

Моногенные аутовоспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, М.Ф. Бекетова⁴, Е.Л. Насонов^{2,5}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

³ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»

107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119234, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Бекетова Т.В. — д.м.н., зав.отделением «ревматологии с нефрологическими койками и кабинетом терапии ГИБП» ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории «микроциркуляции и воспаления» ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, профессор кафедры «инфокогнитивные технологии» факультета информационных технологий ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»



Бекетова М.Ф. — клинический ординатор кафедры «внутренних болезней» факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»



Насонов Е.Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Обзор посвящен новой актуальной проблеме ревматологии — моногенным аутовоспалительным синдромам с чертами системных васкулитов, которые могут манифестировать во взрослом возрасте. Рассматриваются особенности клинического течения редко диагностируемого синдрома VEXAS, а также встречающихся иногда у взрослых синдромов SAVI и COPA. Обсуждаются перспективные направления лечения будущего.

Ключевые слова: синдром VEXAS, синдром SAVI, синдром COPA, системный васкулит, моногенный аутовоспалительный синдром, васкулопатия

Для цитирования: Бекетова ТВ, Бекетова МФ, Насонов ЕЛ. Моногенные аутовоспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):458–465.

MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES WITH FEATURES OF SYSTEMIC VASCULITIS: A NEW FIELD OF RHEUMATOLOGY

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Maria F. Beketova⁴, Evgeny L. Nasonov^{2,5}

The article is dedicated to a new actual problem in rheumatology: vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes in adult. The features of the clinical course of the rarely diagnosed VEXAS syndrome, as well as the SAVI and COPA syndromes, which sometimes occur in adults, are considered. Promising directions of future treatment are discussed.

Key words: syndrome VEXAS; syndrome SAVI; syndrome COPA; systemic vasculitis; monogenic autoinflammatory syndrome; vasculopathy

For citation: Beketova TV, Beketova MF, Nasonov EL. Monogenic autoinflammatory syndromes with features of systemic vasculitis: a new field of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):458–465 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-458-465

¹Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

⁴Lomonosov Moscow State University 119234, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Бекетова Мария Федоровна, beketova_maria@rambler.ru
Contacts: Maria Beketova, beketova_maria@rambler.ru

Поступила 01.07.2023
Принята 11.07.2023

За последние годы с возрастающим интересом широко обсуждается новая актуальная проблема ревматологии — моногенные аутовоспалительные синдромы, ряд которых проявляют черты системных васкулитов (СВ) или васкулопатии.

Описанный за последние 20 лет широкий спектр моногенных аутовоспалительных заболеваний [1, 2], патогенез которых не до конца расшифрован, манифестируют как в детском, так и во взрослом возрасте и характеризуются тяжелым течением с высокой летальностью при этом эффективные схемы лечения в настоящее время находятся только на стадии разработки.

В представленном обзоре внимание будет сфокусировано на некоторых вариантах моногенных СВ, наблюдающихся у взрослых, синдроме VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic), а также на интерферопатиях — синдроме COPA (coatamer protein subunit alpha) и синдроме SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy) (табл. 1). Помимо этого, широкий спектр моногенных васкулитов и васкулопатий [1] включает: семейную средиземноморскую лихорадку (периодическая болезнь),

которая может сочетаться с IgA-васкулитом или узелковым полиартериитом (УП); криопирин-ассоциированный синдром периодической лихорадки (CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes) с возможным поражением мелких сосудов кожи и сетчатки; периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), который может проявляться в виде СВ мелких и средних сосудов, панникулита; синдром PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne; пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне), сопровождающийся васкулитом центральной нервной системы; синдром периодический лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы (MKD, mevalonate kinase deficiency) или синдром гипер-IgD с кожным васкулитом; гаплонедостаточность A20 с наследственным аутовоспалительным синдромом, напоминающим болезнь Бехчета. До настоящего времени только в детском возрасте описаны: патология, связанная с дефицитом аденозиндеаминазы 2-го типа (DADA2, deficiency of adenosine deaminase 2) с системной васкулопатией, напоминающей УП; синдром Aicardi — Goutieres с возможным

Таблица 1. Характеристика отдельных моногенных аутовоспалительных синдромов с чертами системных васкулитов, описанных во взрослом возрасте

Название	Ключевые звенья патогенеза	Пол; возраст	Основные клинические проявления	Встречающиеся иммунные нарушения
Синдром VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)	Мутации в гене <i>UBA1</i> миелоидных клеток Нарушение убиквитинирования. Ответ развернутого белка (UPR) Аномальная клеточная аутофагия Характерно присутствие вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках костного мозга	Преобладает мужской; старше 40 лет	Хондрит ушей/носа или рецидивирующий полихондрит Поражение кожи (нейтрофильный дерматоз, кожный васкулит) Легочные инфильтраты Гематологическая патология (макроцитарная анемия, МДС, множественная миелома)	Гиперпродукция АНЦА Повышение СРБ
Синдром COPA (coatamer protein subunit alpha)	Мутации в гене <i>COPA</i> Ответ развернутого белка (UPR) Активация сигнального пути ИФН-1 Аномальная клеточная аутофагия	Преобладает женский; в большинстве случаев — до 5 лет	Поражение легких (ДАК, ИЗЛ) ГН Артрит (может напоминать ревматоидный артрит)	Гиперпродукция АНА, АНЦА, АЦЦП, РФ
Синдром SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy)	Мутации гена <i>TMEM137</i> , кодирующего белок STING (индуктор ИФН-1)	Нет половых различий; в большинстве случаев — до 12 лет	Поражение респираторных органов (ИЗЛ, легочный фиброз, перфорация носовой перегородки) Поражение кожи (дигитальные некрозы, сетчатое ливедо, телеангиоэктазии, полиморфные кожные высыпания)	Гиперпродукция АНА, АНЦА, АКЛ Повышение СРБ

Примечание: UPR — ответ развернутого белка (unfolded protein response); МДС — миелодиспластический синдром; АНЦА — анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела; ИФН — интерферон; ДАК — диффузное альвеолярное кровотечение; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких; ГН — гломерулонефрит; АНА — антиядерные антитела; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду; РФ — ревматоидный фактор; АКЛ — антитела к кардиолипину; СРБ — С-реактивный белок

васкулитом внутричерепных сосудов; отулин-ассоциированный васкулит; дефицит антагониста рецепторов интерлейкина 1 (DIRA, deficiency of IL-1 receptor antagonist), сопровождающийся васкулитом центральной нервной системы, и другие патологии.

Синдром VEXAS

Термин VEXAS [3] является аббревиатурой, объединяющей ключевые особенности заболевания, включая:

- вакуоли в предшественниках миелоидных и эритроидных клеток костного мозга;
- фермент E1, активирующий убиквитин;

- мутации в X-сцепленном гене *UBA1* (кодирует фермент E1) миелоидных клеток;
- аутовоспалительные реакции;
- соматические мутации клеток крови с манифестацией в позднем возрасте.

Впервые синдром VEXAS был описан совсем недавно [4], в 2020 г., международной группой исследователей, которые представили когорту 25 мужчин старше 40 лет (медиана – 64 [45–80] года). Заболевание, протекавшее с лихорадкой и цитопенией, было рефрактерно к лечению и у 40% закончилось фатально. Отмечался СВ с поражением кожи, легких, полихондритом. У большинства пациентов клиническая картина могла соответствовать иммуновоспалительным заболеваниям (рецидивирующий полихондрит,

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика синдромов VEXAS, COPA и SAVI

Возможные клинические проявления	Синдром VEXAS	Синдром COPA	Синдром SAVI
Поражение легких	Легочные инфильтраты Нейтрофильный альвеолит Плеврит Легочный фиброз Облитерирующий бронхиолит	ИЗЛ ДАК Легочный фиброз	ИЗЛ Легочный фиброз Легочная артериальная гипертензия Инфекции респираторного тракта
Поражение ЛОР-органов	Хондрит носа/ушей Рецидивирующий полихондрит Нейросенсорная тугоухость	–	Перфорация носовой перегородки
Дерматологические проявления	Нейтрофильный дерматоз Лейкоцитокластический васкулит Васкулит сосудов среднего калибра Узловатая эритема Крапивница	Витилиго Полиморфные кожные высыпания	Полиморфные кожные высыпания Дигитальные некрозы Дистальная ишемия вплоть до ампутации конечности Синдром Рейно Телеангиоэктазии Сетчатое ливедо Генерализованный пустеллез Инфекции кожи и мягких тканей Ониходистрофия Алопеция
Гематологические проявления	Макроцитарная анемия Лейкопения МДС Множественная миелома Моноклональная гаммапатия неопределенного значения Лимфаденопатия Гепатоспленомегалия	Анемия вследствие ДАК	Лимфаденопатия
Поражение почек	Протеинурия Гематурия Васкулит сосудов среднего калибра	ГН	Протеинурия Гематурия ГН
Неврологические проявления	Головная боль Сенсорная нейропатия Множественная моноейропатия	Оптический нейромиеелит Расстройства поведения	Ишемический/геморрагический инсульт Инфекции ЦНС
Офтальмологические проявления	Увеит Склерит, эписклерит Периорбитальный отек	–	–
Другие	Венозные тромбозы Артрит, миозит Миокардит Колит Орхит/эпидимит	Артрит, артралгии	Артрит, артралгии, миозит Аутоиммунный тиреоидит

Примечание: VEXAS – vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic; COPA – coatomer protein subunit alpha; SAVI – STING-associated vasculopathy with onset in infancy; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение; МДС – миелодиспластический синдром; ГН – гломеруло-нефрит; ЦНС – центральная нервная система

синдром Свита, УП, гигантоклеточный артериит), гематологической патологии (миелодиспластический синдром, множественная миелома, мегалобластная анемия) или их сочетанию. При исследовании костного мозга выявлены характерные вакуоли в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках. Мутации в гене *UBA1* были обнаружены более чем в половине гемопоэтических стволовых клеток, включая миелоидные клетки периферической крови, но не в лимфоцитах или фибробластах. У пациентов с синдромом VEXAS отмечено спонтанное образование внеклеточных ловушек нейтрофилов [4].

Синдром VEXAS ассоциирован с мужским полом и у женщин описан только при наличии одной функционирующей X-хромосомы [5–8]. Интересно, что мутации в гене *UBA1* у родственников пациентов обнаружены не были [4].

В основе синдрома VEXAS лежат нарушения убиквитинирования (или убиквитилирования), ферментативной посттрансляционной модификации, заключающейся в присоединении убиквитина к белковому субстрату в цитоплазме клетки, что необходимо для регуляции ряда внутриклеточных процессов [9], включая протеолитическую деградацию белков, их внутриклеточную локализацию, межбелковые взаимодействия, сборку мультибелковых комплексов, воспалительную сигнализацию, репарацию ДНК, аутофагию [10]. Для активации убиквитина необходимо участие ферментативного каскада E1, E2, E3. Вследствие мутации в гене *UBA1*, кодирующего фермент E1, происходит нарушение активации убиквитина с накоплением несвернутых белков и развитием стресса эндоплазматического ретикула (ЭР), что запускает ответ типа UPR (unfolded protein response, ответ развернутого белка) с дальнейшим неконтролируемым воспалением, продукцией интерферона (ИФН) 1-го типа, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 [4], дисрегуляцией аутофагии [11].

Следует отметить, что изначально механизмы UPR направлены на восстановление функции клетки путем выработки специфических транскрипционных факторов, способствующих активации шаперонов (участвуют в сворачивании белков), ИФН-1. С другой стороны, ответ типа UPR может запускать механизмы апоптоза [12].

Аутовоспалительные реакции при синдроме VEXAS могут включать гиперпродукцию антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), которые выявляют в единичных случаях синдрома VEXAS [9, 13].

Синдром VEXAS характеризуется полиморфизмом течения с широким спектром клинических проявлений (табл. 2) и может включать такие самостоятельные состояния, как нейтрофильный дерматит, синдром Свита, рецидивирующий полихондрит, миелодиспластический синдром (МДС), множественная миелома, УП, гигантоклеточный артериит, с чем связаны существенные диагностические сложности [11].

В первую очередь, синдром VEXAS стоит предполагать при сочетании четырех признаков: рецидивирующего хондрита (носа и ушей); поражения кожи (нейтрофильный дерматоз, кожный васкулит); гематологической патологии (макроцитарная анемия, МДС, множественная миелома, типичные морфологические изменения в костном мозге с присутствием вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках); легочных инфильтратов [4, 14].

Принято считать, что анемия хронического воспаления является гипохромной микроцитарной. Однако

при синдроме VEXAS почти во всех случаях наблюдается макроцитарная анемия, что может стать ключом к установлению диагноза. По мнению М.А. Ferrada и соавт. [15], синдром VEXAS можно предсказать до проведения генетического обследования в случае присутствия у пациентов мужского пола клинических проявлений рецидивирующего полихондрита, макроцитарной анемии (с величиной объема эритроцитов (MCV, mean corpuscular volume) более 100) и снижения числа тромбоцитов (менее $200 \times 10^9/\text{л}$). М.Н.В. Rasch и соавт. предлагают рассматривать макроцитарную анемию и воспалительные реакции, не связанные с инфекциями или злокачественными новообразованиями, в качестве больших признаков манифестации синдрома VEXAS [9] (табл. 3). К малым признакам отнесены поражение кожи, артрит, лихорадка, снижение массы тела, поражение глаз, хондрит, легочные инфильтраты, венозные тромбозы, цитопения (МДС), лимфаденопатия. При наличии двух больших признаков и одного или более малых признаков обосновано проведение генетического исследования для выявления мутации в гене *UBA1*. Таким образом, необъяснимая макроцитарная анемия у пациентов с воспалительной реакцией и полиорганном поражением должна включать в круг диагностического поиска синдром VEXAS.

Таблица 3. Манифестные признаки синдрома VEXAS, предложенные в 2022 г. М.Н.В. Rasch и соавт. [9]

Большие признаки	Малые признаки
– Макроцитарная анемия	– Поражение кожи
– Необъяснимая воспалительная реакция	– Артрит
	– Лихорадка
	– Снижение массы тела
	– Поражение глаз
	– Хондрит
	– Легочные инфильтраты
	– Венозные тромбозы
	– Цитопения (МДС)
	– Лимфаденопатия

*При наличии двух больших признаков и ≥ 1 малого признака обосновано проведение генетического исследования для выявления мутации в гене *UBA1**

Примечание: МДС – миелодиспластический синдром

По данным опубликованного в 2022 г. крупного французского исследования [16], включившего 116 пациентов с синдромом VEXAS (111 мужчин; медиана манифестации заболевания – 71 [66,2–76] год), к основным клиническим проявлениям относились поражение кожи (83%), лихорадку (64%), снижение массы тела (62%), поражение легких (50%), офтальмологические симптомы (39%), хондрит (36%), венозные тромбозы (35%), лимфаденопатию (34%), артралгии (27%). Поражение почек отмечено у 9,5% и может быть обусловлено моноклональной гаммапатией почечного значения или множественной миеломой; описан васкулит сосудов почек среднего калибра [17]. Поражение легких преимущественно характеризовалось легочными инфильтратами (40,5%) и плевритом (9,5%). Поражение кожи характеризовалось нейтрофильным дерматитом (39,6%), кожным васкулитом (25,9%), узловатой эритемой (12,9%), крапивницей (8,6%), папулезно-эритематозными высыпаниями (21,5%). Поражение глаз вклю-

чало увеит (9,5%), склерит (8,6%), эписклерит (12,1%) и периорбитальный отек (8,6%). Средние значения С-реактивного белка (СРБ) составляли 30 (7,3–154) мг/л. Гематологические нарушения отмечены у 50%, включая МДС (у 58 из 116 пациентов) и моноклональную гаммапатию неопределенного значения (у 12 из 116 пациентов, всегда в сочетании с МДС). Средние значения гемоглобина составили 101 (90–115) г/л, MCV – 101 (94–106) [16].

R. Stubbins и соавт. в 2022 г. проанализировали представленные в литературе когорты пациентов с синдромом VEXAS: основными клиническими проявлениями у 197 пациентов (190 мужчин; медиана манифестации заболевания – 71 [43–93] год) [14] были поражение кожи (82%), лихорадка (72%), конституциональные нарушения (54%), поражение легких (51%), хондрит (49%), венозные тромбозы (37%), артрит или артралгии (30%). Гематологическая патология включала МДС (49%), моноклональную гаммапатию/множественную миелому (11%). Интересно, что седловидная деформация носа и деформация наружного уха, типичные для истинного рецидивирующего полихондрита, не наблюдаются при синдроме VEXAS [15].

МДС, встречающийся в половине случаев синдрома VEXAS, ассоциируется с резистентностью к терапии и высокой летальностью (пятилетняя выживаемость – 62,7%) [14, 16]. По сравнению со случаями синдрома VEXAS без МДС, его наличие чаще ассоциируется с лихорадкой (55% и 76% соответственно; $p=0,02$), поражением желудочно-кишечного тракта (5,2 и 22,4%; $p=0,015$), легочными инфильтратами (29,3 и 53,6%; $p=0,025$) и артралгиями (17,2% и 39,7%; $p=0,009$) [16].

Одним из перспективных методов лечения такого агрессивного рефрактерного заболевания, как синдром VEXAS, является применение азациитидина – гипометилирующего препарата, используемого для терапии МДС [18–20]. Так, по данным многоцентрового французского регистра [18], при назначении 11 пациентам с синдромом VEXAS и МДС азациитидина в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) клинический ответ отмечен в 46% случаев при удовлетворительном профиле безопасности, скорость достижения эффекта в среднем составила 16 (6–27) месяцев, при этом суточная доза ГК впоследствии была снижена до 10 (0–20) мг. Три пациента прекратили лечение (после 7–11 циклов) в связи с выполнением аллогенной трансплантации стволовых клеток (алло-ТСК). Изолированное применение ингибиторов цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) или азатиоприна без азациитидина было малоэффективным.

Алло-ТСК может стать перспективным направлением лечения, ее успешное применение описано у небольшого числа пациентов с синдромом VEXAS [18, 19]. В настоящее время проходит клиническое испытание II фазы (NCT05027945) алло-ТСК у пациентов с синдромом VEXAS [21].

Применяемые в ревматологии схемы иммуносупрессивной терапии, включающие ГК и цитостатики, малоэффективны [4]. Монотерапия ГК в высоких дозах может быть эффективна, однако при снижении дозы, как правило, наблюдается обострение [16]. Описано успешное применение комбинации ГК с ингибитором ИЛ-1 анакинрой или ингибитором ИЛ-23 секукинумабом [9]. Сообщалось об эффективном лечении анакинрой и циклоспорином А [22], ингибитором ИЛ-6 тоцилизумабом [23].

Имеются сообщения о применении ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase). Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании 30 пациентов с син-

дромом VEXAS при назначении селективного ингибитора JAK1 и JAK2 руксолитиниба отмечен клинический ответ через 1, 3 и 6 месяцев после начала терапии в 50%, 57% и 82% случаев соответственно. При сравнении руксолитиниба с другими ингибиторами JAK клинический ответ наблюдался соответственно в 67% и 38% случаев через 1 месяц, в 83% и 18% – через 3 месяца, в 87% и 11% – через 6 месяцев. Существенное снижение дозы ГК стало возможным у 83,6% при использовании руксолитиниба и у 75% – при использовании других ингибиторов, в том числе у 3 пациентов ГК были отменены [24].

Синдром SAVI

Аутовоспалительное заболевание, развивающееся из-за мутации с усилением функции гена *TMEM137*, кодирующего белок STING (stimulator of interferon genes), индуктора ИФН-1 [25], получило название синдром SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy, STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве) и впервые было описано в 2014 г. Y. Liu и соавт. у 6 пациентов с поражением легких, кожными высыпаниями, перфорацией носовой перегородки и гангреной пальцев [26]. Интересно, что наблюдался высокий титр аутоантител: к кардиолипину (АКЛ) – у 5 из 6, антинуклеарных антител (АНА) – у 3 из 6, АНЦА со специфичностью к протеиназе-3 – в 1 случае.

Экспрессия STING может выявляться в различных клетках, включая сосудистый эндотелий, альвеолярные макрофаги, бронхиальный эпителий, кожные фибробласты, Т-клетки, моноциты, естественные киллеры, но не определяется в нейтрофилах и покоящихся В-клетках [26]. Связывание STING с циклическим гуанозинмонофосфатом опосредует продукцию ИФН- β посредством TANK-связывающей киназы 1 (TBK1, TANK-binding kinase 1) и регуляторного фактора ИФН-3 (IRF-3, interferon regulatory factor 3). ИФН- β активирует путь JAK, включая JAK1 и тирозинкиназу 2. Фосфорилированные STAT1 и STAT2 образуют гетеродимер, который приводит к вовлечению IRF и образованию комплекса ИФН – IRF-3, являющегося активатором транскрипции генов ИФН-1. Дальнейший синтез ИФН-1 приводит к дополнительной активации STING [26, 27].

Клиническая картина синдрома SAVI, как и синдрома VEXAS, может включать поражение различных органов и систем (см. табл. 2). Согласно данным F. Staels и соавт., в 2020 г. проанализировавших клинические проявления у 56 пациентов с синдромом SAVI, наиболее часто наблюдается поражение респираторных органов (интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) – у 64,3%, легочный фиброз – у 30,4%), верхних дыхательных путей (перфорация носовой перегородки – у 21,4%), васкулопатия кожи (дистальная ишемия (включая дигитальные некрозы) – у 57,1%, сетчатое ливедо – у 32,1%, телеангиоэктазии – у 32,1%, различные другие высыпания – у 46,4%) [28]. Также может встречаться поражение волос и ногтей (ониходистрофия – у 21,4%, алопеция – у 8,9%), вовлечение почек (у 5,4%), ишемический/геморрагический инсульт (у 5,4%), артрит (у 7,1%), миозит (у 7,1%), Гиперпродукцию аутоантител выявляют в 62% случаев, преимущественно АНА, возможно присутствие АНЦА и АКЛ, наблюдается высокая лабораторная воспалительная активность..

Синдром SAVI обычно проявляется в раннем возрасте, в большинстве случаев – до 12 лет, у 35,7% – в неонаталь-

ном периоде [28], однако описано несколько случаев манифестации во взрослом возрасте [28–31]. Так, у 19-летнего пациента с синдромом SAVI, подтвержденным при генетическом исследовании, отмечалась клиническая картина АНЦА-ассоциированного СВ (АНЦА-СВ) с поражением легких (кровохарканье), почек (протеинурия, гематурия, морфологически картина малоиммунного гломерулонефрита (ГН) с полулуниями, отложениями СЗ в мезангии), глаз (ирит), гиперпродукцией АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе. В качестве лечения применяли ритуксимаб, ГК и азатиоприн, что привело к ремиссии офтальмологических проявлений и уменьшению признаков поражения почек [28]. Еще один случай синдрома SAVI описан у 37-летнего мужчины с 18-летним анамнезом рентгенологических изменений в легких, у которого выявлено ИЗЛ, наблюдалась ониходистрофия, присутствовала гиперпродукция АНА, антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), антител к ДНК, антител к Jo-1 и АКЛ. Отсутствовал ответ на терапию руксолитинибом с летальным исходом через 4 месяца [29]. Синдром SAVI диагностирован у 20-летней женщины с ИЗЛ, фиброзом легких, поражением кожи (телеангиоэктазии, очаги атрофии на кистях, эритематозные высыпания) и ногтей (ониходистрофия), артралгиями, транзиторным повышением уровней АНА и АНЦА [31]. Лечение включало трансплантацию легких.

В литературе присутствуют сообщения о применении ингибиторов JAK, в основном JAK1/2, эффективность которых составляет 60–75% [27, 29]. Обсуждается, что препараты, направленные на JAK1/2, могут быть более эффективны, чем препараты, направленные на JAK1/3 [27]. Рассматривают преимущества применения селективных ингибиторов JAK1 филготиниба и упадацитиниба, [26]. Обсуждается перспективность прямого ингибирования STING [27].

Синдром СОРА

Гетерозиготные мутации в гене *СОРА*, кодирующем альфа-субъединицу коаномерного комплекса-I (СОРА, coatomer protein α), сопровождающиеся воспалительным синдромом с преимущественным поражением легких, почек и суставов, были описаны в 2015 г. группой исследователей из США [32] как синдром СОРА (coatomer protein subunit alpha). Отмечена ассоциация с женским полом [33].

В большинстве случаев заболевание проявляется в раннем возрасте (в 66% случаев – до 5 лет), однако описана манифестация и во взрослом возрасте [32, 34–36]. В ходе секвенирования 427 пациентов, перенесших трансплантацию легких, у 4 пациентов был диагностирован синдром СОРА, при этом во взрослом возрасте они наблюдались по поводу ревматоидного артрита или идиопатического легочного фиброза [37].

Физиологической функцией СОРА является перемещение белков, в том числе STING, из комплекса Гольджи в ЭР [33]. Мутации в гене *СОРА*, понижающие внутриклеточное связывание белков и способствующие их дефициту в ЭР, ведут к компенсаторному гиперсинтезу белка на более высокой скорости. Наблюдается внутриклеточный стресс ЭР с развитием UPR, активацией сигнального пути ИФН-1, аномальной клеточной аутофагии [32, 38, 39]. При синдроме СОРА продемонстрированы высокие уровни фосфорилированных TBK1 и STING в комплексе Гольджи, свидетельствующие об активации STING [40, 41].

Для синдрома СОРА характерно увеличение Т-хелперов 17-го типа и экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-23 [32, 42]. С высокой частотой определяется гиперпродукция аутоантител: у 66% пациентов – АНА, у 58% – АНЦА, у 80% – АЦЦП, в 55% случаев выявляют ревматоидный фактор (РФ), может отмечаться умеренное повышение лабораторной воспалительной активности [43].

Клинические проявления синдрома СОРА, в отличие от синдрома VEXAS и синдрома SAVI, менее вариабельны и включают прежде всего поражение легких в виде бронхоэктаза, ИЗЛ с частым развитием диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК), ГН и артрит (табл. 2). Интересно, что при синдроме СОРА изменения в легких по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии сопровождаются образованием кист, которые обычно не наблюдаются при ДАК другого генеза [33]. Поражение почек морфологически крайне разнообразно и, вероятно, не предполагает единого иммунологического механизма. При биопсии почки может быть выявлен ГН с полулуниями, отложениями иммунных комплексов, очаговый ГН, IgA-нефропатия и другие патологии. ГН с клеточными полулуниями выявляют у 75% пациентов [33]. Синдром СОРА, сопровождающийся порой тяжелым деформирующим полиартритом, может протекать под маской ювениального идиопатического артрита или ревматоидного артрита [44].

Описана эффективная терапия ингибитором JAK1/2 барицитинибом у 15-летней девочки с длительным ИЗЛ, полиартритом с ревматоидными узелками и высокой гиперпродукцией АНА, АЦЦП и РФ [43]. Ранее ей проводили терапию метотрексатом и этанерцептом с достижением ремиссии в течение многих лет, однако метотрексат был отменен из-за токсичности, а последующая монотерапия этанерцептом была неэффективна. После назначения барицитиниба отмечено быстрое улучшение с исчезновением артралгий и утренней скованности, через 12 месяцев достигнута низкая активность заболевания со стабилизацией изменений в легких. В другом наблюдении в результате лечения руксолитинибом у 11-летней девочки с тяжелым поражением легких, эпизодами ДАК и тяжелой анемией наблюдалось клиническое улучшение с уменьшением одышки, повышением гемоглобина, но через 12 месяцев сохранялись признаки поражения легких [44].

Среди возможных стратегий терапии обсуждают применение сиролимуза, подавляющего активацию киназы, которая является мишенью для рапамицина в организме млекопитающих (mTOR, mammalian Target of Rapamycin) – ее активность увеличивается при высоком уровне стресса ЭР [33].

Помимо этого, эффективным методом лечения для синдрома СОРА и синдрома SAVI может стать ингибитор рецептора ИФН- α/β анифролумаб, разработанный для системной красной волчанки, полигенной интерферопатии 1-го типа, эффективность которого продемонстрирована и при другой моногенной интерферопатии 1-го типа с нарушением функции DNASE2 (deoxyribonuclease 2) [45].

Таким образом, круг дифференциального диагноза хорошо нам известных заболеваний, таких как АНЦА-СВ, УП, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, требует расширения с включением в него моногенных СВ и васкулопатий. Вероятно, в ревматологии терапия будущего станет основываться на выделении фенотипа иммунных нарушений, что повысит ее результативность.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:377. doi: 10.3389/fped.2018.00377
- Салугина СО, Федоров ЕС, Агафонова ЕМ. Моногенные ауто-воспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125-132. [Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: What a rheumatologist should know. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
- Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 2021;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455
- Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
- Arlet JB, Terrier B, Kosmider O. Mutant *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2021;22:2163. doi: 10.1056/NEJMc2102124
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
- Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, Bourbon E, Mestrallet F, Sujobert P, et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):e402-e403. doi: 10.1093/rheumatology/keab392
- Stubbins RJ, McGinnis E, Johal B, Chen LY, Wilson L, Cardona DO, et al. Nevill TJ. VEXAS syndrome in a female patient with constitutional 45,X (Turner syndrome). *Haematologica*. 2022;107(4):1011-1013. doi: 10.3324/haematol.2021.280238
- Rasch MNB, Szabados F, Jensen JMB, Nielsen KO, Hauge EM, Troldborg A. Patients with VEXAS diagnosed in a Danish tertiary rheumatology setting have highly elevated inflammatory markers, macrocytic anaemia and negative autoimmune biomarkers. *RMD Open*. 2022;8(2):e002492. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002492
- Templé M, Kosmider O. VEXAS syndrome: A novelty in MDS landscape. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1590. doi: 10.3390/diagnostics12071590
- Watanabe R, Kiji M, Hashimoto M. Vasculitis associated with VEXAS syndrome: A literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:983939. doi: 10.3389/fmed.2022.983939
- Beck DB, Werner A, Kastner DL, Aksentijevich I. Disorders of ubiquitylation: Unchained inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):435-447. doi: 10.1038/s41584-022-00778-4
- Muratore F, Marvisi C, Castrignanò P, Nicoli D, Farnetti E, Bonanno O, et al. VEXAS syndrome: A case series from a single-center cohort of Italian patients with vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):665-670. doi: 10.1002/art.41992
- Stubbins RJ, Cherniawsky H, Chen LY, Nevill TJ. Innovations in genomics for undiagnosed diseases: Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome. *CMAJ*. 2022;194(14):E524-E527. doi: 10.1503/cmaj.211770
- Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells KV, Patel B, Groarke EM, et al. Somatic mutations in *UBA1* define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1886-1895. doi: 10.1002/art.41743
- Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, et al.; French VEXAS group; GFEV, GFM, CERE-MAIA, MINHEMON. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: Large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):564-574. doi: 10.1111/bjd.20805
- van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPJ, Kwakernaak AJ, de Sevaux RGL, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in *UBA1*: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014
- Comont T, Heiblig M, Rivière E, Terriou L, Rossignol J, Bouscary D, et al.; French VEXAS study group, Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) and MedecineInterne, HEMato et ONco (MINHEMON) group. Azacitidine for patients with vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: Data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2022;196(4):969-974. doi: 10.1111/bjh.17893
- Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: A 2-center experience. *Blood Adv*. 2022;6(3):998-1003. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004749
- Loschi M, Roux C, Sudaka I, Ferrero-Vacher C, Marceau-Renaut A, Duployez N, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative therapeutic approach for VEXAS syndrome: A case report. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(2):315-318. doi: 10.1038/s41409-021-01544-y
- A phase II study of allogeneic hematopoietic stem cell transplant for subjects with VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome. *ClinicalTrials.gov*. NCT05027945. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05027945> (Accessed: 8th July 2023).
- Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Grassini G, Cangi MG, et al. Successful use of cyclosporine A and interleukin-1 blocker combination therapy in VEXAS syndrome: A single-center case series. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1302-1303. doi: 10.1002/art.42101
- Goyal A, Narayanan D, Wong W, Laga AC, Connell NT, Ritter SY, et al. Tocilizumab for treatment of cutaneous and systemic manifestations of vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome without myelodysplastic syndrome. *JAAD Case Rep*. 2022;23:15-19. doi: 10.1016/j.jidcr.2022.02.022
- Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, Barba T, Gerfaud-Valentin M, Mékinian A, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: A retrospective multicenter study. *Blood*. 2022;140(8):927-931. doi: 10.1182/blood.202016642
- Wan R, Fänder J, Zakaraia I, Lee-Kirsch MA, Wolf C, Lucas N, et al. Phenotypic spectrum in recessive STING-associated vasculopathy with onset in infancy: Four novel cases and analysis of previously reported cases. *Front Immunol*. 2022;13:1029423. doi: 10.3389/fimmu.2022.1029423
- Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(6):507-518. doi: 10.1056/NEJMoa1312625
- David C, Frémond ML. Lung Inflammation in STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *Cells*. 2022;11(3):318. doi: 10.3390/cells11030318
- Staels F, Betrains A, Doubel P, Willemsen M, Cleemput V, Vanderschueren S, et al. Adult-onset ANCA-associated vasculitis in SAVI: Extension of the phenotypic spectrum, case report and review of the literature. *Front Immunol*. 2020;11:575219. doi: 10.3389/fimmu.2020.575219

29. Wang Y, Wang F, Zhang X. STING-associated vasculopathy with onset in infancy: A familial case series report and literature review. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):176. doi: 10.21037/atm-20-6198
30. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzberg MC, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest.* 2014;124(12):5516-5520. doi: 10.1172/JCI179100
31. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, et al. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (*TMEM173* mutation). *Chest.* 2016;150(3):e65-e71. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.682
32. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, et al.; COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet.* 2015;47(6):654-660. doi: 10.1038/ng.3279
33. Vece TJ, Watkin LB, Nicholas S, Canter D, Braun MC, Guillerman RP, et al. COPA syndrome: A novel autosomal dominant immune dysregulatory disease. *J Clin Immunol.* 2016;36(4):377-387. doi: 10.1007/s10875-016-0271-8
34. Taveira-DaSilva AM, Markello TC, Kleiner DE, Jones AM, Groden C, Macnamara E, et al. Expanding the phenotype of COPA syndrome: A kindred with typical and atypical features. *J Med Genet.* 2019;56(11):778-782. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105560
35. Jensson BO, Hansdottir S, Arnadottir GA, Sulem G, Kristjansson RP, Oddsson A, et al. COPA syndrome in an Icelandic family caused by a recurrent missense mutation in COPA. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):129. doi: 10.1186/s12881-017-0490-8
36. Patel JH, Buzard KL, Israel HA. Presentation of COPA syndrome in an adult: A newly described primary immunodeficiency. Seattle, WA: American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2018.
37. Beshay S, Osuna I, Smith J, Branch J, Muruato L, DeGuzman M, et al. COPA syndrome-associated mutations in lung transplant recipients for interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/copa-syndrome-associated-mutations-in-lung-transplant-recipients-for-interstitial-lung-disease> (Accessed: 8th July 2023).
38. Lepelley A, Martin-Niël MJ, Le Bihan M, Marsh JA, Uggen-ti C, Rice GI, et al. Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *J Exp Med.* 2020;217(11):e20200600. doi: 10.1084/jem.20200600
39. Steiner A, Hrovat-Schäale K, Prigione I, Yu CH, Laohamonthonkul P, Harapas CR, et al. Deficiency in coatamer complex I causes aberrant activation of STING signalling. *Nat Commun.* 2022;13(1):2321. doi: 10.1038/s41467-022-29946-6
40. Deng Z, Chong Z, Law CS, Mukai K, Ho FO, Martinu T, et al. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. *J Exp Med.* 2020;217(11):e20201045. doi: 10.1084/jem.20201045
41. Volpi S, Tsui J, Mariani M, Pastorino C, Caorsi R, Sacco O, et al. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *Clin Immunol.* 2018;187:33-36. doi: 10.1016/j.clim.2017.10.001
42. Patwardhan A, Spencer CH. An unprecedented COPA gene mutation in two patients in the same family: Comparative clinical analysis of newly reported patients with other known COPA gene mutations. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):59. doi: 10.1186/s12969-019-0359-9
43. Krutzke S, Rietschel C, Horneff G. Baricitinib in therapy of COPA syndrome in a 15-year-old girl. *Eur J Rheumatol.* 2019;7(Suppl 1):1-4. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.18177
44. Frémond ML, Legendre M, Fayon M, Clement A, Filhol-Blin E, Richard N, et al. Use of ruxolitinib in COPA syndrome manifesting as life-threatening alveolar haemorrhage. *Thorax.* 2020;75(1):92-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213892
45. Doroudchi A, Butte M. First reported use of anifrolumab to treat a monogenic interferonopathy (DNASE2 loss of function). *Clin Immunol.* 2023;250. doi: 10.1016/j.clim.2023.109593

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Бекетова М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

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