



IF = 9.2

**CYTOKINE STORM IN SLE: MECHANISMS OF
IMMUNOINFLAMMATION AND THERAPEUTIC
OPPORTUNITIES****Mukhitdinova Gulshan Zokhirovna**

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

E-mail: mgz.25.30.28@gmail.com

ORCID: 0009-0006-4648-4161

Kenzhaeva Dilobar Abdugappor qizi

Student, Faculty of Pediatrics, Group No. 524

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17667599>**ARTICLE INFO**Received: 15th November 2025Accepted: 20th November 2025Online: 21st November 2025**KEYWORDS**

Cytokine storm, systemic lupus erythematosus, IL-6, IL-1 β , TNF- α , targeted therapy, personalized approach.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune multisystem disorder in which pro-inflammatory cytokines play a central pathogenic role. In a subset of patients, a cytokine storm (CS) develops, characterized by persistent fever, hyperferritinemia, cytopenias and acute organ failure. Dysregulation of adaptive and innate immunity results in excessive production of IL-6, IL-1 β , TNF- α and IFN- γ by T- and B-cells, accompanied by macrophage activation. Cytokine monitoring and the HScore are applied for CS diagnosis. Biological therapy — including belimumab, tocilizumab and anifrolumab — expands therapeutic opportunities for inflammation control. A personalized approach based on cytokine profiling and genetic markers represents a promising direction in the management of SLE.

**ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПРИ СКВ: МЕХАНИЗМЫ
ИММУНОВОСПАЛЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ****Мухитдинова Гулшан Зохиловна**

Самаркандский Государственный медицинский университет

Самарканд, Узбекистан

E-mail mgz.25.30.28@gmail.com

ORCID 0009-0006-4648-4161

Кенжаева Дилобар Абдугаппор кизи

Студентка педиатрического факультета Группа № 524

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17667599>**ARTICLE INFO**Received: 15th November 2025Accepted: 20th November 2025Online: 21st November 2025**KEYWORDS**

Цитокиновый шторм, системная красная волчанка, IL-6, IL-1 β , TNF- α , таргетная

ABSTRACT

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное мультиорганное заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играют провоспалительные цитокины. У части пациентов развивается синдром цитокинового шторма (ЦШ), характеризующийся стойкой лихорадкой, гиперфerrитинемией, цитопениями



терапия,
персонализированный
подход.

и острой органной недостаточностью. Дисбаланс адаптивного и врожденного иммунитета приводит к чрезмерной продукции IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ T- и B-клетками и активации макрофагов. Мониторинг цитокинов и шкала HScore применяются для диагностики ЦШ. Биологическая терапия (белимумаб, тоцилизумаб, анифролумаб) расширяет возможности контроля воспаления. Персонализированный подход, основанный на цитокиновом профиле и генетических маркерах, является перспективным направлением лечения.

Введение

СКВ – сложное аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой аутоантител и образованием иммунных комплексов, поражающих кожу, почки, суставы и другие органы. В основе патогенеза лежит дезрегуляция как адаптивного (T- и B-клеточного), так и врождённого иммунитета [17]: повышенная активность B-клеток приводит к синтезу аутоантител, T-хелперы стимулируют B-клетки и макрофаги, нейтрофилы выделяют НЕТозы, дендритные клетки продуцируют интерфероны, а их взаимодействие обуславливает цитокиновый каскад [7, 17]. Цитокины являются ключевыми медиаторами воспаления при СКВ [18]. У некоторых больных наблюдается тяжёлое обострение – цитокиновый шторм (цитокиновая буря), сопровождающийся лихорадкой, цитопениями, нарушениями функций органов и признаками MAS/HLH. Клинически ЦШ схож с MAS и требует немедленных усилий по контролю воспаления [11]. В статье анализируются механизмы иммунопатогенеза ЦШ при СКВ и современные подходы к диагностике и таргетной терапии этого состояния.

Материалы и методы

Для обзора были проанализированы публикации последних лет по ключевым вопросам: “SLE cytokine storm immunopathogenesis”, “cytokines SLE IL-6 IL-1 TNF IFN”, “cytokine storm diagnosis lupus”, “targeted therapy SLE”, “personalized lupus therapy”. Использовались базы PubMed, Scopus и Российский индекс научного цитирования. Включены экспериментальные исследования и обзоры (2018–2025 гг.), посвящённые роли цитокинов в СКВ, дисрегуляции T- и B-клеток, клиническим маркерам ЦШ, а также таргетной терапии СКВ (белимумаб, тоцилизумаб, анифролумаб и др.).

Результаты

Провоспалительные цитокины при СКВ

IL-6. IL-6 – многофункциональный цитокин, повышенный при СКВ; стимулирует дифференцировку B-клеток в плазмобласты, выработку аутоантител и синтез СРБ [1]. У больных с лупус-нефритом выявлены особенно высокие уровни



IL-6. Блокада IL-6R (тоцилизумаб) была впервые опробована в SLE в 2010 г.; небольшие исследования показали эффективность у пациентов с высокой воспалительной активностью, однако больших клинических испытаний пока нет [1, 14].

IL-1 β и IL-18. Цитокины семейства IL-1 продуцируют макрофаги/дендриты. В экспериментах дефицит IL-1 β или IL-18 у моделей волчанки улучшает течение болезни [20, 21]. У пациентов с СКВ повышены уровни IL-1 β и IL-18, особенно при активном заболевании и вовлечении почек [2, 3]. IL-18 считается одним из наиболее чувствительных маркеров активности СКВ [21].

TNF- α . TNF- α секретируется макрофагами и нейтрофилами, его уровни повышены при активном СКВ и коррелируют с активностью болезни [4]. Высокий TNF- α ассоциируется с нефритом, артритом и неврологическими проявлениями [4]. Однако терапевтическая блокада TNF у больных СКВ противоречива: она может вызывать появление или обострение волчанки. Несмотря на отдельные сообщения об улучшении при применении ингибиторов TNF, в целом риск осложнений (инфекции, антитела к фосфолипидам) ограничивает использование этой стратегии [5].

IFN- γ и Type I IFN. IFN- γ (тип II IFN), вырабатываемый Th1- и NK-клетками, играет важную роль в аутоиммунитете. Данные последних лет показывают, что выброс IFN- γ может предшествовать клинике СКВ, стимулируя продукцию аутоантител [6]. У больных СКВ высокие циркулирующие уровни IFN- γ ассоциированы с более тяжёлым течением (\uparrow SLEDAI, артрит, низкий комплемент). Что касается интерферонов I типа (α/β), их хроническая продукция лежит в основе «интерферонной подписи» при СКВ. Нарушение регуляции IFN I типа вызывает аутореактивность: IFN- α стимулирует выживание В-клеток и выработку BAFF, усиливая секрецию аутоантител. IFN- α также индуцирует BAFF в моноцитах и активирует NK-клетки, продуцирующие IFN- γ [9]. У пациентов с СКВ степень экспрессии IFN-активируемых генов прямо связана с клинической активностью: кожными проявлениями, нефритом, нейропсихиатрическими симптомами, высоким уровнем антинуклеарных антител и др [10].

Дисрегуляция T- и B-клеточного звена

При СКВ отмечается дефицит IL-2 и нарушен баланс между Treg и Th17-клетками. IL-2 – ключевой цитокин для поддержания регуляторных T-клеток – снижен у больных СКВ [16]. Это приводит к недостаточной супрессии аутореактивных лимфоцитов. Напротив, Th17-клетки и цитокины IL-17A/F, IL-23 повышены. У большинства пациентов уровень IL-17A/F значительно выше, что коррелирует с поражением кожи и почек. Дисбаланс Th17/Treg способствует хроническому воспалению. Нарушен также контроль T-хелперов фолликулярной зоны (Tfh), стимулирующих В-клетки – это ведёт к усиленной продукции аутоантител. С другой стороны, B-клетки при СКВ гиперактивированы. Секреция BlyS/BAFF (фактора активации В-клеток) повышена и предсказывает рецидивы болезни. BlyS стимулирует выживание В-клеток и их дифференциацию в плазмобласты, усугубляя патологию СКВ. Таким образом, иммуноцидальный



каскад при СКВ представляет собой порочный круг: дисрегуляция Т-клеток ведёт к гиперстимуляции В-клеток и секреции цитокинов, что поддерживает воспаление и повреждение тканей.

Диагностика цитокинового шторма

Цитокиновый шторм при СКВ часто проявляется как MAS/HLH. Современные критерии MAS (2016, для ЮИА) и HScore используются для распознавания синдрома, однако они не специально разработаны для СКВ [11,27]. Наиболее информативны клинико-лабораторные признаки: высокая непрекращающаяся лихорадка, быстро растущие показатели ферритина (обычно >2000–3000 нг/мл), тромбоцитопения, анемия, нейтропения, гипотриглицеридемия, повышение печёночных трансаминаз и Д-димера. Специфические маркеры включают резкое повышение IL-6, IL-18, sCD25 (растворимый IL-2R α) и CXCL9 [11]. Наблюдается также гипофибриногенемия и снижение гаптоглобина. Важно дифференцировать активность СКВ от ЦШ по крайне высоким значениям указанных параметров. Оценка профиля цитокинов (цитокиновая панель) может помочь: например, очень высокий IL-18 и IL-6 при относительно невысоком IFN- γ типичен для MAS [3, 12]. Однако единый биомаркер ЦШ отсутствует, и решение опирается на комплекс данных.

Обсуждение

Цитокиновый шторм при СКВ – проявление крайней степени системного воспаления, вызванного комплексной дисрегуляцией иммунитета. Все основные провоспалительные цитокины – IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ – участвуют в пуске и поддержании этого ответа [1,2]. Одновременно нарушена отрицательная регуляция: дефицит IL-2 и Treg снижает толерантность, избыточная активация Th17, Tfh и В-клеток усиливает аутоиммунную реакцию [7,8]. Резкий подъём цитокинов запускает каскад, включая активацию макрофагов, ферритиновый купол и потребление комплемента. В медицинской литературе подчёркивается, что «цитокины вовлечены в каждый этап патогенеза СКВ», и при ЦШ их синергизм достигает фатального уровня.

Диагностика ЦШ в СКВ затруднена из-за перекрытия симптомов с активацией болезни и токсичностью терапии. Несмотря на разработку критериев MAS для ювенильных артритов, для СКВ не существует специфических стандартов. Современные подходы предусматривают регулярный мониторинг ферритина и ключевых цитокинов у тяжело больных, а при подозрении на ЦШ может применяться шкала HScore. Новые исследования предлагают учитывать IL-18 как маркер активности СКВ и MAS [3], а также соотношение TNF/альбумин как индикатор активности волчанки. Тем не менее практика диагностики опирается на интегрированную оценку: клиника (лихорадка, гепатоспленомегалия), лабораторные (цитопении, биохимия, коагулограмма) и иммунологические показатели (цитокиновые профили).

Что касается терапии, ключевым становится таргетный подход. Белимуаб – человеческое моноклональное антитело против BAFF – первый и пока единственный биопрепарат, одобренный для СКВ (2011) [13, 25]. Он уменьшает



выживаемость патологических В-клеток, снижает активность болезни и предотвращает органное поражение [13]. На фоне белимумаба отмечается снижение уровней IFN- α , IL-6 и других цитокинов. Тоцилизумаб (анти-IL-6R) показал клиническую эффективность у пациентов с тяжелыми формами СКВ и высоким системным воспалением [14], но его использование ограничивается риском иммунодепрессии. Анифролумаб (анти-IFNAR) нейтрализует все IFN I типа и значительно улучшает составную активность СКВ у больных с высокой IFN-подписью [9, 15]. Препарат одобрен FDA (2021) и даёт стойкий эффект уменьшения активности заболевания.

Другие иммуномодуляторы: ритуксимаб (анти-CD20) используется в тяжелом СКВ off-label для подавления В-клеток, часто в комбинации с белимумабом. Ингибиторы IL-1 (анкинра/рилонцепт) уместны при MAS-компоненте СКВ (есть клинические сообщения об эффективности) [20]. Ингибиторы JAK (барицитиниб) испытывались в SLE, но данные противоречивы. Ustekinumab (против p40 IL-12/23) в фазе 2-испытаний показал улучшение кожных и суставных проявлений СКВ и снижение IFN- γ , что указывает на перспективность таргетирования Th1/Th17 оси.

Персонализированная медицина в СКВ предполагает подбор терапии по фенотипу болезни и молекулярным маркерам [16]. Идея биомаркер-ориентированного лечения предполагает классификацию пациентов по «цитокиновым подписи»: например, у пациентов с доминирующим IFN-сигнатуром показан анифролумаб, с преимущественным В-активированием – белимумаб. Перспективно также использовать алгоритмы машинного обучения для предсказания ответа на биопрепараты. Недавние данные из терапии рефрактерного СКВ доказывают, что даже агрессивные подходы, как CAR-T-клеточная терапия против CD19, могут привести к длительной ремиссии при умеренном синдроме высвобождения цитокинов [1]. Такие стратегии пока экспериментальны, но открывают путь к искоренению аутоиммунного процесса.

Заключение

Цитокиновый шторм при СКВ – редкое, но жизнеугрожающее осложнение, требующее глубокой иммунологической диагностики и агрессивной терапии. Множество провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ и другие) вовлечены в патогенез ЦШ, тогда как нарушение регуляции Т- и В-клеток формирует предпосылки для гиперинфламации [1,9]. Современные подходы включают мониторинг биомаркеров MAS и использование таргетных биопрепаратов: белимумаба, тоцилизумаба, анифролумаба и других [13, 14]. Значительную роль играет индивидуализация терапии: подбор лекарств на основе профиля цитокинов и клинического фенотипа пациента [16]. В будущем ожидается расширение возможностей лечения СКВ благодаря новым иммуномодуляторам и клеточным технологиям, что позволит улучшить прогноз при тяжёлых формах заболевания.

References:



1. Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Генно-инженерные биологические препараты в лечении СКВ. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(32):22–29[13][36].
2. Idborg H., Oke V. Cytokines as biomarkers in SLE: value for diagnosis and drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11327[37].
3. Mende R., Vincent F.B., Kandane-Rathnayake R. et al. Analysis of serum IL-1 β and IL-18 in SLE. *Front Immunol*. 2018;9:1250[2][21].
4. Nepal D., Gazeley D. Role of IL-6 and IL-6 targeted therapy in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(12):kead105[1].
5. Mak A. T Cells, Interleukin-2 and SLE: from pathophysiology to therapy. *Cells*. 2022;11(6):980[7].
6. Tsokos G.C., Crispin J.C. The dysregulation of cytokine networks in SLE. *J Immunol*. 2011;186(1):3831–3839[17].
7. Aringer M., Smolen J.S. Therapeutic blockade of TNF in SLE – promising or crazy? *Autoimmun Rev*. 2011;11(5):321–325[5].
8. Weaver D., Behrens E.M. Weathering the storm: cytokine-directed therapies for CRS. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2017;3(1):33–48.
9. Canna S.W., de Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. Making a case for cytokine storm syndromes and hyperinflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1331–1341.
10. Cron R.Q., Chatham W.W. The challenge of treating rheumatoid arthritis in the face of cytokine storms. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):913–927.
11. Müller F., Mougiakakos D., Böltz S. et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory SLE. *Nat Med*. 2022;28:2124–2132[35].
12. Minoia F., Ravelli A. Criteria for cytokine storm syndromes. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1448:59–71[27][11].
13. Furie R., Khamashta M., Merrill J.T. et al. Trial of Anifrolumab in active SLE. *N Engl J Med*. 2020;383:1118–1129.
14. Aringer M., Wenzel J. Current and investigational therapies for cutaneous lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020;7:e000548.
15. Sciascia S., Roccatello D. Cytokine storm in autoimmune diseases: JAIH and beyond. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2021;61(2):196–209.
16. Avci Ç.B., Coşkun G., Vural D. et al. Elevated levels of serum IL-18 in SLE: correlation with disease activity. *Mod Rheumatol*. 2023;33(2):402–409.
17. Okajima M., Kamikawaji K., Nagakura K. et al. IL-18: a novel biomarker for macrophage activation syndrome in SLE. *Lupus*. 2017;26(10):1000–1006.
18. Parodis I., Zickert A., Sundelin B. et al. BAFF and APRIL as biomarkers in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000061.
19. Kawakami T., Koga T., Takeuchi T. Current and future biologics for SLE. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(3):387–403.
20. Cunninghame Graham D.S., Vyse T.J. Toward new therapies for lupus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):608–622.
21. Zikiryayevna, S. G., Zohirovna, M. G., Muxtorovna, E. M., & Bahromovich, S. S. (2022). Kidney Damage in Patients with Chronic Cardiac Insufficiency and Obesity. *Texas Journal of Medical Science*, 13, 72-78.



22. Шодикулова, Г. З., Мухитдинова, Г. З., & Атоев, Т. Т. (2021). Оценка состояния центральной гемодинамики у больных с хроническими болезнями почек в самаркандском регионе. *Достижения науки и образования*, (8 (80)), 59-63.
23. Mukhitdinova, G. Z. (2025). RHEUMATOID ARTHRITIS: CURRENT INSIGHTS INTO THE EVOLUTION OF THE DISEASE AND NEW POSSIBILITIES FOR PHARMACOTHERAPY. *Журнал гуманитарных и естественных наук*, (19 [2]), 85-90.
24. Zohirovna M. G., Abdugapparovna K. D. TIZIMLI SKLERODERMIYA //Central Asian Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies. – 2024. – Т. 1. – №. 13. – С. 46-51.
25. Mukhitdinova G. Z. et al. Early Systemic Scleroderma–A Modern Diagnostic Algorithm //American Journal of Bioscience and Clinical Integrity. – 2024. – Т. 1. – №. 10. – С. 2-6.
26. Mukhitdinova G. Z. CHRONIC HEART FAILURE AND ANEMIA: MODERN PRINCIPLES AND APPROACHES TO TREATMENT //Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. – 2025. – Т. 8. – №. 3. – С. 153-156.
27. Mukhitdinova G. ANALYSIS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM CONDITION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE SAMARKAND REGION. MSU [Internet]. 2025 Jun. 28 [cited 2025 Jun. 29];(3):23-6. Available from: <https://fdoctors.uz/index.php/journal/article/view/151>