тофацитинибом. На этом фоне произошло улучшение сыпи, однако при снижении доз преднизолона менее 0,2 мг/кг отмечалось рецидивирование сыпи. На фоне терапии в течение 6 месяцев отмечено снижение уровня ИФН-I индекса с 44,57 УЕ до 10,82 УЕ.

Пациент 3 – девочка 6 лет с длительностью заболевания ЮДМ 2 года. Клинически отмечалась мышечная слабость, гелиотропная сыпь, папулы Готтрона, ливедоидная сыпь и некротизирующие элементы сыпи над коленными, локтевыми суставами, в области ключицы и подмышечной области. Тофацитиниб инициирован через 1 год от дебюта заболевания с полным разрешением всех клинических проявлений заболевания (рисунок 3).

Отмечена нормализация уровня ИФН-I индекса через 5 месяц после инициации терапии тофацитинибом (10,8 УЕ → 1,2 УЕ).



Рисунок 3 — Папулы Готтрона до (А) и после (Б) терапии тофацитинибом. Некротизирующая сыпь под левой подмышечной области до (В) и после (В) терапии тофацитинибом

Полноэкзомное секвенирование было проведено 5 пациентам. Показаниями к проведению исследования явились высокий ИФН-I индекс, рецидивирующее течение заболевания, необычная клиническая картина. У пациента 1 не было обнаружено патогенных или вероятно патогенных мутаций. У пациента 2 обнаружена редкая (MAF= 0,0001) вероятно непатогенная (согласно критериям ACMG) мутация в гене *NLRP 12* с.154G>A (p.G52S).

У двух пациентов обнаружены непатогенные мутации в гене *DNASEL1*. У одного из них также обнаружен редкий вариант гена *IFIH1*. У третьего пациента обнаружена ранее неописанная мутация в гене регулятора семейств интерферонов-6 – *IRF6*. Все обнаруженные мутации кодируют звенья сигнального пути интерферонов I типа. Характеристика мутации, уровень

ИФН-I индекса и краткая клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 19.

Таблица 19 — Характеристика пациентов с ЮДМ и генетическими вариантами, кодирующими звенья сигнального пути интерферонов I типа

Пол/возраст	Генетический вариант	Клиническая характеристика	ИФН-I индекс
Мальчик, 16 лет	DNASE1L3 с.616C>T (p.R206C) MAF = 0.07 ACMG: benign	Классический вариант ЮДМ. Дебют в 5,5 лет. Достигнута ремиссия. На фоне отмены терапии- обострение. Возобновление минимальных доз преднизолона с достижением ремиссии.	24,4
Мальчик, 17 лет	DNASE1L3 с.244G>C (p.G82R) MAF = 0.00894 ACMG: benign	Дебют болезни в 14 лет. ЮДМ с преимущественным кожным поражением и остеоартритом коленных суставов.	15,5
	IFIH1 с.1784G>A (p.R595H) MAF = 0.0000855 ACMG: benign		
Мальчик, 11 лет	IRF6с.1363A>C (p.T455P) MAF not reported ACMG: VUS	Невыраженное кожно-мышечное поражение, распространенными кальцинатами верхних и нижних конечностей. Дебют болезни в 6 лет.	20,3

Аббревиатуры: MAF- частота минорного аллеля; GnomAD (The Genome Aggregation Database)-база данных с агрегированными сведениями о геномах; benign-доброкачественный вариант; ACMG (the American College of Medical Genetics) – база данных американской коллегии медицинской генетики; VUS (variants of unknown significance) - варианты с неизвестной значимостью; notreported- ранее не описана.

Резюмируя результаты исследования у пациентов с ЮДМ, следует отметить, что ИФН-I индекс отражает активность кожного поражения и может использоваться в качестве биомаркера активности ЮДМ и оценки эффективности применения блокаторов янус-киназ. Представленные клинические примеры демонстрируют возможность ингибирования ИФН-I сигнальной системы, что подтверждается не только клиническим улучшением, но и динамикой активности интерферонового профиля. Генетическое исследование у небольшой выборки пациентов выявило варианты генов, кодирующих звенья интерферонового пути, однако патогенных вариантов обнаружено не было.

### **3.3 Интерференопатии I типа**

В данном разделе будут описаны клинические случаи пациентов с интерференопатиями, диагностированными на основании клинико-лабораторных признаков, исследования ИФН-I индекса и генетического тестирования.

#### **Пациент 1**

Девочка 17 лет. Болеет с 3х месячного возраста, когда после вакцинации появилась кратковременная лихорадка, отечная эритема пальцев кистей. В дальнейшем отмечалась рецидивирующая сыпь, расценивалась как аллергическая. В возрасте 7 месяцев возобновление лихорадки, появление на туловище и конечностях узелковых элементов, с тенденцией к слиянию, формированием очагов некроза в центре узлов и последующей атрофией кожи и подкожной клетчатки. На месте элементов сыпи отмечалось образование «штампованных» рубчиков. Эпизоды лихорадки и сыпи носили рецидивирующий характер с периодами улучшения и ухудшения. При обострении заболевания появлялась гиперемия лица.

В возрасте 1 года и 8 месяцев на основании морфологических данных установлен диагноз «Лейкоцитокластический васкулит». Инициирована кортикостероидная терапия без значимого эффекта. При контрольной госпитализации через полгода повторно выполнена биопсия: глубокий васкулит по типу прогрессирующего панникулита. В терапию добавлен циклоспорин А.

В возрасте 2-ух лет впервые госпитализирована в Клинику СПбГПМУ. Кожные покровы с множественными распространенными очагами поражения: на верхних и нижних конечностях атрофия кожи и ПЖК, рубчики, очаги некроза на стопах, постнекротическая атрофия на стопах, коленях. Кожный синдром также представлен древовидным ливедо на проксимальных участках конечностей, с подкожными и внутрикожными узелками в сети, локальным отеком, яркой окраски. На коже лица синюшно-эритематозные элементы с округлым желтым центром внутри (очаги некроза как явления тромбоваскулита с перифокальной ишемией, выраженным отеком). Некроз кожи ушей. Гепатомегалия (+4 см). Лабораторно анемия, незначительное увеличение СОЭ, положительны антинуклеарные антитела и антитела к ДНК (однократно), антифосфолипидные антитела. СРБ отрицателен на фоне гормональной терапии. Трактуются как «системный некротизирующий васкулит (ювенильный периартериит), преимущественно кожно-тромбангиитический вариант, рецидивирующее течение. Глубокий панникулит». Получала сосудистую терапию, антикоагулянты. Продолжала получать преднизолон, циклоспорин А заменен на азатиоприн. На этом фоне относительная стабилизация состояния – отсутствие лихорадки, лабораторной активности.

С 4-5 летнего возраста прогрессирование состояния. Клиническая картина складывалась из эпизодов лихорадок с лабораторной активностью, выраженного стойкого ливедо васкулита, прогрессирующей липоатрофии на верхних и нижних конечностях. Кожный синдром на разных этапах болезни

был представлен нагнаивающим глубоким панникулитом, некротизирующим васкулитом, тромбоваскулитом с тяжелой дистальной ишемией, завершившейся ампутацией дистальных фаланг IV пальца слева и III, V пальцев справа. Вовлечение ЦНС сомнений не вызывало, т.к. отмечались изменения поведения, дважды отмечены судорожные приступы на фоне резкого подъема температуры и без него. Кроме того, есть «необычность» лица. Проводилась дифференциальная диагностика в группе болезней накопления, системных васкулитов, моногенных аутовоспалительных заболеваний. Наиболее вероятным представлялся синдром CANDLE. Генетическое тестирование не выявило мутации в гене *PSMB8* (2014 год). В связи с обострениями заболевания применялись циклофосамид, метотрексат, этанарцепт. В возрасте 11 лет инициирован ритуксимаб. На этом фоне побледнение заметное побледнение ливеноидной сыпи с полным ее исчезновением на нижних конечностях. Сохраняются трофические нарушения. В дальнейшем вновь эпизоды обострения заболевания – лихорадка, тяжелая васкулопатия, дистальная ишемия и некроз, артропатия.

В возрасте 13 лет назначен канакинумаб. На фоне дозы 4мг/кг отсутствие положительной динамики. Доза канакинумаба увеличена до 6,8 мг/кг. На этом фоне уменьшение цианоза, болезненности и отечности дистальных отделов конечностей. Клинический эффект оказался кратковременным, вновь появление лихорадки, новых элементов сыпи, некротические изменения дистальных отделов конечностей. Канакинумаб получала в течение 1 года. На протяжении всего периода заболевания получала кортикостероидную терапию, при обострениях применялась пульс-терапия метилпреднизолоном.

В возрасте 14 лет инициирован тофацитиниб в дозе 10 мг/кг с дальнейшим увеличением дозы до 15 мг/кг/сут. На фоне комбинированной терапии тофацитинибом и преднизолоном достигнута клиническая ремиссия заболевания – нет лихорадки, постепенно эпителизовались все эрозии, нет появления новых элементов сыпи, увеличился объем движений во всех

группах суставов, хорошие ростовые прибавки. Социально адаптирована. Ребенок получает терапию в течение 4 лет. Попытки снижения преднизолона менее 5 мг/сут (менее 0,1 мг/кг) сопровождались появлением сыпи и лихорадки, в связи с чем решено продолжить терапию преднизолоном в низких дозах.

В 2021г. повторное генетическое исследование выявило ранее не описанный вариант в гене *PSMD5* (splice region variant). *PSMD5* представляет собой неАТФазную регуляторную субъединицу, которая участвует в сборке 26S протеасомы. Для доказательства патогенности данного варианта требуется дополнительное проведение функциональных тестов. На рисунке 4 представлено течение заболевания пациента 1.



Рисунок 4 — Динамика заболевания пациента 1

## Пациент 2

Девочка 11 лет. Дебют заболевания с 3х месяцев жизни в виде эпизодов фебрильной лихорадки в сочетании с эритематозными высыпаниями, выступающими над поверхностью кожи и исчезающими после купирования лихорадки. Отмечалась высокая воспалительная реакция (повышение СРБ и СОЭ). В дальнейшем проявления панникулита, в возрасте 8 месяцев установлен диагноз «панникулит Вербера-Крисчена». Исключены онкогематологические, инфекционные заболевания. Инициирована терапия кортикостероидами без значимого эффекта. В возрасте 1,5 лет установлен диагноз «узелковый васкулит Вилановы-Пиньоля». Продолжала получать

кортикостероиды. Впервые поступила в Клинику СПбГПМУ в возрасте 5 лет. Объективно отмечалась задержка физического развития, лицевой дисморфизм, кожные покровы с ливедоидной сыпью, узловатая эритема на нижних конечностях, уплотнение подкожно-жировой клетчатки с тыльной стороны бедер. Лабораторно воспалительная активность (СРБ 40 мг/л, СОЭ 28 мм/ч) несмотря на проводимую кортикостероидную терапию. Установлен диагноз «недифференцированное аутовоспалительное заболевание». Инициирована терапия канакинумабом. В связи с недостаточным эффектом среднетерапевтических доз было принято решение использовать канакинумаб в дозе 12 мг/кг, каждые 4 недели. За полтора года терапии удалось уменьшить дозу гормонов на 80% с 10 мг до 2 мг, на фоне терапии девочка первые три недели после каждой инъекции находится в апирексии, последнюю неделю отмечается обострение заболевания в виде лихорадок, прогрессирования панникулита. Лабораторно, несмотря на отсутствие лихорадки, всегда сохраняется воспалительная активность. В возрасте 7 лет обострение заболевания в виде лихорадки, явлений панникулита. Произведена смена терапии на тофацитиниб, канакинумаб отменен. Первоначально на фоне терапии в дозе 10 мг была достигнута полная нормализация параметров воспалительной активности, купирование лихорадки, однако было отмечено повышение уровня печеночных ферментов в связи с чем была уменьшена доза препарата. В возрасте 8 лет признаки обострения заболевания, доза тофацитиниба увеличена до 10 мг без существенного эффекта. В терапию добавлен тоцилизумаб. На этом фоне купирование лихорадки и нормализация лабораторных показателей, однако рецидивировала сыпь и появились боли в суставах. По истечению 5 месяцев терапии тоцилизумабом родители отказались от терапии. В возрасте 9 лет решено использовать комбинацию тофацитиниб + канакинумаб. На этом фоне достигнуто улучшение, уменьшена доза кортикостероидов. Проведены молекулярно-генетические исследования. Обнаружено повышение ИФН-I индекса в 5 раз от установленной нормы. Полноэкзомное секвенирование



генома обнаружило мутацию в гене *RNASEH2B* (с.916dupA (p.I309Nfs\*7)), однако его значимость неизвестна.

### Пациент 3

Девочка 6 лет. В возрасте 1,5 месяцев генерализованный судорожный синдром, начата терапия вальпроатом натрия, который получала до 5,5 лет. Ребенок с нарушением психомоторного развития. В течение первого года отмечался субфебрилитет. Проведено генетическое обследование, исключены наследственные болезни обмена веществ, митохондриальная патология, по УЗИ головного мозга описываются петрификаты таламического отдела. Диагностирована трисомия по X-хромосоме. Выполнялось МРТ головного мозга в возрасте 1 года - расширение желудочковой системы. Наблюдалась неврологом с диагнозами «ДЦП, трисомия по X-хромосоме». Из семейного анамнеза (известно, что 2 родных старших брата умерли в детском возрасте, имея симптомы ДЦП).

В возрасте 5,5 лет появление эритематозной сыпи на шее, которая распространилась на грудь в виде кольцевидной гранулемы, перешла на затылок и лицо, отмечалась периорбитальная эритема. Местное применение топических стероидов с кратковременным эффектом, после их отмены - возобновление сыпи. В динамике присоединение отека кистей и век, субфебрилитета. Исключены инфекционные и аллергические заболевания, заподозрен дерматомиозит, пациент госпитализирован в Клинику СПбГПМУ. Объективно: на коже верхних конечностей, туловища, шеи, затылка и вокруг глаз на лице - эритематозная сыпь с цианотичным оттенком, сливная на передней поверхности шеи, припухлость век обоих глаз (рисунок 5). Единичные округлые гиперемизированные элементы по краю волосистой части головы, участок алопеции в затылочной области. Спастический тетрапарез. Припухлость мягких тканей над ПФС обеих рук. Гипертермия левого коленного сустава. Лабораторно: воспалительная активность, гиперферментемия (АСТ, ЛДГ), гипергаммаглобулинемия, АНФ

1:160 (норма <1:160), антитела к ДНК отрицательны, иммуноблот антинуклеарных антител и антитела при полимиозите отрицательны. Выполнено МРТ всего тела: диффузное повышение МР-сигнала на T2-ВИ и STIR определяется в мышцах верхних и нижних конечностей, тазовой области, спины. Аналогичные зоны изменения сигнала выявляются в области фасций, а также в жировой клетчатке. Очагов измененного МР-сигнала в костях в зоне сканирования убедительно не выявлено. В обоих тазобедренных суставах имеются признаки вывихов. По результатам игольчатой миографии у пациентки регистрируются признаки активной стадии первично-мышечного поражения большой грудной и надостной мышц, а также косвенные признаки неактивного поражения передней большеберцовой мышцы. Картина изменений соответствует паттернам поражения мышц, характерных для дерматомиозита. Учитывая семейный анамнез, грубые неврологические изменения в сочетании с признаками системного заболевания, не исключено течение интерферопатии (синдром Айкарди-Гутьерес). Выполнено КТ головного мозга: КТ-картина обызвествлений в области базальных ганглиев, перивентрикулярном веществе и мозжечке, гипоплазия мозолистого тела, нельзя исключить лейкодистрофию (увеличение плотностных показателей перивентрикулярного белого вещества), картина не противоречит синдрому Айкарди-Гутьереса (рисунок 6). Анализ ИФН-I индекса выявил его повышение в 12 раз от нормы. Проведено клиническое секвенирование экзона, в экзоне 4 гена *SAMHD1* выявлен нуклеотидный вариант с.434G>C (chr20:36935104 C>G; NM\_015474.4) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.R145P, не описанный в контрольной выборке gnomAD, v2.1.1. Мутации в данном гене *SAMHD1* описаны у пациентов с синдромом Айкарди-Гутьерес 5 типа. Учитывая семейный анамнез, клинικο-лабораторную картину заболевания, результаты генетического тестирования, пациенту установлен диагноз «синдром Айкарди-Гутьерес 5 типа».

Инициирована терапия преднизолоном и тофацитинибом. На этом фоне купирование сыпи, воспалительной активности.



Рисунок 5 — А. Периорбитальная эритема. Б. Эритематозная сыпь в области лица и шеи. В, Г. Купирование сыпи после начала лечения

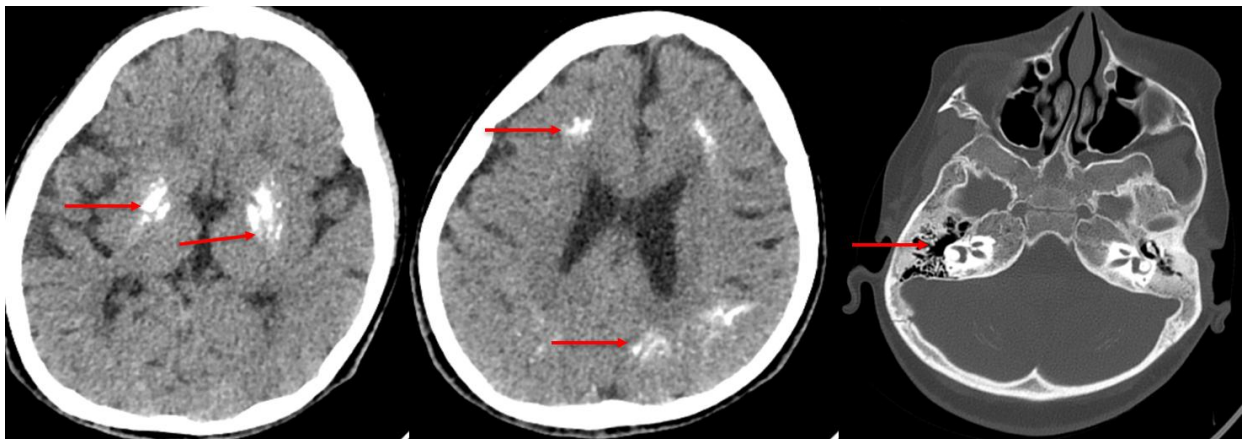


Рисунок 6 — КТ-картина головного мозга пациента 3. Участки обызвествления в области базальных ганглиев, перивентрикулярном веществе и мозжечке (указаны стрелками)

#### Пациент 4

Девочка 17 лет. Заболевание представлено рецидивирующей лихорадкой, узловатой эритемой, панникулитом, сиалоаденитом, гепатитом, мигреноподобными головными болями и высокой воспалительной активностью.

Дебют заболевания в возрасте 6 лет, когда появилась фебрильная температура, артрит, боли в животе, увеличение печени (до +5 см),

двухкратное повышение трансаминаз, параклиническая активность. В возрасте 10 лет сухость рта, хейлит, отсутствие слюноотделения, слез. Биопсия малых слюнных желез: хронический сиалоаденит с поражением соединительной ткани. Трактуются как «аутоиммунный гепатит, персистирующее течение. Синдром Шегрена, хроническая форма (преимущественно железистая)». Аутоиммунный скрининг (антинуклеарный фактор, иммуноблот аутоантител) отрицателен. Инициирована терапия преднизолоном. В дальнейшем длительное время наблюдалась гастроэнтерологами, получала делагил, азатиоприн. Выполнена биопсия печени: ткань печени с нарушенной структурой, капсула местами утолщена, выраженный склероз портальных трактов с массивной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью немногочисленных плазматических клеток и нейтрофилов, отдельные некррупные некрозы, большая часть гепатоцитов с крупной и мелкой вакуолизацией и зернистостью цитоплазмы. Заключение: хронический активный гепатит. Данная морфологическая картина не позволяет исключить аутоиммунный гепатит. В возрасте 12 лет консультирована ревматологом: учитывая поражение слюнных желез, печени, суставного синдрома, отсутствие данных за наличие аутоиммунной активности, выдвинуто предположение о наличии у ребенка IgG4 – ассоциированного заболевания. Рекомендовано: методом ИГХ определить уровень IgG4 в отмытых от формалина биоптатах печени, продолжить базисную терапию (глюкокортикостероиды, азатиоприн) в прежнем объеме. По техническим причинам уровень IgG4 в биоптатах печени определить не удалось. В возрасте 16 лет гистологически и лабораторно констатирована ремиссия по аутоиммунному гепатиту, в связи с чем был полностью отменен преднизолон. Через полгода после отмены терапии появление лихорадки и болезненных подкожных узелков с эритемой кожи (рисунок 7). Лабораторно лейкопения, анемия легкой степени тяжести, повышение ЛДГ, АСТ, АЛТ. Проведена пункция костного мозга, в том числе проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга: гипоклеточный (по

возрасту) костный мозг; относительно сохранный эритропоэз, выраженное сужение гранулоцитарного ростка. Неоднократно была осмотрена ревматологом, гематологом, неврологом, проведен консилиум: по совокупности проведенного обследования, данных за аутоиммунный гепатит на момент госпитализации не получено. Учитывая клиническую и лабораторную картину (гепатоспленомегалию на фоне отсутствия фиброза печени и портальной гипертензии; гематологические отклонения на фоне отсутствия гемобластозов; отрицательные серологические маркеры аутоиммунного поражения, других аутоиммунных заболеваний; а также повышение дубль-негативных клеток до 5,4%), складывается впечатление о наличии у ребенка аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, генетическое исследование - в работе. Был назначен курс терапии кортикостероидами, добавлен микофенолата мофетил. Диагноз трактовался как «первичный иммунодефицит: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (?)». Мигренеподобные головные боли. Цереброастенический синдром. Задержка роста смешанного генеза». На фоне проводимой терапии - купирование лабораторной активности, лихорадки, нарастание уровня лейкоцитов. После выписки получены результаты генетического исследования: не выявлено вариантов генов, ассоциированных с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, однако были выявлены два варианта гена *IFIH1* (с.2035\_2036del:p.L679Ifs\*2) и *IFIH1* (с.1795delG:p.V599Ffs\*5) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Исследован уровень ИФН-I индекса: 11,3 УЕ (повышен в 5,5 раз). Несмотря на проводимую комбинированную иммуносупрессивную терапию сохранялись клинические (лихорадка, высыпания на коже, гепатоспленомегалия), лабораторные (анемия, сублейкопения, повышение СРБ) признаки активности заболевания. Учитывая результаты ИФН-I индекса и обнаруженные мутации пациенту инициирована терапия тофацитинибом, микофенолата мофетил отменен, продолжено лечение кортикостероидами с постепенным снижением дозы. На этом фоне достигнуто значимое улучшение, купированы клинические и

лабораторные признаки заболевания. Однако при снижении дозы кортикостероидов менее 0,2 мг/кг отмечался рецидив лихорадки и повышение СРБ, в связи с чем продолжена комбинированная терапия с применением минимальных доз кортикостероидов и тофацитиниба, способных контролировать активность заболевания.



Рисунок 7 — Узловатая эритема в области локтевой ямки и нижних конечностях

### Пациент 5

Девочка 7 лет. Дебют заболевания в возрасте 5,5 лет, когда появилась боль, покраснение и припухлость в области гипотенара левой кисти. Через 1 месяц появилась хромота на левую ногу, распространенный болевой синдром, артралгии. Параллельно с суставным синдромом появились кожные проявления в виде синюшных плотных узелков в области локтевых суставов с переходом на медиальную поверхность плеча и предплечья симметрично, больше слева, на тыльной поверхности стоп. Отмечалась общая вялость. Госпитализирована по месту жительства, лабораторно: лейкоцитоз, воспалительная активность (СОЭ 44 мм/ч, СРБ 120 мг/л), АНФ отрицателен, УЗ-картина артрита левого лучезапястного и левого коленного сустава. Получала пульс-терапию метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом в дозе 1 мг/кг с положительным клиническим и лабораторным

эффектом. При снижении доз кортикостероидов отмечено появление ливедо на медиальной поверхности локтевых суставов, плотных синюшных узелков на медиальной поверхности стопы, болезненных при пальпации. Отмечались боли в животе. Госпитализирована в клинику СПбГПМУ, где установлен диагноз «системный васкулит, узелковый периартериит», данных за органное вовлечение не получено. Инициирована терапия этанарцептом, продолжен преднизолон. В первые недели получен положительный ответ в виде купирования боли, исчезновения хромоты, нормализации воспалительных маркеров, купирования сыпи. При снижении доз кортикостероидов вновь появление боли в ногах, узелковых элементов на нижних конечностях, припухлости в области голеностопных суставов, воспалительной активности. Госпитализирована повторно. Обращала внимание особенность походка, без переката стопы, установка стопы на наружный край, прихрамывание. По МРТ стоп выявлен воспалительный процесс мягких тканей по подошвенной и тыльной стороне, предположительно воспалительные изменения мышц. Выполнена биопсия мышц: васкулит мелких сосудов с явлениями миозита (рисунок 8). Пациент по-прежнему продолжает трактоваться как узелковый периартериит, генетическое исследование на дефицит аденозиндезаминазы-2 не выявило патогенных вариантов в гене *CECR1*. Принято решение об инициации терапии тоцилизумбом. На этом фоне получен положительный ответ, удалось отменить кортикостероиды. Исследование ИФН-I индекса показало его повышение в 10 раз от установленной нормы. Проведено генетическое исследование, которое выявило ранее неописанный вариант гена *IRF-7* (с.А584Т (р.Н195L) rs139709725MAF = 0.000197) в гомозиготном состоянии с неизвестным значением.

В 2019 году турецкими коллегами (Х.Сонмаз, К.Сарааслан) разработаны предварительные клинические классификационные критерии, основанные на анализе и сравнении клинико-лабораторных проявлениях 12 пациентов с моногенными и недифференцированными интерферопатиями, 6 пациентов



с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, 4 пациентов с СКВ, 4 пациентов с ЮДМ, 5 пациентов с дефицитом аденозиндезаминазы-2 и 8 детей из контрольной группы. Выделено 8 синдромов, при наличии у пациента как минимум 3х из них рекомендовано определение ИФН-I индекса. При высоких значениях ИФН-I индекса рекомендовано проведение генетического тестирования [39].

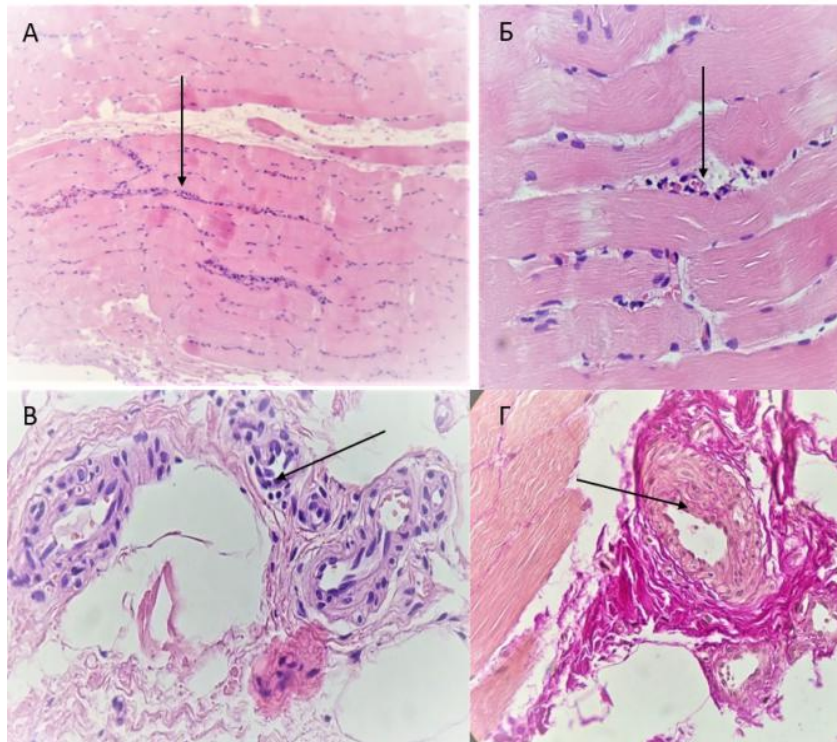


Рисунок 8 — Лимфоцитарная инфильтрация межучточной ткани мышечных волокон с набуханием миоцитов (А-Б); артериолит и капиллярит в стенке сосудов (В); пролиферация эндотелия в артериоле (Г).

4 из 5 описанных пациентов удовлетворяли предварительным клиническим критериям (таблица 20). При этом все пациенты, которым исследовался ИФН-I индекс (100%, n=4), имели повышенные значения. Стоит отметить, все пациенты из исследуемой группы в структуре заболевания имели лихорадку, ливедоидную сыпь. Поражение головного мозга, подтвержденное инструментально, обнаружено только у одного пациента (№3), тогда как три пациента (№1, №3, №4) имели задержку психического развития. В небольшой выборке пациентов предварительные критерии показали



чувствительность 80%. У всех пациентов обнаружены мутации в генах, кодирующих звенья сигнального пути интерферонов I типа.

Таблица 20 — Соответствие пациентов с интерферонопатиями I типа предварительным классификационным клиническим критериям

Клинические проявления	П (1)	П (2)	П (3)	П (4)	П (5)
1. Кожные проявления: узловатая эритема, перниоподобная сыпь, зависимость от холода, фиолетовый оттенок высыпаний (бляшки)	+	+	+	+	+
2. Васкулопатия (сыпь по типу «ознобыша», микроангиопатическая васкулопатия, дистальные инфаркты/гангрена/язвы)	+				
3. Липодистрофия	+	+			
4. Суставной синдром: контрактуры, неэрозивный артрит	+		+	+	+
5. Миозит (очаговый)			+		+
6. Поражение ЦНС: кальцификация базальных ганглиев, лейкоэнцефалопатия, поражение белого вещества головного мозга, лимфоцитоз ЦСЖ			+		

Продолжение Таблицы 20

Клинические проявления	П (1)	П (2)	П (3)	П (4)	П (5)
7. Поражение легких: интерстициальное заболевание легких, легочный фиброз, легочная гипертензия					
8. Лейкопения, лимфопения в моменты обострения.				+	
● ИФН-I индекс	-	↑	↑	↑	↑
● Патогенный вариант	+	+	+**	+	+

Аббревиатуры: П- пациент, в скобках указан номер пациента. \*миозит распространенный.

\*\* вариант с неизвестной патогенностью.

В данном разделе представлены клинические случаи интерферонопатии I типа. У пациентов имелись клинические и лабораторные признаки, характерные для интерферонопатии. Все пациенты имели высокий уровень ИФН-I индекс. Результаты генетического тестирования подтверждают задействованность генов, оперирующих в ИФН-I сигнальной цепочке. Продемонстрирована эффективность лечения блокаторами янус-киназ, на фоне которых отмечено клиническое улучшение и снижение воспалительное активности. Оценена чувствительность предварительных классификационных критериев на небольшой выборке пациентов.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1 Интерфероны и системная красная волчанка

Первые данные о высоком уровне ИФН в сыворотке больных СКВ были опубликованы более 40 лет назад [70]. Появление клинических симптомов СКВ и обнаружение аутоантител у онкологических пациентов, получавших лечение препаратами ИФН- $\alpha$ , закрепили предположение, что ИФН могут играть роль в патогенезе СКВ [71]. Согласно существующим данным, около 50–70% взрослых и 90% детей с СКВ имеют характерный профиль экспрессии ИФН-стимулируемых генов (ИФН сигнатура) [5].

Исследование подтвердило, что большинство детей с СКВ характеризуется гиперактивацией сигнальной системы интерферонов I типа, 77% пациентов с СКВ имели повышение ИФН-I индекса.

Большинство симптомов у пациентов с СКВ имеет связь с повышенной продукцией ИФН. Общие симптомы, как лихорадка, слабость, артралгии и миалгии, напоминающие таковые при вирусной инфекции, ассоциированы с гиперпродукцией ИФН I типа [144].

В работе представлено, что лихорадка на момент исследования ИФН-I индекса присутствовала лишь у 6 пациентов, однако все они имели повышенный уровень ИФН-I индекса, тогда как у пациентов с нормальным уровнем ИФН-I индекса лихорадка не регистрировалась. Выявлена положительная корреляция между наличием лихорадки и повышением компонента ИФН-I индекса MX1 ( $r=0,428$ ,  $p=0,011$ ).

Супрессивный эффект ИФН на костный мозг приводит к анемии, нейтропении, лимфопении и тромбоцитопении [145]. Показана корреляция

между высоким уровнем ИФН-I индекса и гематологическими критериями ACR [146].

В исследовании пациенты с повышенным уровнем ИФН-I индекса чаще имели анемию (21,7% vs 5,0%), лейкопению (18,3% vs 3,3), нейтропению (11,7% vs 0%), лимфопению (25,0% vs 6,7%) по сравнению с пациентами с нормальным ИФН-I индексом, однако достоверная ассоциация обнаружена только с количеством тромбоцитов. Пациенты с повышенным ИФН-I индексом имели более низкие значения тромбоцитов, чем пациенты с нормальным уровнем ИФН-I индекса ( $227 \times 10^9/\text{л}$  vs  $295 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,033$ ).

При этом установлена положительная взаимосвязь между уровнем ИФН-I индекса и лейкопенией ( $r=0,420$ ;  $p=0,023$ ) и лимфопенией ( $r=0,399$ ;  $p=0,032$ ). Компоненты ИФН-I индекса IFI44 и MX1 также имеют положительную взаимосвязь с лейкопенией и лимфопенией, тогда как корреляции других компонентов ИФН-I индексов с гематологическими проявлениями не обнаружено.

В представленной работе проанализированы ассоциации между наличием определенных клинико-лабораторных проявлений СКВ и уровнем ИФН-I индекса и его компонентов. У пациентов с лейкопенией средний уровень ИФН-I индекса выше, чем у пациентов с нормальным количеством лейкоцитов (15,1 УЕ vs 5,1 УЕ,  $p=0,079$ ). Обнаружены достоверные ассоциации между лейкопенией и уровнем компонентов ИФН-I индекса. Лейкопения чаще регистрировалась у пациентов с более высокими значениями IFI44 (27,9 vs 7,1,  $p=0,033$ ), IFI44L (47,5 vs 13,3,  $p=0,013$ ), MX1 (11,6 vs 3,8,  $p=0,048$ ). Данные результаты свидетельствуют о том, что патогенетически развитие лейкопении, вероятно, связано с гиперэкспрессией определенных генов сигнального пути интерферонов I типа, а именно с транскриптами IFI44 и MX1.

В представленном исследовании поражение кожи отмечалось в 2 раза чаще у пациентов с высоким уровнем ИФН-I индекса по сравнению с нормальным (43,5% vs 21,4%). Выявлено, что у пациентов с поражением кожи ( $n=23$ ), достоверно выше значение компонентов ИФН-I индекса IFI44 (24,6 УЕ vs 7,1 УЕ,  $p=0,048$ ) и IFI44L (36,6 УЕ vs 10,4 УЕ,  $p=0,023$ ) по сравнению с пациентами без поражения кожи. Обнаружена положительная взаимосвязь между феноменом Рейно и ИФН-I индексом ( $r=0,470$ ;  $p=0,010$ ), IFI44 ( $r=0,651$ ;  $p=0,001$ ), между ливедоидной сыпью и ИФН-I индексом ( $r=0,601$ ;  $p=0,001$ ), MX1 ( $r=0,437$ ,  $p=0,018$ ). Примечательно, что из всех клинико-лабораторных параметров наибольшая корреляция выявлена между ливедоидной сыпью и IFI44 ( $r=0,926$ ;  $p=0,001$ ).

Показан вклад ИФН-I в поражение почек. Выявлена взаимосвязь между высоким уровнем ИФН-I индекса, наличием нефрита и его активностью [147]. В биоптате почек обнаружена высокая экспрессия ИФН-регулируемых генов [148] и кумуляция плазмацитоидных дендритных клеток в клубочках при активном нефрите [149]. В исследовании поражение почек в течение всего периода заболевания чаще регистрировалось у пациентов с повышенным ИФН-I индексом – 39,1% vs 21,4%.

Предыдущие одномоментные исследования пациентов с СКВ показали достоверную положительную корреляцию между уровнем ИФН-I индекса в периферической крови и такими клиническими проявлениями, как активность нефрита и индексы активности СКВ [146, 150]. Однако последующие исследования поставили под сомнение использование ИФН-I индекса в качестве маркера активности заболевания, поскольку этот показатель с течением времени оставался стабильным у большинства пациентов, несмотря на изменение активности заболевания [151].

В исследовании активность СКВ по шкале SLEDAI в среднем была выше у пациентов с высоким ИФН-I индексом по сравнению с пациентами с

нормальным ИФН-I индексом, однако различия не носили достоверного уровня значимости.

Обнаружена достоверная ассоциация гипокомплементемии с повышенными значениями ИФН-I индекса (10,2 УЕ vs 3,6 УЕ,  $p=0,025$ ) и его компонентами, такими как IFIT3 (8,7 УЕ vs 3,5 УЕ,  $p=0,019$ ), LY6E (6,5 УЕ vs 1,3 УЕ,  $p=0,034$ ), MX1 (7,1 УЕ vs 2,1 УЕ,  $p=0,029$ ) по сравнению с пациентами с нормокомплементемией.

Выявленные находки позволяют предположить важную роль гиперэкспрессии интерферон-регулируемых генов в развитие лейкопении и гипокомплементемии.

#### **4.2 Генетические аспекты системной красной волчанки**

В патогенез СКВ вовлечены следующие патогенетические механизмы: сигнальная система интерферонов и толл-подобных рецепторов (TLR), система NF-κB, клеточное и гуморальное звено иммунной системы, передача сигналов и взаимодействие Т- и В-клеток, клиренс аутоантигенов и иммунных комплексов, репарация ДНК [152]. Разнообразие патогенетических путей объясняет клиническую и генетическую гетерогенность СКВ.

Дети с СКВ имеют более тяжелое течение заболевания с вовлечением внутренних органов по сравнению с взрослыми пациентами, что, возможно, объясняется большей долей молекулярных нарушений в патогенезе СКВ у детей [77].

Среди всех пациентов с СКВ ( $n=80$ ), которым выполнено исследование ИФН-I индекса и/или клиническое/полноэкзомное секвенирование генома, семейный анамнез был отягощен у 17,5 % больных. Редкие генетические

варианты, которые потенциально могут способствовать развитию СКВ, обнаружены у 11/14 пациентов с отягощенным семейным анамнезом.

В исследовании описан случай монозиготных братьев-близнецов, которые развили СКВ с разницей в 1 месяц (Таблица 15. Пациенты №1, №2) [153]. Пациент №1 в возрасте 11 лет дебютировал с проявлений геморрагического васкулита. В дальнейшем у него развился критический стеноз левой бедренной артерии. Иммунологически у обоих пациентов обнаружены идентичные иммунологические нарушения (высокий уровень АНФ, высокие значения антител к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные антитела, гипокомплементемия, положительная прямая реакция Кумбса). Пациент №2 через 3-4 недели от дебюта СКВ у брата-близнеца развил клинические проявления в виде миозита и фасциита. Оба близнеца имели повышенный уровень ИФН-I индекса.

Секвенирование экзона выявило у обоих пациентов гетерозиготный вариант, *RNASEL* c.1880A>G (p.K627R), rs149964724, унаследованный от матери, не имеющей на момент исследования признаков ревматического заболевания.

Ген *RNASEL* кодирует рибонуклеазу, участвующую в индукции интерферонов. Хотя известно, что РНК/ДНК-модулирующие ферменты играют определенную роль в патогенезе СКВ [152], неясно, связан ли вариант *RNASEL* с фенотипом исследуемых пациентов.

Обнаруженный генетический вариант имеет частоту минорного аллеля (MAF) 0,000378 (GnomAD), ранее не описан в ClinVar. В соответствии с критериями ACMG вариант может быть классифицирован как вероятный непатогенный (BP1, BP4).

В недавнем исследовании полноэкзомное секвенирование было выполнено 52/281 детям с СКВ, которые удовлетворяли следующим критериям: ранний дебют заболевания (<5 лет), семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям, тяжелое течение заболевания. У 12 пациентов (23,1%)

обнаружены патогенные мутации в 5 генах (*SLC7A7*, *NRAS*, *TNFAIP3*, *PIK3CD* и *IDS*) [154].

Отдельно стоит выделить пациентов, которые принадлежат к якутской этнической группе. У 9 из 14 пациентов было обнаружено 12 редких генетических вариантов в различных генах. Примечательно, что 3 пациента имели идентичную патогенную мутацию в гене *PTPN22* с.1127C>T, а 2 пациента имели патогенную мутацию в гене *TREX1* с.-26-1G>A.

*PTPN22* (белок тирозинфосфатазы нерцепторного типа 22) расположен на хромосоме 1 и кодирует лимфоид-специфический белок тирозинфосфатазы (LYP), который по механизму отрицательной обратной связи регулирует активацию Т-лимфоцитов [155]. Известно, что полиморфизмы *PTPN22* ассоциированы с развитием аутоиммунных заболеваний, в т.ч. СКВ. Наиболее часто обнаруживается полиморфизм *PTPN22* R620W (rs2476601) в европеоидной популяции [156, 157], тогда как в азиатской популяции чаще встречается вариант *PTPN22* rs1217414 [158].

В недавнем исследовании иранские ученые изучали различные полиморфизмы *PTPN22* у детей с СКВ. Обнаружено, что аллель *PTPN22* rs1310182 коррелировал у детей с СКВ и может рассматриваться как генетический маркер восприимчивости к СКВ [159].

*TREX1* (также называемый ДНКазой III) является основной 3'-5' ДНК-эндонуклеазой млекопитающих, которая находится в цитозоле и действует как на одноцепочечную, так и на двухцепочечную ДНК. *TREX1* расщепляет несовпадающие и модифицированные нуклеотиды с 3'-конца ДНК и разрушает ДНК, полученную из ретровирусов и ретротранспозонов. Распознавание повышенных уровней нуклеиновых кислот цитозольным сенсором циклической GMP-AMP (сGAMP-циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат) синтазы (сGAS) индуцирует выработку интерферонов I типа через белок (STING) [160].



Компаунд-гетерозиготные и гомозиготные миссенс и нонсес-мутации *TREX1* обнаруживаются в 25% случаев у пациентов с Айкарди-Гутьерес синдромом. Гетерозиготные миссенс-мутации гена *TREX1* встречаются с частотой до 2% у пациентов с СКВ. Описаны случаи моногенной волчанки, ретинальной васкулопатии с церебральной лейкодистрофией, болезни Шегрена с различными вариантами *TREX1*. У 60% пациентов, которые имеют мутацию в гене *TREX1*, встречается как минимум один из признаков: антитела к экстрагируемым антигенам, антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарные антитела, тромбоцитопения, лейкопения, кожная сыпь, язвы в полости рта, артрит. У большинства пациентов повышена гиперэкспрессия интерферон-регулируемых генов [161].

Два пациента из якутской популяции согласно ClinVar имели патогенные варианты в *TREX1* (Таблица 15, пациенты № 27 и 28). У мальчика с дебютом СКВ в 13 лет в структуре заболевания волчаночный психический криз, поражение кожи по типу ливедоидной сыпи, афтозный стоматит, пневмонит, гематологические нарушения (тромбоцитопения, лимфопения). Получал терапию преднизолоном, циклофосфаном, ритуксимабом, микофенолата мофетиллом, нейролептиками. В настоящее время находится в неактивной фазе болезни. Вторая пациентка – девочка. Дебют болезни в 13 лет с кожного поражения в виде «бабочки» на лице, в дальнейшем появление стоматитов, развитие полиартрита и гематологических нарушений (анемия, лейкопения). На фоне лечения преднизолоном и микофенолата мофетиллом достигнута неактивная фаза болезни.

Таким образом, варианты генов *TREX1* и *PTPN22* можно рассматривать, как специфичные для якутской популяции. Однако требуются дальнейшие исследования с использованием более широкой выборки пациентов.

В настоящее время описано до 100 локусов восприимчивости к полигенной, многофакторной СКВ и до 30 генов, ассоциированных с моногенной волчанкой и СКВ-подобными фенотипами. Пациенты с моногенной

волчанкой характеризуются ранним дебютом СКВ, тяжелыми и необычными клиническими проявлениями. Моногенные СКВ имеют схожие признаки с интерферонопатиями I типа; некоторые из последних могут иметь СКВ в структуре заболевания, например синдромы CANDLE, SAVI, SPENCD, Айкарди-Гутьерес [162]. На рисунке 9 представлены гены, связанные с моногенной волчанкой и СКВ-подобными синдромами. Во внутреннем круге обозначены гены, связанные с повышенным уровнем ИФН I типа, и большинство из этих заболеваний считаются первичными интерферонопатиями. По внешнему кругу изображены гены, мутации которых связаны с нарушениями иммунной регуляции, у данных пациентов могут быть как признаки иммунодефицита, так и аутоиммунитета. Как правило, больные с аутоиммунным фенотипом имеют более мягкое течение заболевания, по сравнению с пациентами с первичными интерферонопатиями [163].

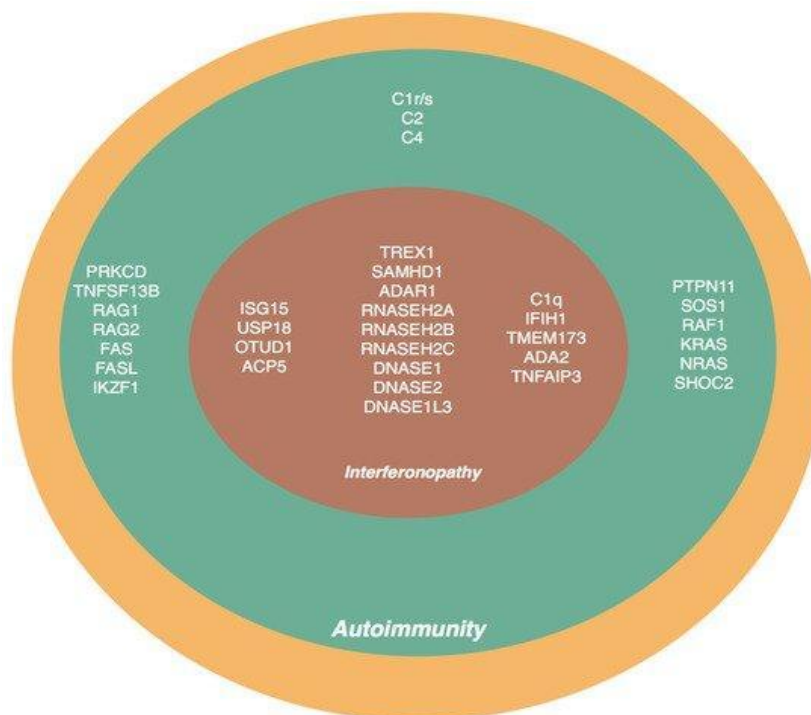


Рисунок 9 — Гены, ассоциированные с моногенной СКВ и СКВ-подобными заболеваниями [163]

В исследуемой когорте пациентов с СКВ обнаружены гетерозиготные варианты в генах, часть которых согласно критериям ACMG относятся к патогенным: *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *TREX1*, *TMEM173*. В то же время, другие варианты расцениваются как непатогенные или варианты с неизвестной значимостью: *RHASEH2B*, *CR1*, *TNFAIP3*.

В 2020 году опубликованы результаты исследования 958 шведских пациентов с СКВ и 1026 человек из контрольной группы. Проведен анализ 18332 генетических вариантов в обеих группах. На основании таргетного секвенирования ДНК у пациентов было выявлено 2 главных патогенетических звена СКВ, связанных с дифференцировкой Т-лимфоцитов и врожденной иммунной системой (система HLA и интерферонов). Определено, что повреждение органов наиболее выражено у пациентов с генетическими вариантами, связанным с сигнальными путями Т и В-клеточных рецепторов [164].

#### **4.3 Цитокины и системная красная волчанка**

В патогенезе СКВ играет роль активация основных компонентов как врожденной, так и приобретенной иммунной системы. У пациентов с СКВ отмечено повышение уровня целого ряда цитокинов. Секретируемые цитокины обнаруживаются в сыворотке крови, слюне, моче, а также в тканях органов-мишеней, таких как кожа, почки, синовиальная оболочка. Большинство из этих цитокинов обладают провоспалительными свойствами, но некоторые из них играют иммуномодулирующую или противовоспалительную роль. Поскольку патогенез СКВ изучен недостаточно, до сих пор неясно, являются ли высокие уровни определенных цитокинов причиной заболевания или просто феноменом нарушения иммунной регуляции, гибели клеток или нарушения выведения

нежизнеспособных остатков клеток [165]. Основные цитокины, вовлеченные в патогенез СКВ представлены на рисунке 10.

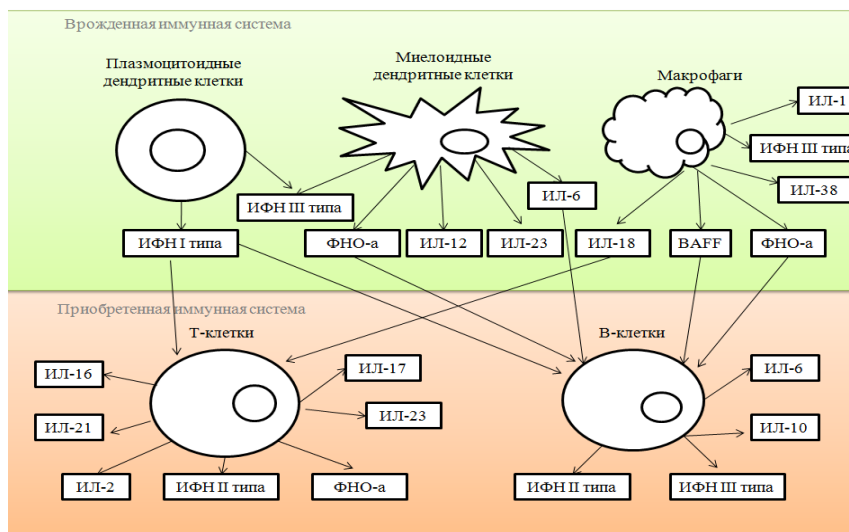


Рисунок 10 — Основные цитокины, связанные с патогенезом СКВ [190]

*Примечание: стрелками указаны клетки-продуценты или клетки-мишени.*

Роль ФНО-α в патогенезе СКВ до конца не изучена. Некоторые исследования демонстрируют высокие уровни ФНО-α в сыворотке крови и почечных биоптатах пациентов с СКВ [166]. Оставляет вопросы механизмы возникновения анти-ДНК антител и развитие СКВ при лечении пациентов блокаторами ФНО- α [167,168]. Несмотря на это, сообщается об успешном лечении пациентов с СКВ инфликсимабом [169]. В проведенном исследовании уровни ФНО-α значимо не отличались между пациентами с СКВ и группой контроля, а также между пациентами с повышенным и нормальным уровнем ИФН-I индекса. Обнаружена корреляционная связь с ИФН-I индексом и его компонентами, поражением легких и ливедоидной сыпью.

Суперсемейство интерлейкина-1 (ИЛ-1) состоит из ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-33 и ИЛ-38. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) и его физиологический ингибитор антагонист рецептора ИЛ-1 (IL-1RA) продуцируются моноцитами и

макрофагами на ранних стадиях иммунного ответа. Высокие уровни сывороточного ИЛ-1 ассоциированы с активной стадией СКВ и коррелируют с уровнем СРБ, тогда как уровни IL-1RA ниже у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой здоровых людей [170,171].

Данные исследования, проведенного у детей с СКВ в 2017 году, демонстрируют обратную связь, мононуклеарные клетки пациентов имели достоверно более высокий уровень IL-1RA по сравнению со здоровыми детьми [172].

В данном исследовании пациенты с СКВ также достоверно выше имели уровни IL-1RA, чем контрольная группа. При этом IL-1RA был выше у пациентов с высоким ИФН-I индексом.

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, но обладает и провоспалительными свойствами, которые могут быть опосредованы ИФН I типа [173]. Вариации в гене ИЛ-10 связаны с риском развития СКВ [174]. Показано повышение уровней ИЛ-10 в плазме пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой. В настоящее время проходят клинические испытания моноклональных антител к ИЛ-10 [175].

В исследовании уровни ИЛ-10 были достоверно выше у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой. Однако уровни ИЛ-10 не отличались у пациентов с высоким и нормальным ИФН-I индексом. Продемонстрирована положительная корреляционная связь с компонентами ИФН-I индекса: IFI44L, MX1.

ИЛ-12 является связующим цитокином между врожденной и приобретенной иммунной системами. Он состоит из димеров p40 и p70 и в основном продуцируется дендритными клетками. ИЛ-12 способствует дифференцировке ИФН- $\gamma$ -секретирующих Т-клеток и NK-клеток. У пациентов с СКВ повышены уровни циркулирующей субъединицы IL-12p40,

которые положительно коррелируют с активностью заболевания и негативно коррелируют с уровнями C3 комплемента [165,175].

В исследовании концентрации ИЛ-12 p40 были выше у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой, однако значимой ассоциации не наблюдалось. При этом пациенты с высоким ИФН-I индексом имели достоверно более высокие значения ИЛ-12 p40. Обнаружены достоверные положительные корреляции между уровнем ИЛ-12 p40 и компонентами комплемента IFI44L, LY6E, MX1.

ИЛ-8 является хемокином с мощной хемоаттрактантной активностью, и наряду с хемокинами IP-10 (ИФН- $\gamma$ -индуцированный белок 10), моноцитарным хемотаксическим белком 1 (MCP-1) и фракталкином [176].

Уровень IP-10 был достоверно выше у пациентов с СКВ, чем в контрольной группе. При этом обнаружена положительная корреляция IP-10 и активности СКВ по шкале ECLAM в дебюте заболевания.

ИФН- $\gamma$  является цитокином из группы ИФН II типа. На ранних стадиях иммунного ответа ИФН - $\gamma$  вырабатывается НК-клетками, при активации приобретенной иммунной системы основным продуцентом является Т-хэлперы 1 типа [177]. Показано, что уровни ИФН-  $\gamma$  повышаются параллельно с появлением антинуклеарных антител, за определенный промежуток времени до активации ИФН-I типа и появления клинических признаков СКВ [178]. ИФН- $\gamma$  коррелирует с активностью ИФН I типа, активностью заболевания, гипокомплементемией и антителами кRo60/SSA [165].

В исследуемой когорте пациентов обнаружена отрицательная достоверная корреляция между уровнем ИФН- $\gamma$  и гипокомплементемией.

TGF- $\beta$  является плеiotропным и многофункциональным цитокином. Он относится к цитокинам из группы Т-хэлперов 2 типа несмотря на то, что вырабатывается многими клетками. TGF- $\beta$  играет важную роль в

дифференцировке и ингибирующей активности Т-регуляторных лимфоцитов [179]. Известно, что при СКВ снижается выработка TGF- $\beta$ , что свидетельствует о нарушении регуляции активации Т-клеток [180].

Особая роль в патогенезе СКВ отводится факторам роста и хемоаттрактантам. Показана их роль в поражении почек, взаимосвязи с активностью заболевания.

EGF (эпидермальный фактор роста) – это фактор роста, который стимулирует рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. Гистологические результаты нефробиопсии при СКВ были ассоциированы со степенью снижения EGF в моче. Показано, что EGF в моче снижается на самых ранних стадиях волчаночного нефрита, таким образом, может рассматриваться как биомаркер почечного поражения [181].

GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) относится к группе гемопоэтинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток миелоидного ряда. Препараты GM-CSF используются в лечении нейтропении, в т.ч. при СКВ. Однако описан случай возникновения СКВ на фоне терапии GM-CSF [182].

В исследуемой группе пациентов обнаружено, что уровень EGF у пациентов с СКВ достоверно ниже, чем в контрольной группе. Тогда как уровень GM-CSF оказался выше у пациентов с СКВ и повышенным ИФН-I индексом, по сравнению с нормальным ИФН-I индексом. Обнаружены корреляционные связи между GM-CSF и ИФН-I индексом и его компонентами, между FLT3L и ИФН-I индексом, IFIT3, LY6E, MX1.

#### **4.4 Интерфероны и ювенильный дерматомиозит**

Роль интерферонов в развитии дерматомиозита изучалась в течение последних 10-15 лет. Большинство исследований демонстрировали

гиперактивацию сигнального пути ИФН I типа в крови, мышечных и кожных биоптатах пациентов с дерматомиозитом [6].

В проведенном исследовании доказано, что ИФН-I индекс коррелирует с активностью кожного поражения у пациентов с ЮДМ и может быть использован в качестве биомаркера кожного поражения. В исследуемой группе пациентов снижение активности заболевания сопровождалось снижением показателей ИФН-I индекса. Также обнаружена достоверная положительная корреляция между высокими значениями ИФН-I индекса и артритом.

Проведено полногеномное исследование на большой выборке пациентов с дерматомиозитом, где анализировались однонуклеотидные полиморфизмы. Выявлено, что полиморфизмы генов *PLCL1*, *BLK*, *CCL21* ассоциированы с развитием дерматомиозита [183]. Дальнейшие исследования обнаружили 22 ранее неописанных и не связанных с HLA варианты, ассоциированные с идиопатическими воспалительными миопатиями [184].

В представленном исследовании полноэкзомное секвенирование генома проведено 5 пациентам, у 3 из которых обнаружены генетические варианты, ассоциированные с сигнальной системой ИФН-I типа (*DNASE1L3* (n=2), *IRF-6* (n=1)). Функциональная значимость данных мутации неизвестна.

Опубликовано несколько работ, посвященных лечению дерматомиозита блокаторами янус-киназ.

Ю.Динг и коллеги сообщили о применении ингибиторов янус-киназ у 25 пациентов с рефрактерным течением ЮДМ. 18 пациентов получали руксолитиниб, 7 пациентов - тофацитиниб. У 67% больных отмечалось полное исчезновение сыпи, у 28% больных удалось отменить кортикостероиды и 7/10 пациентов достигли улучшения мышечной силы [185].



В исследовании 3 пациента получали терапию тофацитинибом из-за рецидивирующего кожного синдрома и отсутствия эффекта от стандартных схем терапии. Только у одного пациента достигнуто полное исчезновение кожной сыпи, у остальных двоих пациентов первоначально получена положительная динамика по кожному синдрому, однако в дальнейшем отмечено рецидивирование сыпи. Стоит отметить, что у пациента с полным ответом на терапию отмечалось снижение и нормализация ИФН-I индекса в динамике, тогда как у двух пациентов с рецидивированием сыпи ИФН-I снизился, но не достиг нормальных значений. Таким образом, ИФН-I индекс возможно рассматривать как один из биомаркеров эффективности блокаторов янус-киназ.

#### 4.5 Интерферонопатии I типа

Интерферонопатии I типа принято считать подгруппой аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся активацией сигнального пути интерферонов I типа. На сегодняшний день существует более 20 моногенных интерферонопатий I типа [186]. В исследовании представлено 5 пациентов с различными интерферонопатиями I типа, которым проводилась оценка ИФН-I индекса и у которых обнаружены мутации в генах, кодирующих звенья интерферонового пути.

Пациент №1, который трактуется как синдром CANDLE, имеет ранее неописанный вариант гена *PSMD5*. Известно, что синдром CANDLE относится к интерферонопатиям I типа с нарушением протеасом-ассоциированной системы. На сегодняшний день у пациентов с синдромом CANDLE описаны мутации *PSMB8* (встречается наиболее часто), *PSMB4*, *PSMA3/PSMB8*, *PSMB9/PSMB4*, *PSMB8/PSMB4*, *PSMG2*, кодирующие различные субъединицы убиквитин-протеасомной системы [31,38,65,67].

Пациенты с синдромом CANDLE хорошо отвечают на терапию блокаторами янус-киназ. В исследовании барицитиниба у пациентов с синдромом CANDLE (n=10) ремиссия была достигнута у половины пациентов [131].

В исследовании 4/5 пациентов получали терапию блокаторами янус-киназ. У пациента №1 с синдромом CANDLE терапия тофацитинибом в сочетании с минимальными дозами кортикостероидов позволили достичь существенного контроля над заболеванием.

У пациента №2 с фенотипом синдрома CANDLE и вариантом *RNASEH2B* с неизвестной значимостью (VUS) применялась комбинированная терапия тофацитиниба и канакинумаба, на этом фоне удалось также добиться существенного улучшения в течении заболевания, минимизировать терапию кортикостероидами.

Пациенту №3 с синдромом Айкарди-Гутьерес инициирована терапия тофацитинибом и преднизолоном с полным купированием кожных симптомов и снижением воспалительной активности. Однако неясно, сыграло ли роль использование тофацитиниба или этот эффект можно было достичь монотерапией преднизолоном. Необходима дальнейшая оценка эффективности терапии, оценка течения заболевания на фоне постепенной отмены кортикостероидов. Нерешенной остается проблема поражения ЦНС у детей с синдромом Айкарди-Гутьерес, изменения вещества головного мозга, которые развиваются в раннем детском возрасте, как правило, необратимы.

Симптомокомплекс пациентов №4 и №5 не позволяет их отнести к определенной нозологии моногенных интерферонопатии I типа. В настоящее время данные пациенты трактуются как недифференцированные интерферонопатии, т.к. оба имеют патогенные мутации в генах, кодирующие звенья сигнального пути IFN-I типа.

Пациент №4 имеет ранее неописанный вариант *IFIH1* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Ген *IFIH1* кодирует белок MDA-5 (белок,

ассоциированный с дифференцировкой меланомы), который ответственен за распознавание двухцепочечных РНК в цитозоле. Связывание с нуклеиновыми кислотами приводит к активации сигнального пути ИФН-I типа. Варианты гена *IFIH1* с усилением функции (gain-of-function) приводят к неадекватному восприятию как собственных, так и вирусных нуклеиновых кислот и способствуют гиперактивации ИФН-I типа [187]. Описанный в исследовании пациент изначально трактовался как пациент с аутоиммунным гепатитом. В динамике отмечено появление узловой эритемы, периодической лихорадки с повышением воспалительных маркеров, лейкопении. В настоящее время получает комбинированную терапию тофацитинибом и преднизолоном, на этом фоне достигнута частичная ремиссия, при снижении доз кортикостероидов менее 0,2 мг/кг отмечается появление лихорадки. До подключения к терапии тофацитиниба, терапия преднизолоном и противоревматическими препаратами была неэффективной.

Пациент №5 имеет ранее неописанный вариант *IRF-7* в гомозиготном состоянии. Ген *IRF-7* относится к семейству регуляторов интерферонов-I типа. Он активируется рецепторами (TLR3/7/9 и RIG) в ответ на воздействие нуклеиновых кислот и запускает сигнальный путь интерферона I типа [188]. Полногеномный поиск ассоциации выявил функциональные полиморфизмы гена *IRF-7* (rs4963128, rs1131665), которые ассоциированы с развитием СКВ [189, 190]. Пациент №5 имеет наиболее «мягкий» фенотип по сравнению с ранее описанными мутациями из исследуемой группы, единственный из пациентов из группы интерферопатии, кто не получал терапию ингибиторами янус-киназ. Учитывая рецидивирующую лихорадку, сыпь, артрит и миозит пациенту успешно инициирована терапия тоцилизумабом. Решение о выборе препарата принималось до получения результатов ИФН-I индекса и генетического тестирования.

Проведена оценка чувствительности предварительных классификационных критериев интерферопатии I типа. 4 из 5 пациентов удовлетворяли данным

критериям. При этом все пациенты имели рецидивирующую лихорадку и ливедоидную сыпь. Перспективным видится включение данных симптомов в классификационные критерии. Учитывая, что данные критерии были разработаны на основании небольшого количества пациентов, требуется пересмотр данных критериев с участием центров, изучающих проблему интерферонопатии, и с использованием клинических, лабораторных и генетических данных всех пациентов с интерферонопатиями известных на сегодняшний день.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние два десятилетия в детской ревматологии ознаменовались пересмотром концептуальных позиций: классификационные критерии и названия заболеваний, подход к изучению патогенетических механизмов, терапевтические алгоритмы.

Одним из основных открытий в области изучения СКВ и ЮДМ является выяснение роли сигнального пути, индуцируемого ИФН I типа, в их патогенезе. Учитывая низкую популяционную частоту системных заболеваний, возникают трудности в интерпретации результатов исследований, создании доказательной базы исследования.

Целью исследования явилось изучение сигнального пути ИФН I типа у детей с ревматическими заболеваниями, оценка их роли и взаимосвязи с клинико-лабораторными проявлениями. Основными нозологиями для изучения были выбраны СКВ, ЮДМ, интерферонопатии I типа.

Для достижения данной цели использовались современные методы молекулярно-генетических исследований: ИФН-I индекс, клиническое секвенирование экзона и полноэкзомное секвенирование, профиль широкого спектра цитокинов.

Установлено, что большинство детей с СКВ имеют гиперактивацию сигнальной системы ИФН I типа. При этом взаимосвязи между ИФН-I индексом и шкалами активности СКВ не обнаружено. Это может быть объяснено исследованием недостаточного числа интерферон-стимулируемых генов для оценки ИФН-I индекса, гетерогенностью патогенетических механизмов развития заболевания и группы исследования, отсутствием специфических шкал для оценки активности СКВ у детей.

Показана роль гиперэкспрессии ИФН-стимулируемых генов в развитии лейкопении (IFI44, IFI44L) и гипокомплементемии (IFIT3, LY6E, MX1). Возможно, имеет смысл выделять этих пациентов в отдельную подгруппу.

Требуется дальнейшее изучение течения заболевания у данных пациентов, оценка эффективности терапии. Обнаружено, что ИФН-I индекс у пациентов с СКВ коррелирует с гематологическими и кожными проявлениями. Таким образом, ИФН-I индекс может рассматриваться в качестве биомаркера специфических проявлениях СКВ.

Исследование ИФН-I индекса в динамике у пациентов с СКВ не выявило значительных изменений и корреляции с активностью заболевания. По всей видимости, однократная оценка ИФН-I индекса в дебюте заболевания более актуальна.

Исследование цитокинов у 29 пациентов с СКВ выявило множество корреляции с клинико-лабораторными проявлениями.

Установлено, что пациенты с высоким уровнем ИФН-I индекса имеют достоверно более высокие уровни ИФН- $\alpha$  и ИЛ-12-p40 по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ИФН-I индекса. Во-первых, это подтверждает валидность ИФН-I индекса как маркера активности сигнальной системы ИФН-I типа, во-вторых, свидетельствует о том, что у пациентов также имеется активация сигнальной системы ИФН-II типа. Оценка ИФН-I индекса в совокупности с профилем цитокинов является перспективным методом для выбора таргетной терапии.

Впервые в Российской Федерации проведен поиск генетических вариантов у более чем 50 детей с СКВ. Более половины из них имеют редкие генетические варианты, ассоциированные с СКВ, что свидетельствует о значительном вкладе генетических факторов в развитие заболевания. В небольшой выборке коренных жителей Республики Саха (Якутия) выявлены идентичные патогенные варианты в генах *TREX1* и *PTPN22*. Данные гены можно рассматривать в качестве специфических для якутской популяции. Требуется дальнейшее изучение на большой выборке пациентов.

Доказано, что ИФН-I индекс коррелирует с кожным поражением у пациентов с ЮДМ. ИФН-I индекс может использоваться в качестве биомаркера активности в динамике заболевания у пациентов с ЮДМ, в отличие от пациентов с СКВ. Продемонстрирован опыт лечения пациентов с ЮДМ ингибитором янус-киназ. Показано, что ИФН-I индекс – потенциальный биомаркер ответа на терапию ингибиторами янус-киназ.

В исследование включено 5 пациентов с интерферонопатиями I типа. Продемонстрирована хорошая чувствительность клинических классификационных критериев интерферонопатии I типа. Все пациенты имели высокий уровень ИФН-I индекса. Таким образом, рекомендуется оценка ИФН-I индекса при подозрении на интерферонопатии I типа. Впервые описано 2 пациента с недифференцированными интерферонопатиями, которые имеют ранее неописанные мутации в гене *IFIH1* и *IRF7* соответственно.

На основании результатов исследования разработан алгоритм диагностики с использованием ИФН-I индекса (рисунок 11). У пациентов с подозрением на интерферонопатию должны быть использованы предварительные классификационные критерии интерферонопатии I типа с оценкой дополнительных симптомов: рецидивирующая лихорадка, ливедоидная сыпь. При наличии 3х и более критериев показано определение ИФН-I индекса. При его высоких значениях (более чем в 5 раз от установленной нормы), показано проведение клинического или полноэкзомного секвенирования. При наличии генетических вариантов, затрагивающих звенья интерферонового пути возможно применение блокаторов янус-киназ. При инициации терапии янус-киназами ИФН-I индекс может быть использован в качестве биомаркера эффективности лечения.

Пациентам с СКВ показано определение ИФН-I индекса в дебюте или при обострении заболевания. Наличие гиперэкспрессии отдельных транскриптов (IFI44, MX1) будет свидетельствовать о наличии или возможном поражении

системы крови (а именно, лейкопении). Повторная оценка ИФН-I индекса для определения активности СКВ не показана. При наличии 1 и более критериев (высокая степень активности заболевания, повышение ИФН-I индекса в 10 раз и более, дебют заболевания до 7 лет, отягощенный семейный анамнез по СКВ, признаки иммунодефицитного состояния, необычные клинические проявления) показано генетическое исследование. Пациентам, принадлежащим к якутской этнической группе, показан анализ генов RPTN22 с.1127C>T и TREX1 с.-26-1G>A.

Пациентам с ЮДМ показано исследование ИФН-I индекса в качестве биомаркера активности как в дебюте заболевания, так и в динамике. При сочетании хронического кожного поражения и высокого уровня ИФН-I индекса возможно использование блокаторов янус-киназ.

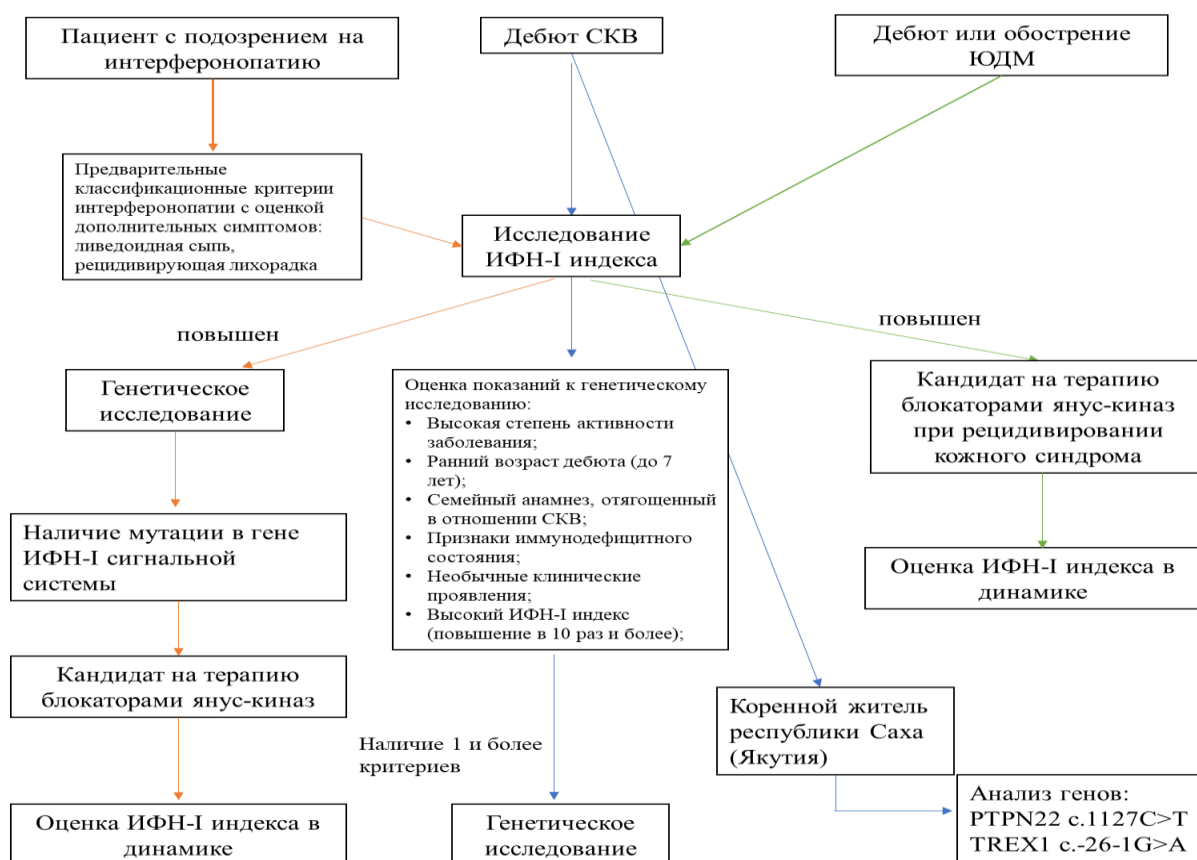


Рисунок 11 – Алгоритм диагностики ревматических заболеваний у детей на основании исследования ИФН-I индекса



## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит и интерференопатии характеризуются гиперактивацией сигнальной системы интерферонов I типа. Выявлено, что гиперэкспрессия отдельных интерферон-регулируемых генов вносит вклад в развитие определенных клинико-лабораторных проявлений у пациентов с СКВ. ИФН-I индекс у пациентов с СКВ коррелирует с лейкопенией, лимфопенией, тромбоцитопенией, кожными проявлениями (феномен Рейно и ливедоидная сыпь). Лейкопения и поражение кожи у пациентов с СКВ ассоциирована с гиперактивацией интерферон-регулируемых генов *IFI44*, *IFI44L*, тогда как гипокомплементемия с гиперактивацией *IFIT3*, *LY6E*, *MX1*. Доказано, что ИФН-I индекс коррелирует с активностью кожного поражения у пациентов с ЮДМ. Установлена взаимосвязь между клиническими проявлениями, типичными для интерференопатии и активностью ИФН-I индекса.
2. При исследовании ИФН-I индекса в динамике у пациентов с ревматическими заболеваниями обнаружено, что ИФН-I индекс не показывает отчетливой взаимосвязи с известными шкалами активности СКВ. Установлено, что ИФН-I индекс более точно отражает активность ЮДМ как при стартовом исследовании, так и в динамике заболевания. ИФН-I индекс может использоваться как биомаркер ответа на терапию ингибиторами янус-киназ у пациентов с ЮДМ.
3. Показано, что цитокиновый профиль пациентов с СКВ характеризуется повышением молекул IL-10, IP-10 и IL1RA. У пациентов с СКВ с высоким уровнем ИФН-I индекса достоверно выше уровни таких цитокинов, как ИФН-α и ИЛ-12-p40 по сравнению с пациентами с СКВ с нормальным уровнем ИФН-I индекса, что свидетельствует об активации как ИФН-I, так ИФН-II сигнальных систем у данных пациентов. Установлены взаимосвязи между уровнями цитокинов и ИФН-I

индексом, его компонентами, а также клинико-лабораторными проявлениями у пациентов с СКВ.

4. Установлено, что более половины детей с СКВ имеют редкие генетические варианты, которые могут быть ассоциированы с развитием СКВ. Наиболее часто эти варианты затрагивали гены, участвующие в распознавании нуклеиновых кислот и передаче сигнала в интерферон-регуляторной системе (58%), кодирующие звенья системы комплемента (14%). Подавляющее большинство пациентов с СКВ (90%) и подтвержденными мутациями имеют повышенный ИФН-I индекс. Выявлено, что варианты генов *TREX1* и *PTPN22* чаще встречались исключительно у коренного населения Республики Саха (Якутия) с СКВ и могут рассматриваться как специфичные для якутской популяции пациентов с СКВ.
5. Пациенты с интерферонопатиями характеризовались гиперактивацией сигнальной системы интерферонов I типа. Обнаружены ранее не описанные вероятно патогенные варианты *IFIH1* и *IRF7* у пациентов с недифференцированными интерферонопатиями, варианты *PSMD5* и *RNASEH2B* у пациентов с CANDLE-подобным фенотипом. Описан случай синдрома Айкарди-Гутьерес с ранее неописанным вариантом *SAMHD1*.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с СКВ и ЮДМ в дебюте заболевания или при обострении рекомендовано определение уровня ИФН-I индекса. Пациенты с высоким уровнем ИФН-I индекса требуют тщательного клинико-лабораторного наблюдения в связи с высоким риском хронизации или рецидивирующего течения заболевания, более высокой активности и менее благоприятного исхода болезни. Пациенты с ЮДМ с высоким уровнем ИФН-I индекса имеют риск рецидивирования кожного поражения и являются кандидатами для применения блокаторов янус-киназ.
2. Пациентам с такими факторами, как отягощенный семейный анамнез по СКВ и системным ревматическим заболеваниям, ранний дебют заболевания, необычные клинические проявления, тяжелое течение заболевания, высокий уровень ИФН-I индекса, рекомендовано проведение клинического секвенирования экзона или полноэкзомного секвенирования.
3. При сочетании таких признаков, как ранний дебют заболевания, рецидивирующая лихорадка, сыпь по типу узловатой эритемы, феномен Рейно, васкулопатия, миопатия и артропатия, поражение ЦНС, легких, липодистрофия, а также отсутствии выраженных нарушений аутоиммунитета рекомендовано использование предварительных классификационных клинических критериев интерферонопатии I типа и определение уровня ИФН-I индекса. При высоком уровне ИФН-I индекса и подозрении на интерферонопатию I типа рекомендовано выполнение клинического секвенирования экзона или полноэкзомного секвенирования генома.
4. Ингибиторы янус-киназ могут рассматриваться в качестве терапии для пациентов с интерферонопатиями I типа при высоком уровне ИФН-I индекса и/или наличии мутации в генах, кодирующих звенья

сигнального пути ИФН I типа. Рекомендовано использование ИФН-I индекса для оценки эффективности терапии ингибиторами янус-киназ в совокупности с клинико-лабораторными параметрами активности, цитокиновым и хемокиновым профилем.

5. Необходимо учитывать такие факторы как повышенный ИФН-I индекс и наличие вариантов гена, ответственных за развитие СКВ, в программах терапии системной красной волчанки с расширенными показаниями для генно-инженерной анти-B-клеточной терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АНФ	Антинуклеарный фактор
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ГКС	Глюкокортикостероиды
ИГХ	Иммуногистохимия
ИЛ	Интерлейкин
ИФН	Интерферон
ИФН-I индекс	Интерферон-I индекс
КТ	Компьютерная томография
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
СКВ	Системная красная волчанка
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
УЕ	Условные единицы
ФНО	Фактор некроза опухоли
ЦНС	Центральная нервная система
ЦСЖ	Цереброспинальная жидкость
ЮДМ	Ювенильный дерматомиозит
ACR	Американская коллегия ревматологов
AGS	Айкарди-Гутьерес синдром
ALPS	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
BAFF	Фактор активации В-клеток
Bcl-2	В-клеточная лимфома 2
BDCA2	Антиген 2 дендритных клеток крови
BILAG-2004	Группа по оценке волчанки Британских островов

BLyS	Стимулятор В-лимфоцитов
CANDLE	Хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры
CAT	Шкала поражения кожи
CMAS	Шкала для оценки детского миозита
COPA	Субъединицаα коатомер-ассоциированного белка
DBRs	ДНК-связывающие рецепторы
ECLAM	Шкала активности волчанки европейского консенсуса
EULAR	Европейская антиревматическая лига
IFNARII	Рецептор интерферонов $\alpha$ / $\beta$
IgG	Иммуноглобулин G
IL12-p40	Интерлейкин 12
IRAK-1	интерлейкин 1-рецептор-ассоциированная киназа
JAK	Янус-киназа
JMP-синдром	Синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и панникулит-ассоциированной липодистрофии
MAF	Частота минорного аллеля
MAVS	Митохондриальный противовирусный сигнальный белок
MDA5	Белок 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы
MHC I	Главный комплекс гистосовместимости I класса
MHC II	Главный комплекс гистосовместимости II класса
Nk	Натуральные киллеры
NLRP3	NOD-подобный рецептор
NXP2	Белок 2 ядерного матрикса
nTregs	Естественные регуляторные Т-клетки
PRAAS	Протеасом-ассоциированные аутовоспалительные заболевания

PTPN22	Белок тирозин фосфатазы 22
RLPs	RIG-подобные рецепторы
RNP	Рибонуклеопротеин
SAVI	STING-ассоциированная васкулопатия с дебютом в младенческом возрасте
SLEDAI	Индекс активности заболевания системной красной волчанки
SLICC	Международные сотрудничающие клиники по системной красной волчанке
SPENCD	Спондилоэнхондродисплазия с иммунной дисрегуляцией
SRI	Индекс респондеров системной красной волчанки
STING	Сtimулятор генов интерферона
TBK-1	TANK-связывающая киназа-1
Th	T-хэлперы
TIF1g	Промежуточный фактор транскрипции 1-гамма
TLR	Толл-подобный рецептор
TORCH	Токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция
TRAIL	Лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с ФНО
TRAP	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза
USP 18	Убиквитин-специфическая пептидаза 18

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of pediatric rheumatology / R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley, L. Wedderburn eds. – 7<sup>th</sup> edition. – Philadelphia: Elsevier, 2015. – 1064 p.
2. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus / D. Pineles, A. Valente, B. Warren [et al.] // *Lupus*. – 2011. – Vol. 20, N 11. – P: 1187–1192.
3. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review / A. Meyer, N. Meyer, M. Schaeffer [et al.] // *Rheumatology* 2015. – Vol. 54. – P: 50-63
4. Belot, A. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis /A. Belot, R. Cimaz // *Pediatr. Rheumatol. Online*. – 2012. – Vol. 10. – P. 21.
5. Rönnblom, L. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease /L. Rönnblom, D. Leonard // *Lupus Science & Medicine*. – 2019. – Vol. 6. – P. e000270.
6. Pinal-Fernandez, I. Dermatomyositis etiopathogenesis: a rebel soldier in the muscle /I. Pinal-Fernandez, A.L. Mammen // *Curr Opin Rheumatol*. – 2018. – Vol. 30, N 6. – P. 623–629.
7. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis / L. Ladislau, X. Suarez-Calvet, S. Toquet [et al.] // *Brain*. – 2018. – Vol. 141. – P. 1609–1621.
8. Crow, Y.J. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity /Y.J. Crow // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1238. – P. 91–98.
9. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке / Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – Т. 56, № 4. – С. 5–18.



10. Interferon score is increased in incomplete systemic lupus erythematosus and correlates with myxovirus-resistance protein A in blood and skin [Электронный ресурс] /W.M. Lambers, K. de Leeuw, B. Doornbos-van der Meer [et al.] // *ArthritisResTher.* – 2019. – Vol. 21, N 260. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2034-4>.
11. Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis /S.A. Greenberg, B.W. Higgs, C. Morehouse [et al.] // *GenesImmun.* – 2012. – Vol. 13. – P. 207–213.
12. Misra, D.P. Interferon targeted therapies in systemic lupus erythematosus /D.P. Misra, V.S. Negi // *Mediterr. J. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 28, N 1. – P: 13–19.
13. Wang, H. Overview of Interferon: Characteristics, signaling and anti-cancer effect /H. Wang, H. Hu, K. Zhang // *ArchBiotechnolBiomed.* – 2017. – Vol. 1. – P: 1–16.
14. Ivashkiv, L.B. Regulation of type I interferon responses /L.B. Ivashkiv, L.T. Donlin // *NatRevImmunol.* – 2014. – Vol. 14, N 1. – P: 36–49.
15. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview / V. Delgado-Rizo, M.A. Martínez-Guzmán, L. Iñiguez-Gutierrez [et al.] // *FrontImmunol.* – 2017. – Vol. 8. – P: 81.
16. Apoptosis derived membrane vesicles drive the cGAS-STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus / Y. Kato, J. Park, H. Takamatsu [et al.] // *AnnRheumDis.* – 2018. – Vol. 77, N 10. – P: 1507–1515.
17. Negishi, H. The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family [Электронный ресурс] /H. Negishi, T. Taniguchi, H. Yanai // *ColdSpringHarbPerspectBiol.* – 2018. – Vol. 10, N 11. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028423>.

18. MicroRNA-466l inhibits antiviral innate immune response by targeting interferon-alpha / Y. Li, X. Fan, X. He [et al.] // *CellMol.* – 2012. – Vol. 9. – P: 497–502.
19. Schoggins, J.W. Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do? / J. Schoggins // *Annual Review of Virology.* – 2019. – Vol. 6, N 1. – P. 567–584.
20. INTERFEROME v2. 0: an updated database of annotated interferon-regulated genes / I. Rusinova, S. Forster, S. Yu, [et al.] // *NucleicAcidsResearch.* – 2013. – Vol. 41. – P. D1040–D1046.
21. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease / M.P. Rodero, J. Decalf, V. Bondet [et al.] // *J Exp Med.* – 2017. – Vol. 214. – P. 1547–55.
22. Monitoring Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus With Single-Molecule Array Digital Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Quantification of Serum Interferon- $\alpha$  / A. Mathian, S. Mouries-Martin, K. Dorgham [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2019. – Vol. 71. – P. 756–65.
23. Species-independent bioassay for sensitive quantification of antiviral type i interferons [Электронный ресурс] / T. Kuri, M. Habjan, N. Penski, F. Weber // *Virol J.* – 2010. – Vol. 7. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-50>.
24. Widman, D.G. Bioassay for the measurement of type-i interferon activity / D.G. Widman // *Methods Mol Biol.* – 2013. – Vol. 1031. – P. 91–96.
25. Rees, P.A. Measuring type I interferon using reporter gene assays based on readily available cell lines / P.A. Rees, R.J. Lowy // *J Immunol Methods.* – 2018. – Vol. 461. – P. 63–72.
26. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood / L. Bennett, A.K. Palucka, E. Arce [et al.] // *J Exp Med.* 2003. – Vol. 197. – P. 711–723.
27. Psarras, A. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy / A. Psarras, P. Emery, E.M. Vital //

- Rheumatology (United Kingdom). – 2017. – Vol. 56. – P. 1662–1675.
28. Экспрессия интерферон-стимулированных генов (интерфероновый «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом: предварительные результаты /А.С. Авдеева, Е.В. Четина, М.В. Черкасова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 6. – С. 673–677.
  29. Lamot, L. Methods for type I interferon detection and their relevance for clinical utility and improved understanding of rheumatic diseases /L. Lamot, I. Niemietz, K.L. Brown // Clin Exp Rheumatol. – 2019. – Vol. 37. – P. 1077–1083.
  30. Comparison of RT-qPCR and Nanostring in the measurement of blood interferon response for the diagnosis of type I interferonopathies /R. Pescarmona, A. Belot, M. Villard [et al.] //Cytokine. – 2019. – Vol. 113. – P. 446–452.
  31. Melki, I. Type I Interferonopathies: from a Novel Concept to Targeted Therapeutics /I. Melki, M.L. Frémond // Curr Rheumatol Rep. – 2020. – Vol. 22, N 7. – P. 32.
  32. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases /A.A. de Jesus, Y. Hou, S. Brooks [et al.] // J Clin Invest. – 2020. – Vol. 130. – P. 1669–1682.
  33. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: A case-control study / G.I. Rice, G.M.A. Forte, M. Szyrkiewicz [et al.] //Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12. – P. 1159–1169.
  34. An Easy and Reliable Strategy for Making Type I Interferon Signature Analysis Comparable among Research Centers / A. Pin, L. Monasta, A. Taddio [et al.] //Diagnostics (Basel, Switzerland). – 2019. – Vol. 9. – P. 113.
  35. Impact of blood collection and processing on peripheral blood gene expression profiling in type 1 diabetes / L. Yip, R. Fuhlbrigge,

- M.A. Atkinson, C.G. Fathman // *BMC Genomics*. – 2017. – Vol. 18. – P. 1–16.
36. Gene expression differences between PAXgene and Tempus blood RNA tubes are highly reproducible between independent samples and biobanks / A.H. Skogholt, E. Ryeng, S.E. Erlandsen [et al.] // *BMC Res Notes*. – 2017. – Vol. 10. – P. 136.
  37. Lamot, L. Comparable type I interferon score determination from PAXgene and Tempus whole blood RNA collection and isolation systems / L. Lamot, I. Niemietz, K.L. Brown // *BMC Res Notes*. – 2019. – Vol. 12. – P. 511.
  38. Rodero, M.P. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview / M.P. Rodero, Y.J. Crow // *J Exp Med*. – 2016. – Vol. 213, N 12. – P. 2527–2538.
  39. A clinical score to guide in decision making for monogenic type I IFNopathies / H. E. Sonmez, C. Karaaslan, A.A. de Jesus [et al.] // *Pediatric Research*. – 2020. – Vol. 87, N 4. – P. 745–752.
  40. Crow, Y. Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutières Syndrome and Beyond / Y. Crow, J. Livingston // *Neuropediatrics*. – 2016. – Vol. 47, N 6. – P. 355–360.
  41. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing / C. Uggenti, A. Lepelley, M. Depp [et al.] // *Nature Genetics*. – 2020. – Vol. 52, N 12. – P. 1364–1372.
  42. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1 / Y.J. Crow, D.S. Chase, J. Lowenstein Schmidt [et al.] // *Am J Med Genet A*. – 2015. – Vol. 167A, N 2. – P. 296–312.
  43. Early-Onset Aicardi-Goutières Syndrome: Magnetic Resonance Imaging (MRI) Pattern Recognition / A. Vanderver, M. Prust, N. Kadom [et al.] // *J. Child Neurol*. – 2015. – Vol. 30, N 10. – P. 1343–1348.

44. Aicardi-Goutières syndrome: description of a late onset case / S. D'Arrigo, D. Riva, S. Bulgheroni [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2008. – Vol. 50, N 8. – P. 631–634.
45. Bilateral striatal necrosis in two subjects with Aicardi-Goutières syndrome due to mutations in ADAR1 (AGS6) /R. La Piana, C. Uggetti, I. Olivieri [et al.] // *Am J Med Genet A.* – 2014. – Vol. 164A, N 3. – P. 815–819.
46. Mutations in ADAR1, IFIH1, and RNASEH2B presenting as spastic paraplegia /Y.J. Crow, M.S. Zaki, M.S. Abdel-Hamid [et al.] // *Neuropediatrics.* – 2014. – Vol. 45, N 6. – P. 386–393.
47. Intracerebral large artery disease in Aicardi-Goutières syndrome implicates SAMHD1 in vascular homeostasis / V. Ramesh, B. Bernardi, A. Stafa [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2010. – Vol. 52, N 8. – P. 725–732.
48. Molecular Genetics and Interferon Signature in the Italian Aicardi Goutières Syndrome Cohort: Report of 12 New Cases and Literature Review / J. Garau, V. Cavallera, M. Valente [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, N 5. – P. 750.
49. Crow, Y.J. Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity /Y.J. Crow, J. Rehwinkel // *HumMolGenet.* – 2009. – Vol. 18, N R2. – P. R130e6
50. Reverse-Transcriptase Inhibitors in the Aicardi–Goutières Syndrome /G.I. Rice, C. Meyzer, N.Bouazza [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, N 23. – P. 2275–2277.
51. Efficacy of JAK1/2 inhibition in the treatment of chilblain lupus due to TREX1 deficiency /C. Briand, M.L. Frémond, D. Bessis [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78, N 3. – P. 431–433.
52. JAK 1/2 Blockade in MDA5 Gain-of-Function / K.E. McLellan, N. Martin, J.E. Davidson [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 38, N 8. – P. 844–846.

53. A specific IFIH1 gain-of-function mutation causes Singleton-Merten syndrome /F. Rutsch, M. MacDougall, C. Lu [et al.] //Am J HumGenet. – 2015. – Vol. 96, N 2. – P. 275–282.
54. Singleton-Merten syndrome: an autosomal dominant disorder with variable expression /A. Feigenbaum, C. Müller, C. Yale [et al.] //Am J MedGenet A. — 2013. – Vol. 161A. – P. 360–370.
55. Mutations in DDX58, which encodes RIG-I, cause atypical Singleton-Merten syndrome /M.-A. Jang, E.K. Kim, N.T. Nguyen [et al.] //Am J HumGenet. – 2015. – Vol. 96, N 2. – P. 266e74
56. Two further cases of spondyloenchondrodysplasia (SPENCD) with immune dysregulation /V. Navarro, C. Scott, T.A. Briggs [et al.] //Am J MedGenet A. – 2008. – Vol. 146A, N 21. – P. 2810–2815.
57. Spondyloenchondrodysplasia due to mutations in ACP5: a comprehensive survey / T.A. Briggs, G.I. Rice, N. Adib [et al.] //J ClinImmunol. – 2016. – Vol. 36. – P. 220–234.
58. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome / Y. Liu, A.A. Jesus, B. Marrero [et al.] //N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371, N 6. – P. 507e18.
59. Синдром SAVI: обзор литературы и семейный случай в практике ревматолога и пульмонолога /С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.С. Лев[и др.] //Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 180–187
60. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients / H. Kim, K.M. Brooks, C.C. Tang [et al.] //ClinicalPharmacology&Therapeutics. – 2017. – Vol. 104, N 2. – P. 364–373.
61. Протеасомные болезни – новый раздел аутовоспалительной патологии. / Е.С. Федоров // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 38–46.

62. Ohmura, K. Nakajo-Nishimura syndrome and related proteasome-associated autoinflammatory syndromes /K. Ohmura // J InflammRes. – 2019. – Vol. 12. – P. 259–265.
63. Nakajo-Nishimura syndrome /N. Kanazawa, K. Arima, H. Ida [et al.] //Jpn J ClinImmunol. – 2011. – Vol. 34. – P. 388–400.
64. PSMB8 encoding the b5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome /A.K. Agarwal, C. Xing, G.N. DeMartino [et al.] //Am J HumGenet. – 2010. – Vol. 87, N 6. – P. 866e72.
65. Torrelo, A. CANDLE Syndrome As a Paradigm of Proteasome-Related Autoinflammation /A. Torrelo // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 927.
66. Mutations in proteasome subunit  $\beta$  type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity / Y. Liu, Y. Ramot, A. Torrelo [et al.] //Arthritis&Rheumatism. – 2012. – Vol. 64, N 3. – P. 895–907.
67. Novel Proteasome Assembly Chaperone mutations in PSMG2/PAC2, cause the autoinflammatory interferonopathy, CANDLE/PRAAS4 /A.A. DeJesus, A. Brehm, R. VanTries [et al.] //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 143, N 5. – P. 1939–1943.
68. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus / V.C. Trindade, M. Carneiro-Sampaio, E. Bonfa [et al.] //Pediatr Drugs. – 2021. – Vol. 23. – P. 331–347.
69. Chasset, F. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus /F. Chasset, L. Arnaud // Autoimmun. Rev. – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 44–52.

70. Ytterberg, S.R. Serum interferon levels in patients with systemic lupus erythematosus / S.R. Ytterberg, T.J. Schnitzer // *Arthritis Rheum.* – 1982. – Vol. 25. – P. 401–406.
71. Rönnblom, L.E. Autoimmunity after alpha interferon therapy for malignant carcinoid tumors /L.E. Rönnblom, G.V. Alm, K.E. Oberg // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 115. – P. 178–183.
72. Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus / S. Blomberg, M.L. Eloranta, B. Cederblad [et al.] // *Lupus.* – 2001. – Vol. 10, N 7. – P. 484-490.
73. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions / L. Farkas, K. Beiske, F. Lund-Johansen [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159, N 1. – P. 237–243.
74. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus / A. Palanichamy, J.W. Bauer, S. Yalavarthi [et al.] // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192, N 3. – P. 906–918.
75. Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon- $\gamma$  production in patients with active disease / B. Hervier, V. Beziat, J. Haroche [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63, N 6. – P. 1698–1706.
76. Profiling the expression of interleukin (IL)-28 and IL-28 receptor  $\alpha$  in systemic lupus erythematosus patients / S.C. Lin, C.C. Kuo, J.T. Tsao, L.J. Lin // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 42, N 1. – P. 61–69.
77. Lo, M.S. Insights gained from the study of pediatric systemic lupus erythematosus /M.S. Lo // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1278.
78. Type I IFN signature in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a conspiracy of DNA- and RNA-sensing receptors? / M.J. Wahadat,



- I.L.A. Bodewes, N.I. Maria [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2018. – Vol. 20, N 1. – P. 4.
79. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus / M. Petri, W. Fu, A. Ranger [et al.] // *BMC Med Genomics.* – 2019. – Vol. 12, N 1. – P. 4.
  80. Higher interferon score and normal complement levels may identify a distinct clinical subset in children with systemic lupus erythematosus / A. Tesser, L.M. de Carvalho, P. Sandrin-Garcia [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2020. – Vol. 22. – P. 91.
  81. Immunologic observations on nine sets of twins either concordant or discordant for SLE / S.R. Block, M.D. Lockshin, J.B. Winfield [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1976. – Vol. 119. – P. 545–554
  82. Block, S.R. A brief history of twins / S.R. Block // *Lupus.* – 2006. – Vol. 115. – P. 61–64.
  83. Concordance of autoimmune disease in a nationwide Danish systemic lupus erythematosus twin cohort / C.J. Ulff-Møller, A.J. Svendsen, L.N. Viemose, S. Jacobsen // *Semin Arthritis Rheum.* – 2018. – Vol. 47. – P. 538–544.
  84. Whole Exome Sequencing in Early-onset Systemic Lupus Erythematosus / E.D. Batu, C. Koşukcu, E. Taşkıran [et al.] // *The Journal of rheumatology.* – 2018. – Vol. 45, N 12. – P. 1671–1679.
  85. Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus / J.C. Almlöf, S. Nystedt, D. Leonard [et al.] // *Human Gen.* – 2019. – Vol. 138. – P. 141–150.
  86. Whole-genome sequencing identifies rare missense variants of WNT16 and ERVW-1 causing the systemic lupus erythematosus / J. Chen, P. Zhang, H. Chen [et al.] // *Genomics.* – 2022. – Vol. 114. – P. 110332.

87. Feldmann, M. Anti-TNF $\alpha$  Therapy of Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? /M. Feldmann, R.N. Maini //Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19. – P. 163–196.
88. Banchereau, J. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases /J. Banchereau, V. Pascual, A.K. Palucka //Immunity. – 2004. – Vol. 20, N 5. – P. 539–550.
89. Analysis of Serum Interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-18 in Systemic Lupus Erythematosus / R. Mende, F.B. Vincent, R. Kandane-Rathnayake [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1250.
90. IL-38: A novel cytokine in systemic lupus erythematosus pathogenesis / W.-D. Xu, L.-C. Su, X.-Y. Liu, [et al.] //J. Cell. Mol. Med. – 2020. – Vol. 24. – P. 12379–12389.
91. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: Results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study /R.F. Van Vollenhoven, B.H. Hahn, G.C. Tsokos [et al.] //Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 1330–1339.
92. Monocyte Chemotactic Protein-1, Fractalkine, and Receptor for Advanced Glycation End Products in Different Pathological Types of Lupus Nephritis and Their Value in Different Treatment Prognoses / L. Lan, F. Han, X. Lang, J. Chen //PLoS One. 2016. – Vol. 11, N 7. – P. e0159964.
93. Liao, W. IL-2 family cytokines: New insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of Thelper cell differentiation /W. Liao, J.-X. Lin, W.J. Leonard, //Curr. Opin. Immunol. 2011. – Vol. 23. – P. 598–604.
94. Interleukin-2 Deficiency Associated with Renal Impairment in Systemic Lupus Erythematosus /M. Shao, J. He, R. Zhang [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 2019. – Vol. 39. – P. 117–124.
95. Clinical Relevance of Autoantibodies against Interleukin-2 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus /M. Shao, X.-L. Sun, H. Sun [et al.] //Chin. Med. J. – 2018. – Vol. 131. – P. 1520–1526

96. Serum levels of three angiogenic factors in systemic lupus erythematosus and their clinical significance /L. Zhou, G. Lu, L. Shen [et al.] //Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 627126.
97. Plasma cytokines as potential biomarkers of kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus / L. Pacheco-Lugo, J. Sáenz-García, E. Navarro Quiroz [et al.] // Lupus. – 2019. – Vol. 28, N 1. – P. 34–43.
98. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors: Textbook of pediatric rheumatology, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier. 351-383
99. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review /A. Meyer, N. Meyer, M. Schaeffer[et al.] // Rheumatology. – 2015. – Vol. 54. – P. 50–63.
100. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap / L.R. Wedderburn, N.J. McHugh, H. Chinoy [et al.] //Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46. – P. 1786–1791.
101. Environmental factors preceding illness onset differ in phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies / L.G. Rider, L. Wu, G. Mamyrova [et al.] //Rheumatology (Oxford). – 2010. – Vol. 49. – P. 2381–2390.
102. Benveniste, O. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies /O. Benveniste, W. Stenzel, Y. Allenbach // Curr Opin Neurol. – 2016. – Vol. 29, N 5. – P. 662–673.
103. Rider, L.G. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes /L.G. Rider, K. Nistala //J InternMed. – 2016. – Vol. 280. – P. 24–38.
104. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort / S.L. Tansley, S. Simou, G. Shaddick [et al.] //J Autoimmun. – 2017. – Vol. 84. – P. 55–64.

105. Tansley, S.L. Autoantibodies in juvenile onset myositis /S.L. Tansley //Curr Opin Rheumatol. – 2016. – Vol. 28, N 6. – P. 646–650.
106. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset / S.L. Tansley, Z.E. Betteridge, G. Shaddick [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2014. – Vol. 53. – P. 2204–2208.
107. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study / S.L. Tansley, Z.E. Betteridge, H. Gunawardena [et al.] //ArthritisResTher. – 2014. – Vol. 16. – P. R138.
108. Extranodal lymphoid microstructures in inflamed muscle and disease severity of new-onset juvenile dermatomyositis / C.M. López De Padilla, A.N. Vallejo, D. Lacomis [et al.] //Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60. – P. 1160–1172.
109. Increased presence of FOXP3+ regulatory T cells in inflamed muscle of patients with active juvenile dermatomyositis compared to peripheral blood /Y. Vercoulen, F. Bellutti Enders,J. Meerding [et al.] //PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e105353.
110. Lesional and nonlesional skin from patients with untreated juvenile dermatomyositis displays increased numbers of mast cells and mature plasmacytoid dendritic cells / S. Shrestha, B. Wershil, J.F.Sarwark [et al.] //Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P. 2813–2822.
111. Lahoria, R. Microvascular alterations and the role of complement in dermatomyositis /R. Lahoria, D. Selcen, A.G. Engle // Brain. – 2016. – Vol. 139. – P. 1891–1903.
112. Identification of distinctive interferon gene signatures in different types of myositis /I. Pinal-Fernandez, M. Casal-Dominguez, A.Derfoul [et al.] // Neurology. – 2019. – Vol. 93, N 12. – P. e1193–e1204.

113. Misra, D.P. Interferon targeted therapies in systemic lupus erythematosus /D.P. Misra, V.S. Negi // *Mediterr. J. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 28, N 1. – P. 13–19.
114. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study /J.M. McBride, J. Jiang, A.R. Abbas [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, N 11. – P. 3666–3676.
115. A phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferonalpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE) /K.C. Kalunian, J.T. Merrill, R. Maciuca [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. – Vol. 75, N 1. – P. 196–202.
116. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study / M. Khamashta, J.T. Merrill, V.P. Werth [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, N 11. – P. 1909–1916.
117. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- $\alpha$  monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients / B.W. Higgs, W. Zhu, C. Morehouse [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 256–62.
118. SAT0193 Results of a randomized placebo controlled phase ia study of AGS-009, a humanized anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody in subjects with systemic lupus erythematosus / I. Tcherepanova, M. Curtis, M. Sale [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2013. – Vol. 71, Suppl. 3. – P. 536–537.
119. Limited effectiveness for the therapeutic blockade of interferon  $\alpha$  in systemic lupus erythematosus: a possible role for type III interferons / L.M. Amezcua-Guerra, D. Ferrusquía-Toriz, D. Castillo-Martínez [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2015. – Vol. 54, N 2. – P. 203–205.
120. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial /

- R.A. Furie, E.F. Morand, I.N. Bruce [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2019. – Vol. 1, N 4. – P. e208–e219.
121. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus / E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, N 3. – P. 211–221.
  122. IFN- $\alpha$  kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study / F.A. Houssiau, A. Thanou, M. Mazur [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, N 3. – P. 347–355.
  123. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus / R. Furie, V.P. Werth, J.F. Merola [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129, N 3. – P. 1359–1371.
  124. Safety and pharmacodynamics of venetoclax (ABT-199) in a randomized single and multiple ascending dose study in women with systemic lupus erythematosus / P. Lu, R. Fleischmann, C. Curtis [et al.] // *Lupus*. – 2017. – Vol. 27, N 2. – P. 290–302.
  125. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, N 6. – P. 736–745.
  126. Toll-like receptors as therapeutic targets for autoimmune connective tissue diseases / J. Li, X. Wang, F. Zhang, H. Yin // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 138, N 3. – P. 441–451.
  127. Pharmacological inhibition of TLR9 activation blocks autoantibody production in human B cells from SLE patients / F. Capolunghi, M.M. Rosado, S. Cascioli [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49, N 12. – P. 2281–2289.
  128. Selective IRAK4 inhibition attenuates disease in murine lupus models and demonstrates steroid sparing activity / S. Dudhgaonkar, S. Ranade, J. Nagar [et al.] // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 198, N 3. – P. 1308–1319.

129. Efficacy and pharmacodynamic modeling of the BTK inhibitor evobrutinib in autoimmune disease models /P. Haselmayer, M. Camps, L. Liu-Bujalski [et al.] // J. Immunol. – 2019. – Vol. 202, N 10. – P. 2888–2906.
130. Kubo, S. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a 2019 update. Expert. Rev / S. Kubo, S. Nakayamada, Y. Tanaka // Clin. Immunol. – 2019. – Vol. 15, N 7. – P. 693–700.
131. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies /G.A. Montealegre Sanchez, A. Reinhardt, S. Ramsey [et al.] //J Clin Invest. – 2018. – Vol. 128. – P. 3041–3052.
132. Successful treatment with baricitinib in a patient with refractory cutaneous dermatomyositis / P. Delvino, A. Bartoletti, S. Monti [et al.] // Rheumatology. – 2020. – Vol. 59, N 12. – P. 4003.
133. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis / H. Kim, S. Dill, M. O'Brien [et al.] //Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol. 80, N 3. – 406–408.
134. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases /Y. Jamilloux, T. El Jammal, M.Vuitton [et al.] // Autoimmunity Reviews 2019. – Vol. 18. – P. 102390.
135. Klavdianou, K. Targeted Biologic Therapy for Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Pathways and Drug Pipeline / K. Klavdianou, Aю Lazarini, A. Fanouriakis // BioDrugs. – 2020. – Vol. 34, N 2. – P. 133–147.
136. Management of refractory cutaneous dermatomyositis: Potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib / S. Moghadam-Kia, D. Charlton, R. Aggarwal, C.V. Oddis //Rheumatol (UnitedKingdom). – 2019. – Vol. 58. – P. 1011–1015.
137. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus

- erythematosus / M. Petri, A.M. Orbai, G.S. Alarcón [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, N 8. – P. 2677–2686.
138. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis / K. Tanimoto, K. Nakano, S. Kano [et al.] // *J Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22, N 9. – P. 668–674.
  139. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients / C. Bombardier, D.D. Gladman, M.B. Urowitz [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1992. – Vol. 35, N 6. – P. 630–640.
  140. Ward, M.M. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus / M.M. Ward, A.S. Marx, N.N. Barry // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, N 3. – P. 664–670.
  141. Development of disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function / D.J. Lovell, C.B. Lindsley, R.M. Rennebohm [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2213–2219.
  142. The Cutaneous Assessment Tool: development and reliability in juvenile idiopathic inflammatory myopathy / A.M. Huber, E.M. Dugan, P.A. Lachenbruch [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46, N 10. – P. 1606–1611.
  143. Анализ активности сигнального пути интерферона I у детей с системной красной волчанкой: результаты пилотного проспективного исследования / Р.К. Раупов, Е.Н. Суспицын, Э.М. Калашникова [и др.] // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* – 2021. – Т. 100, № 3. – P. 77–88.
  144. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies / A.A. Bengtsson, G. Sturfelt, L. Truedsson [et al.] // *Lupus.* – 2000. – Vol. 9, N 9. – P. 664–671.



145. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha / M. Peck-Radosavljevic, M. Wichlas, M. Homoncik-Kraml [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123, N 1. – P. 141–151.
146. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus / E.C. Baechler, F.M. Batliwalla, G. Karypis [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2003. – Vol. 100, N 5. – P. 2610–2615.
147. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease / K.A. Kirou, C. Lee, S. George [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 5. – P. 1491–1503.
148. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells / G. Castellano, C. Cafiero, C. Divella [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 72.
149. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18 / M. Tucci, C. Quatraro, L. Lombardi [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, N 1. – P. 251–262.
150. Coordinate overexpression of interferon-alpha-induced genes in systemic lupus erythematosus / K.A. Kirou, C. Lee, S. George [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 12. – P. 3958–3967.
151. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus / C. Landolt-Marticorena, G. Bonventi, A. Lubovich [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, N 9. – P. 1440–1446.
152. Deng, Y. *Genetics of human SLE* / Y. Deng, B.P. Tsao. – 9<sup>th</sup> ed. – Elsevier Inc., 2018. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47927-1.00005-0>.

153. Simultaneous Onset of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus in Twin Brothers: Case Report / R.K. Raupov, E.N. Suspitsin, A.I. Imelbaev, M.M. Kostik // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 929358.
154. Genetic heterogeneity in Chinese children with systemic lupus erythematosus / G. Li, H. Liu, Y. Li [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2021. – Vol. 39, N 1. – P. 214–222.
155. PTPN22 association in systemic lupus erythematosus (SLE) with respect to individual ancestry and clinical sub-phenotypes / B. Namjou, X. Kim-Howard, C. Sun [et al.] // *PloSone.* – 2013. – Vol. 8, N 8. – P. e69404.
156. Contribution of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 to systemic lupus erythematosus in Poland / P. Piotrowski, M. Lianeri, M. Wudarski [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26, N 6. – P. 1099–1102.
157. The R620W C/T polymorphism of the gene PTPN22 is associated with SLE independently of the association of PDCD1 / M.V. Reddy, M. Johansson, G. Sturfelt [et al.] // *Genes Immun.* – 2005. – Vol. 6, N 8. – P. 658–662.
158. PTPN22 polymorphisms, but not R620W, were associated with the genetic susceptibility of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Chinese Han population / L. Tang, Y. Wang, S. Zheng [et al.] // *Hum Immunol.* – 2016. – Vol. 77, N 8. – P. 692–698.
159. PTPN22 Gene Polymorphisms in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus / T. Bahrami, S.F. Valilou, M. Sadr [et al.] // *Fetal Pediatr Pathol.* – 2020. – Vol. 39, N 1. – P. 13–20.
160. Trex1 Prevents Cell-Intrinsic Initiation of Autoimmunity / D.B. Stetson, J.S. Ko, T. Heidmann, R. Medzhitov // *Cell.* – 2008. – Vol. 134. – P. 587–598.
161. Rice, G.I. Human disease phenotypes associated with mutations in TREX1 / G.I. Rice, M.P. Roderio, Y.J. Crow // *J Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 35, N 3. – P. 235–243.

162. Подчерняева, Н.С. Интерферопатии I типа – новый класс заболеваний в практике педиатра и детского ревматолога / Н.С. Подчерняева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, №3. – С. 206–207.
163. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond / E. Demirkaya, S. Sahin, M. Romano [et al.] // J ClinMed. – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 712.
164. Molecular pathways in patients with systemic lupus erythematosus revealed by gene-centred DNA sequencing / J.K. Sandling, P. Pucholt, L.H. Rosenberg [et al.] // AnnRheumDis. – 2021. – Vol. 80, N 1. – P. 109–117.
165. Idborg, H. Cytokines as Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus: Value for Diagnosis and Drug Therapy / H. Idborg, V. Oke // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, N 21. – P. 11327.
166. Postal, M. The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus / M. Postal, S. Appenzeller // Cytokine. – 2011. – Vol. 56, N 3. – P. 537–543.
167. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials / P.J. Charles, R.J. Smeenk, J. De Jong [et al.] // Arthritis Rheum. 2000. – Vol. 43, N 11. – P. 2383–2390.
168. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy / N. Shakoor, M. Michalska, C.A. Harris [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359, N 9306. – P. 579–580.
169. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients / M. Aringer, F. Houssiau, C. Gordon [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2009. – Vol. 48, N 11. – P. 1451–1454.

170. IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus / F. Moosig, R. Zeuner, C. Renk [et al.] // *Lupus*. – 2004. – Vol. 13, N 8. – P. 605–606.
171. Autoantibody-positive healthy individuals display unique immune profiles that may regulate autoimmunity / S. Slight-Webb, R. Lu, L.L. Ritterhouse [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 68, N 10. – P. 2492–2502.
172. Mass cytometry identifies a distinct monocyte cytokine signature shared by clinically heterogeneous pediatric SLE patients [Электронный ресурс] / W.E. O'Gorman, D.S. Kong, I.M. Balboni [et al.] // *J Autoimmun.* – 2017. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.03.010>.
173. IFN- $\alpha$  priming results in a gain of proinflammatory function by IL-10: Implications for systemic lupus erythematosus pathogenesis / M.N. Sharif, I. Tassioulas, Y. Hu [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 6476–6481.
174. Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus / H. Peng, W. Wang, M. Zhou [et al.] // *Clin. Rheumatol.* 2013. – Vol. 32. – P. 1255–1266.
175. Urinary biomarkers in lupus nephritis / C.C. Aragón, R.-A. Tafúr, A. Suárez-Avellaneda [et al.] // *J. Transl. Autoimmun.* – 2020. – Vol. 3. – P. 100042.
176. Lourenço, E.V. Cytokines in systemic lupus erythematosus / E.V. Lourenço, A. La Cava // *Curr Mol Med.* – 2009. – Vol. 9, N 3. – P. 242–254.
177. Cellular responses to interferon- $\gamma$  / U. Boehm, T. Klamp, M. Groot [et al.] // *Annu Rev Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 749–795
178. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification / M.E. Munroe, R. Lu, Y.D. Zhao [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 2014–2021.
179. TGF- $\beta$  induces Foxp3<sup>+</sup> T-regulatory cells from CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> precursors / S. Fu, N. Zhang, A.C. Yopp [et al.] // *Am J Transplant.* – 2004. – Vol. 4, N 10. – P. 1614–1627.

180. Decreased production of TGF-beta by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus / K. Ohtsuka, J.D. Gray, M.M. Stimmeler [et al.] // J Immunol. – 1998. – Vol. 160, N 5. – P. 2539–2545.
181. Urinary epidermal growth factor as a marker for lupus nephritis: clinical, laboratory, and histopathological study [Электронный ресурс] / H.M. Hefny, E.M. Abualfadl, E.A.M. Youssef [et al.] // Egypt Rheumatol Rehabil. – 2021. – Vol. 48. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s43166-021-00063-4>.
182. Potentiation of Lupus Activity by Granulocyte Colony-Stimulating Factor / T.C. Mok, L.P. Ng, E.T.F. Chui, H.Y. Chung // Journal of Clinical Rheumatology and Immunology. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 37–41.
183. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders / F.W. Miller, R.G. Cooper, J. Vencovský [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65, N 12. – P. 3239–3247.
184. Genome-wide metaanalysis reveals shared new loci in systemic seropositive rheumatic diseases / M. Acosta-Herrera, M. Kerick, González-D. Serna [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2019. – Vol. 78. – P. 311–319.
185. Janus kinase inhibitor significantly improved rash and muscle strength in juvenile dermatomyositis / Y. Ding, B. Huang, Y. Wang [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol. 80. – P. 543–545.
186. Yu, Z.X. Toward a better understanding of type I interferonopathies: a brief summary, update and beyond / Z.X. Yu, H.M. Song // World J Pediatr. – 2020. – Vol. 16. – P. 44–51.
187. Crow, Y.J. Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies / Y.J. Crow, N. Manel // Nature Reviews Immunology. – 2015. – Vol. 15, N 7. – P. 429–440.
188. Ning, S. IRF7: activation, regulation, modification and function / S. Ning, J.S. Pagano, G.N. Barber // Genes Immun. – 2011. – Vol. 12, N 6. – P. 399–414.

189. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci / J.B. Harley, M.E Alarcón-Riquelme [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, N 2. – P. 204–210.
190. Association of a functional IRF7 variant with systemic lupus erythematosus / Q. Fu, J Zhao, X Qian [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63, N 3. – P. 749–754.