

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 05.07.2021
Принята к печати 26.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-132-139

Клинический случай интерферонопатии 1-го типа: гомозиготная мутация в гене *STAT2* с усилением активности белка

А.Л. Козлова¹, М.Е. Леонтьева¹, В.И. Бурлаков¹, З.А. Нестеренко¹, О.М. Лаба²,
М.В. Писарева², Н.Ю. Кан¹, А.Л. Хорева¹, А.А. Роппель¹, Д.В. Юхачева¹, Ю.А. Родина¹,
О.А. Швець¹, Е.А. Деордиева¹, Н.Б. Кузьменко¹, А.А. Мухина¹, А.П. Щербаков¹,
Д.С. Абрамов¹, Г.В. Терещенко¹, Д.М. Коновалов¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник отдела оптимизации лечения
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

Статья посвящена крайне редкому варианту интерферонопатии 1-го типа, связанному с гомозиготной мутацией с усилением активности белка gain of function (GOF) в гене *STAT2* у ребенка 5 лет. Впервые данный генетический вариант был описан в 2019 г. и к настоящему времени известно всего 3 случая с подобной патологией. В статье представлен четвертый клинический случай и наш опыт ведения пациента с *STAT2* GOF, также приведены ключевые аспекты патогенеза, клинической картины на основании анализа известных случаев этого заболевания. Отсутствие установленных критериев и методов лечения данного заболевания обусловлено редкостью встречаемости и относительной новизной описанной нозологии. Нами представлен опыт лечения с использованием ингибитора JAK-киназы с последующей оценкой эффективности проводимой терапии и нежелательных явлений. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: *STAT2* GOF, аутовоспалительный синдром, интерферонопатия 1-го типа, ингибитор JAK-киназы, дети

Козлова А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 132–139. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-132-139

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 05.07.2021

Accepted 26.07.2021

Clinical case of type I interferonopathy: homozygous *STAT2* gain-of-function mutation

A.L. Kozlova¹, M.E. Leonteva¹, V.I. Burlakov¹, Z.A. Nesterenko¹, O.M. Laba², M.V. Pisareva², N.Yu. Kan¹,
A.L. Khoreva¹, A.A. Roppelt¹, D.V. Yuhacheva¹, Yu.A. Rodina¹, O.A. Shvets¹, E.A. Deordieva¹, N.B. Kuzmenko¹,
A.A. Mukhina¹, A.P. Scherbakov¹, D.S. Abramov¹, G.V. Tereshchenko¹, D.M. Konovalov¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl

The article is devoted to an extremely rare variant of type I interferonopathies associated with a homozygous gain of function (GOF) mutation in the *STAT2* gene in a 5-year-old child. This genetic defect was first described in 2019, and so far only 3 cases are known in the world with a similar pathology. Here we present the fourth clinical case and our experience in managing a patient with *STAT2* GOF. The article presents the key aspects of the pathogenesis, clinical picture based on the analysis of all known cases of the disease. The absence of established criteria and methods of treatment for this disease is due to the rarity and relative novelty of the described nosology. We present the experience of treatment using a JAK kinase inhibitor, followed by an assessment of the effectiveness of the therapy and side effects. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

Key words: *STAT2* GOF, autoinflammatory syndrome, interferonopathy I type, treatment JAK inhibitor, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 132–139.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-132-139

Correspondence:

Anna L. Kozlova,
cand. med. sci., a senior researcher at the
Department of Treatment Optimization for
Immunodeficiencies, Department
of Immunology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

Интерферонопатии (ИФП) 1-го типа – это недавно описанная группа аутовоспалительных заболеваний, характеризующаяся дисрегуляцией пути интерферона (IFN) 1-го типа и различными аутовоспалительными и аутоиммунными проявлениями, связанными с избыточной активно-

стью IFNs. ИФП являются редкой патологией, частота варьирует от 1:10 000 до 1:10 000 000 [1]. Частота встречаемости недавно описанных заболеваний не подлежит подсчету, такие случаи в литературе на сегодняшний день единичные. К подобным редким случаям относится ИФП, связанная с мутацией в гене

STAT2, с усилением активности белка. В международной литературе описано всего 3 подобных случая [2, 3].

Впервые в 2019 г. Christopher J.A. Duncan и соавт. представили клинические наблюдения 2 братьев от близкородственного брака с гомозиготной заменой в гене STAT2. С рождения у детей отмечались тромбоцитопения с дальнейшим развитием панцитопении, поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде изменения белого вещества и кальцификации паренхимы головного мозга, развитие внутричерепного кровоизлияния, отставание в нейropsychическом развитии, гиперферритинемия, гипертрансаминаземия, повышение Д-димера. У одного ребенка наблюдалась протеинурия с артериальной гипертензией, при этом функция почек была сохранна. В дальнейшем развились признаки гемофагоцитоза. Другой ребенок в семье страдал частыми приступами апноэ, связанными с поражением ЦНС (таблица 1) [2].

В 2020 г. Conor Gruber и соавт. описали подобный клинический случай с гомозиготной мутацией в гене STAT2. У ребенка с рождения отмечались поражение кожи в виде язв, лимфаденит, судороги, кальцификация головного мозга, прогрессирующее интерстициальное поражение легких. В этой же семье ранее погибли в раннем возрасте 2 брата и сестра, предположительно от инфекционных осложнений без установленного патогена (таблица 1) [3]. Выявленный вариант в гене STAT2 GOF приводит к нарушению процесса негативной регуляции интерферонового ответа [3].

STAT (signal transducers and activators of transcription) – это семейство белков, которые участвуют в преобразовании сигнала и активации транскрипции. Они являются ключевыми белками в передаче сигналов цитокинов от клеточной мембраны в ядро, минуя привлечение вторичных мессенджеров [4]. Семейство STAT включает 7 разновидностей данного белка. Первыми были открыты белки STAT1 и STAT2 в 1990 г. как участники интерферонового пути передачи сигнала в клетках. STAT1, STAT3, STAT5A и STAT5B связываются с множеством различных лигандов в противовес белкам STAT2, STAT4 и STAT6, которые активируются только определенными цитокинами [5]. STAT2 активируется только в ответ на IFN- α , STAT4 – на IL-12 [4].

Белок STAT2 принимает активное участие в клеточном ответе на IFN 1-го и 3-го типов. Связывание IFN 1-го типа с рецепторным комплексом активирует фосфорилирование JAK-киназ: JAK1 (Janus kinase I) и TYK2 (Tyrosine kinase 2). Далее происходит активация сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции STAT1 и STAT2. Образуется гетеродимер, транслоцирующийся в ядро клетки,

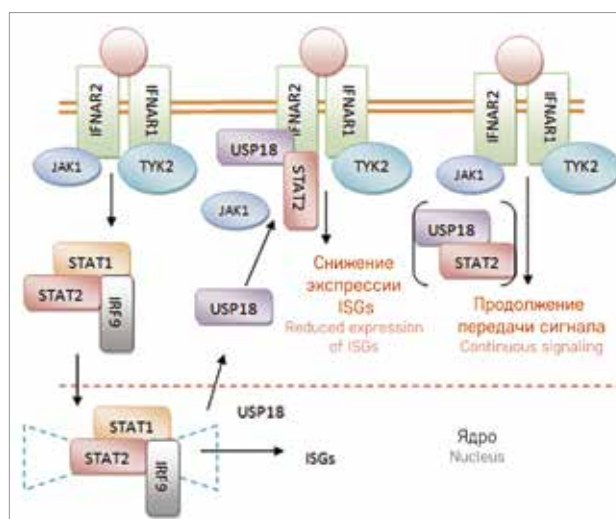
где молекулы STAT связываются с IRF9 (interferon-regulatory factor 9) с образованием комплекса ISGF3 (IFN-stimulated gene factor 3), который вызывает экспрессию IFN-стимулированных генов (ISG) посредством связывания с элементом ISRE (IFN-stimulated regulatory element), на целевых промоторах. Таким образом, активируется экспрессия множества генов, имеющих данный элемент в промоторе [6].

Другая функция STAT2 сопряжена с участием в негативной регуляции интерферонового ответа. Известными негативными регуляторами, которые участвуют в непосредственной передаче сигналов IFNAR, являются SOCS1 и SOCS3, а также убиквитин-специфическая протеаза 18 (USP18). USP18 играет ведущую роль, так как специфически взаимодействует с интерфероновым рецептором. USP18 напрямую связывается с внутриклеточной частью IFNAR2 и конкурирует с JAK1 за взаимодействие с рецептором, что приводит к ингибированию передачи сигналов IFN 1-го типа [7]. Для связывания USP18 с IFNAR2 необходим посредник. В данном случае роль адаптера играет белок STAT2. STAT2 одновременно связывается с USP18 и IFNAR2, создавая уникальный комплекс (USP18–IFNAR2–STAT2), благодаря которому USP18 способен фосфорилировать JAK1, а также снижать связывание IFN с IFNAR2 за счет димеризации самого рецептора (рисунки 1) [8].

Рисунок 1

Схематичное изображение нарушения интерферонового ответа (адаптировано из C.J.A. Duncan, 2019)

Figure 1
Schematic representation of interferon response impairment (adapted from C.J.A. Duncan, 2019)



При описанном генетическом варианте происходит перестройка в белке STAT2, в результате которой ослабевает молекулярная связь между STAT2 и USP18. STAT2 более не способен надлежащим образом транспортировать USP18 к IFNAR2 и удерживать его там. Следовательно, данный вид мутации относится к GOF не за счет усиления активности

транскрипционного комплекса, а, скорее, за счет неспособности мутированного *STAT2* осуществлять негативную регуляцию интерфероновой реакции [2].

Клинические проявления у пациентов со *STAT2* GOF весьма разнообразны, однако ведущим остается поражение ЦНС. У описанных пациентов наблюдались судороги, кальцификация головного мозга, изменение белого вещества, отставание в развитии, патология мозжечка, внутричерепные кровоизлияния. Патология со стороны нервной системы имела ранний дебют (в первые месяцы жизни) в виде нейровоспалительного заболевания. В гемограмме с рождения отмечаются анемия, тромбоцитопения, может быть выражен лимфопролиферативный синдром. Нарушения в иммунологическом статусе и тяжелые инфекционные процессы не характерны либо незначительны. Более специфичными симптомами данного заболевания являются интерстициальное поражение легочной ткани, асептические лихорадки и повышение экспрессии IFN-стимулированных генов (таблица 1).

Диагноз устанавливается по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных с обязательным проведением молекулярно-генетического анализа и оценкой функционального теста в виде экспрессии генов, индуцируемых IFN 1-го типа [9].

Терапевтические подходы для лечения пациентов с мутацией в гене *STAT2* GOF в настоящий момент не разработаны. Комплексная противомикробная терапия в сочетании с ГКС была неэффективна. В связи с поздней инициацией терапии оценить эффективность ингибиторов JAK-киназы в полной мере не представляется возможным [2, 3]. Лабораторно было доказано снижение уровня экспрессии ISGs у 2 братьев, описанных ранее, на фоне приема риксолинтиба, но в связи с поздним началом лечения множественные полиорганные нарушения привели к смерти пациентов [2].

Вопрос о проведении ТГСК остается нерешенным. Одному из описанных детей в связи с выраженной панцитопенией была проведена ТГСК, осложнившаяся течением тяжелого грамотрицательного сепсиса с летальным исходом [2].

Приводим клиническое наблюдение пациентки 5 лет с гомозиготной мутацией в гене *STAT2* GOF, проходившей лечение в отделении иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 2015 года рождения, от 3-й беременности, 2-х самостоятельных родов на сроке 40–41

нед. Семейный анамнез отягощен смертью первого ребенка в возрасте 5 лет, у которого в клинической картине наблюдались нейродегенеративные изменения, поражение легких (таблица 1).

У описываемой пациентки в неонатальном периоде отмечалась легкая тромбоцитопения (до 145 тыс/мкл). В 3 месяца впервые отмечена лихорадка до 39°C длительностью 2 нед на фоне течения фарингита, после которой развилось альтернирующее расходящееся косоглазие с птозом левого века. По данным исследования вызванных зрительных потенциалов выявлено двустороннее демиелинизирующее поражение путей зрительного анализатора с акцентом слева. В дальнейшем в гемограмме периодически отмечалось снижение уровня тромбоцитов, минимально до 59 тыс/мкл. В 2 года после перенесенной респираторной инфекции развились атаксия, вялость, слабость, дизартрия. По данным визуализации головного мозга (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) выявлены очаговые изменения головного мозга, участок лейкопатии правой височной доли и кальцификация в скорлупе хвостатых ядер с 2 сторон. В связи с подозрением на туберозный склероз проводилось молекулярно-генетическое исследование генов *TSC1* и *TSC2* – мутации не выявлены. Также периодически отмечалась нейтропения, минимально до 0,8 тыс/мкл с самостоятельной нормализацией показателей. Биохимические показатели крови были без значимых изменений. Повышение острофазовых белков крови не отмечалось.

При проведении полного экзомного секвенирования выявлена замена в гене *STAT2* с.442C>T, p.Arg148Trp в гомозиготном состоянии, описанная ранее у пациентов с *STAT2* GOF [2]. Аналогичные замены в гетерозиготном состоянии выявлены у родителей методом секвенирования по Сэнгеру. Учитывая клинику-анамнестические данные и результат молекулярно-генетического исследования, ребенку верифицирован диагноз: ИФП 1-го типа – дефект *STAT2* с усилением активности белка (*STAT2* GOF).

С 4 лет ребенок наблюдается в отделении иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При первичном осмотре выявлена неврологическая симптоматика в виде расходящегося косоглазия, птоза левого века, задержка психомоторного развития, а также поведенческие особенности в виде немотивированной агрессии. В отделении проведено комплексное обследование, включая МСКТ органов грудной клетки, где были выявлены двусторонние инфильтративные изменения, распространяющиеся вдоль междолевой плевры (рисунок 2). На МРТ головного мозга выявлены участки кальцификации, преимущественно в субкортикальном белом

Таблица 1
Характеристика пациентов с *STAT2* GOF
Table 1
Characteristics of the patients with *STAT2* GOF

Клиническая характеристика Clinical characteristic	Пациент 1 (с.442C>T) Patient 1 (с.442C>T)	Пациент 2 (с.442C>T) Patient 2 (с.442C>T)	Пациент 3 (с.443G>A) Patient 3 (с.443G>A)	Пациент 4 (с.442C>T; НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) Patient 4 (с.442C>T) (D. Rogachev NMRCPhOI)
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female
Близкородственный брак Consanguineous marriage	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No
Наследственный анамнез Family health history	Не отягощен Negative	Не отягощен Negative	Умерли 3 ребенка в раннем возрасте от неустановленно- го инфекционного процесса 3 children died at an early age of an unknown infection	В 5 лет умер брат от дыха- тельной и сердечной недо- статочности The boy died at the age of 5 of respiratory and heart failure
Этническая принадлежность Ethnicity	Пакистан Pakistan	Пакистан Pakistan	Марокко Morocco	Россия Russia
Неонатальная тромбоцитопения Neonatal thrombocytopenia	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes
Цитопения или нейтропения Cytopenia or neutropenia	Панцитопения Pancytopenia	Анемия Anemia	Анемия Anemia	Нейтропения, анемия Neutropenia, anemia
Апноэ Apnea	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No
Судороги Convulsions	Да Yes	Нарушение ЭЭГ Abnormal EEG	Да Yes	Да Yes
Отставание в развитии Developmental delay	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data	Да Yes
Поражение головного мозга Brain damage	Да Yes	Да Yes	Нет No	Да Yes
Кальцификаты в веществе головного мозга Calcifications in the brain	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Внутричерепное кровоизлияние Intracranial hemorrhage	Да Yes	Да Yes	Нет No	Нет No
Гипоплазия мозжечка Cerebellar hypoplasia	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No
Лихорадка без очага инфекции Fever without infection	Да Yes	Нет No	Да Yes	Да Yes
Синдром активации макрофагов Macrophage activation syndrome	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Гиперферритинемия Hyperferritinemia	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Острое почечное повреждение Acute kidney injury	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Протеинурия Proteinuria	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data	Нет No
Тромботическая микроангиопатия Thrombotic microangiopathy	Да Yes	Возможно Probably	Нет No	Нет No
Диарея Diarrhea	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes
Лимфаденит Lymphadenitis	Нет No	Нет No	Подмышечный, паховый Axillary, inguinal	Подмышечный на фоне вакцинации БЦЖ Axillary, associated with BCG vaccination
Повышение Д-димера Increased D-dimer level	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data	Нет No
Повышение экспрессии ISG Increased ISG expression	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data
Летальный исход Death	Да (20 мес) Yes (20 mos)	Да (3 мес) Yes (3 mos)	Да (5 мес) Yes (5 mos)	Нет No
Причины летального исхода Causes of death	Сепсис после ТГСК Sepsis after HSCT	Неврологические осложнения Neurological complications	Дыхательная недостаточность (альвеолярный протеиноз легких) Respiratory failure (pulmonary alveolar proteinosis)	
Проводимая терапия Therapy	Антибактериальная терапия ГКС-терапия Руксолитиниб ТГСК Antibacterial therapy GCS therapy Ruxolitinib HSCT	Руксолитиниб Ruxolitinib	Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия ГКС-терапия Antibacterial, antiviral, antifungal therapy GCS therapy	Тофацитиниб Tofacitinib

Примечание. ЭЭГ – электроэнцефалография; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ГКС – глюкокортикостероиды
Note. EEG – electroencephalography; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; GCS – glucocorticosteroids

веществе и в области базальных ядер (рисунк 3). В связи с выраженными изменениями легочной ткани проведена биопсия легкого, где были обна-

Рисунок 2

МСКТ органов грудной клетки

В периферических отделах паренхимы обоих легких отмечаются очаги и тяжистые участки консолидации наибольшей плотностью и размерами в нижних долях

Figure 2

Multispiral computed tomography (MSCT) of the chest
In the peripheral parenchyma of both lungs, there are foci and cord-like areas of consolidation; the foci of the highest density and maximum size are in the lower lobes of both lungs

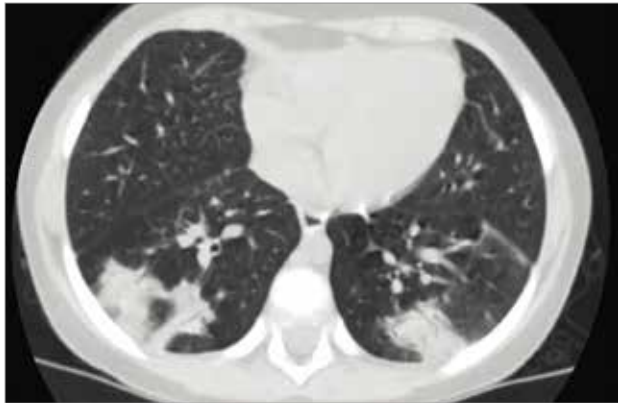


Рисунок 4

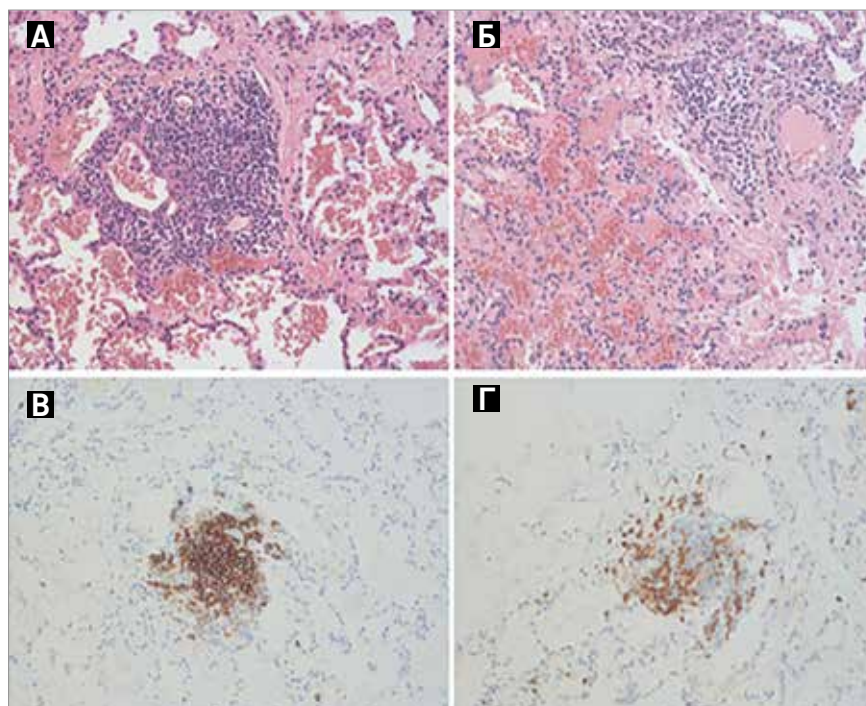
Морфологическая картина биоптата легкого

Определяются минимально выраженные перибронхиоларные лимфоидные скопления, в просвете альвеол – слущенные альвеолоциты 2-го порядка, единичные лимфоциты в межальвеолярных перегородках, в просвете альвеол – скопления частично лизированных эритроцитов. А – гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); Б – в просвете альвеол частично лизированная кровь, слущенные альвеолоциты 2-го порядка, интерстициальная инфильтрация мелкими лимфоцитами (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); В – лимфоидные нодулы представлены преимущественно CD20-позитивными В-лимфоцитами (иммуногистохимическое исследование к анти-CD20, $\times 200$); Г – примесь немногочисленных реактивных CD3-позитивных Т-лимфоцитов, в том числе расположенных интерстициально (иммуногистохимическое исследование к анти-CD3, $\times 200$)

Figure 4

The morphology of the lung

There are minimally apparent peribronchiolar lymphoid accumulations; in the lumen of the alveoli, there are desquamated alveolar type II cells and accumulations of partially lysed erythrocytes; in the interalveolar septa, there are individual lymphocytes. А – hyperplasia of bronchus-associated lymphoid tissue (H&E staining, $\times 200$); Б – partially lysed blood in the lumen of the alveoli, desquamated alveolar type II cells, interstitial infiltration with small lymphocytes (H&E staining, $\times 200$); В – lymphoid nodules are mainly composed of CD20+ B cells (anti-CD20 IHC, $\times 200$); Г – additionally, there are a few reactive CD3+ T cells (anti-CD3 IHC, $\times 200$)



ружены признаки бронхоолита, ассоциированного с интерстициальными изменениями легочной ткани (рисунк 4).

Рисунок 3

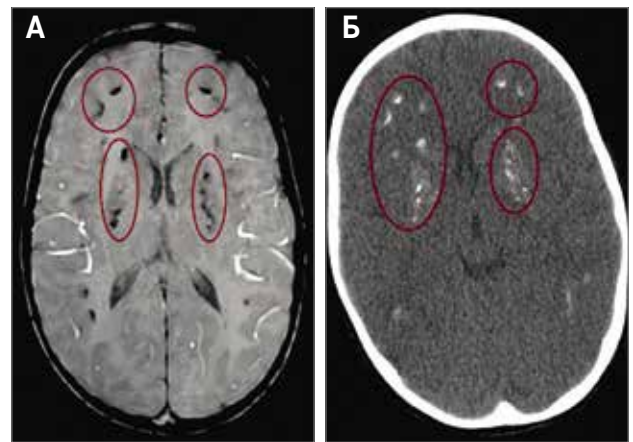
Визуализация вещества головного мозга: А – МРТ;

Б – МСКТ

В веществе полушарий головного мозга определяются множественные участки кальцификации

Figure 3

Brain imaging: А – an MRI image; Б – an MSCT image
Multiple areas of calcification in the cerebral hemispheres



Значимых отклонений в лабораторных показателях крови выявлено не было (таблицы 2–4).

На основании данных об усилении интерферонового ответа за счет негативной регуляции JAK-киназы в патогенезе заболевания и опыта лечения других пациентов с STAT2 GOF принято решение об инициации терапии ингибитором JAK-киназ – тофацитинибом. Терапия была одобрена консилиумом специалистов, этическим комитетом Центра, матерью пациента подписано информированное согласие на проведение лечения. Терапия была иницирована в дозе 20 мг/сут.

Спустя 2 мес приема ингибитора JAK-киназы тофацитиниба отмечена положительная динамика в виде сокращения очагов консолидации по данным МСКТ органов грудной клетки (рисунки 5)

Таблица 2
Лабораторные показатели

Table 2
Laboratory parameters

Показатель Parameter	Результат Result	Нормальные значения Normal values
Нб, г/л Hb, g/l	115	110–140
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	5,1	3,5–4,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/l$	4,24	5,5–12,9
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/l$	1,67	2,27–5,66
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/l$	287	180–140
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	26	2–10
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	1,7	0–5
Ферритин, мкг/л Ferritin, $\mu g/l$	56,2	20–140
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/l	23	0–29
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/l	39	0–48
Аутоантитела Autoantibodies	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative
TREC, $\times 10^5/л$ TREC, $\times 10^5/l$	590	470–4100
KREC, $\times 10^5/л$ KREC, $\times 10^5/l$	5210	780–7700

Таблица 3
Концентрация сывороточных иммуноглобулинов пациента

Table 3
Serum immunoglobulins of patient

Показатель Parameter	Результат Result	Нормальные значения Normal values
Иммуноглобулин А, г/л Immunoglobulin A, g/l	0,699	0,1–1
Иммуноглобулин М, г/л Immunoglobulin M, g/l	0,423	0,6–1,8
Иммуноглобулин G, г/л Immunoglobulin G, g/l	10,3	4,6–14,6
Иммуноглобулин Е, Ед/мл Immunoglobulin E, U/ml	2090	0–45

Таблица 4
Иммунофенотипирование лейкоцитов пациента

Table 4
Immunophenotype of patient's leukocytes

Показатель Parameter	Результат Result	Нормальные значения Normal values
Лейкоциты (WBC), $\times 10^6/мл$ Leukocytes (WBC), $\times 10^6/ml$	4,4	6,10–11,4
Гранулоциты (GRA), % Granulocytes (GRA), %	46	37–61
Гранулоциты (GRA), $\times 10^6/мл$ Granulocytes (GRA), $\times 10^6/ml$	2,02	1,52–6,06
Моноциты (MON), % Monocytes (MON), %	9	2–7
Моноциты (MON), $\times 10^6/мл$ Monocytes (MON), $\times 10^6/ml$	0,4	0,00–0,80
Лимфоциты (LYM), % Lymphocytes (LYM), %	44	38–64
Лимфоциты (LYM), $\times 10^6/мл$ Lymphocytes (LYM), $\times 10^6/ml$	1,94	2,40–5,81
CD3, % CD3, $\times 10^6/мл$	58,7	62–80
CD3, $\times 10^6/мл$ CD3, $\times 10^6/ml$	1,14	1,61–4,23
CD3/4, % от LYM CD3/4, % of LYM	38	35–51
CD3/4, $\times 10^6/мл$ CD3/4, $\times 10^6/ml$	0,74	0,90–2,86
CD3/8, % CD3/8, $\times 10^6/мл$	19	22–38
CD3/8, $\times 10^6/мл$ CD3/8, $\times 10^6/ml$	0,38	0,63–1,91
CD3/4/8 ⁺ , % от LYM CD3/4/8 ⁺ , % of LYM	1	
CD3/4/8 ⁺ , $\times 10^6/мл$ CD3/4/8 ⁺ , $\times 10^6/ml$	0,02	0,63–1,91
CD19, % от LYM CD19, % of LYM	35,2	21–28
CD19, $\times 10^6/мл$ CD19, $\times 10^6/ml$	0,68	0,70–1,30
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), % от LYM CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), % of LYM	6,1	4–23
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), $\times 10^6/мл$ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), $\times 10^6/ml$	0,12	0,096–1,33
CD56 ⁺ high NK, % от NK-cells CD56 ⁺ high NK, % of NK-cells	8,5	
CD56 ⁺ high NK, $\times 10^6/мл$ CD56 ⁺ high NK, $\times 10^6/ml$	0,01	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), % от LYM CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), % of LYM	0,1	0–10
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), $\times 10^6/мл$ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), $\times 10^6/ml$	0	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, % от MON CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, % of MON	63,8	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, $\times 10^6/мл$ CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, $\times 10^6/ml$	0,25	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, % от MON CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, % of MON	21	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/мл$ CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/ml$	0,08	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, % от MON CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, % of MON	13,5	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/мл$ CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/ml$	0,05	

Рисунок 5

МСКТ органов грудной клетки на фоне терапии ингибитором JAK-киназы. Отмечается уменьшение очагов консолидации в паренхиме легких

Figure 5

Multispiral computed tomography (MSCT) of the chest. In the peripheral parenchyma of both lungs, there are foci and cord-like areas of consolidation; the foci of the highest density and maximum size are in the lower lobes of both lungs



На фоне проводимой терапии нежелательных явлений, требующих ее отмены, отмечено не было. В настоящий момент продолжается катamnестическое наблюдение за пациенткой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефект *STAT2* GOF – крайне редкая патология, манифестирующая в раннем детском возрасте, имеющая тяжелые клинические проявления и неблагоприятный прогноз при отсутствии специфической патогенетической терапии. *STAT2* GOF трудно диагностируется ввиду малоспецифической клинической картины, плохой осведомленности специалистов о данной патологии и методах ее лечения.

Сложность клинического случая заключается в том, что все пациенты с данной патологией имели тяжелое течение с неадекватным ответом на проводимую терапию и в итоге с летальным исходом. Терапия ингибитором JAK-киназ назначалась либо поздно, либо не проводилась вовсе, что, возможно, имело важное значение в судьбе этих пациентов. Лечение ингибитором JAK-киназ в настоящее время является перспективным методом терапии с учетом блокады передачи сигналов IFNAR и контроля за синтезом IFNs. Мы надеемся, что регулярная патогенетическая терапия ингибитором JAK-киназ будет способствовать дальнейшему улучшению состояния пациента с формированием в будущем лекарственной ремиссии.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

В настоящее время генетически обусловленные дефекты иммунитета, или первичные иммунодефициты (ПИД), представляют собой разнородную группу из более чем 450 заболеваний [10]. Даже такая недавно выделенная в классификации подгруппа, как аутовоспалительные синдромы, к которым относится описанное в статье заболевание, насчитывает уже более 60 нозологий с разнообразной клинической картиной, не всегда включающей очевидные симптомы аутовоспаления (лихорадка и лабораторная активность). Тем не менее прогрессивный, инвалидизирующий характер этих заболеваний делает раннюю диагностику особенно важной. Учитывая неспецифичность симптомов, на первый план выходит возможность проведения расширенной генетической диагностики у пациентов с ранним дебютом полиорганной симптоматики.

В данном случае у пациентки выявлен дефект в гене *STAT2*, ранее описанный в научной литературе, и с доказанной патогенностью [2, 3]. Это облегчило относительно быструю постановку диагноза и начало перспективной, на мой взгляд, терапии ингибиторами JAK-киназ.

Однако, если речь идет о таких редких заболеваниях, когда число пациентов, и, соответственно, генетических дефектов не превышает десятка, крайне важно функциональное подтверждение патогенетической значимости каждого впервые выявленного дефекта, несмотря на порой крайне похожую клиническую картину.

Кроме того, для некоторых генов, задействованных в патогенезе ПИД, известны мутации, как нарушающие функцию белка (LOF – loss of function), так и усиливающие ее (GOF – gain of function) [11]. Мутации GOF и LOF одного и того же гена приводят к патологическим состояниям, однако и клиническая картина, и подходы к терапии значительно отличаются. Так, например, помимо описанного в данной публикации GOF-дефекта гена *STAT2*, известно состояние, в основе которого лежат LOF-мутации данного гена [12]. Они приводят к ПИД с развитием смертельных вирусных инфекций, в частности, при иммунизации живыми аттенуированными вирусными вакцинами. И если в случае GOF *STAT2* имеет место избыточная активация сигнального пути IFN 1-го типа, и логичным методом терапии является супрессия этого пути, то в случае LOF *STAT2* дефект продукции IFN невозможно восстановить и подходы

к терапии данного состояния являются нерешенным вопросом.

Таким образом, диагностика и терапия ПИД на современном этапе является высокотехнологичной задачей, требующей применения современных генетических и молекулярно-биологических методов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Leonteva M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>

Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>

Laba O.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-1263>

Pisareva M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6486-9149>

Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>

Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Roppelt A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Scherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-8690>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Интерфернопатии I типа. 2018.
2. Duncan C.J.A., Thompson B., Chen R., Rice G.I., Gothe F., Young D.F., et al. Severe type I interferonopathy and unrestrained interferon signaling due to a homozygous germline mutation in STAT2. *Sci Immunol* 2019; 4 (42): eaav7501. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav7501
3. Gruber C., Martin-Fernandez M., Ailal F., Qiu X., Taft J., Altman J., et al. Homozygous STAT2 gain-of-function mutation by loss of USP18 activity in a patient with type I interferonopathy. *J Exp Med* 2020; 217 (5): e20192319. DOI: 10.1084/jem.20192319
4. Uddin S., Chamdin A., Plataniotis L.C. Interaction of the transcriptional activator Stat-2 with the type I interferon receptor. *J Biol Chem* 1995; 270 (42): 24627–30. DOI: 10.1074/jbc.270.42.24627
5. MacLennan I., Vinuesa C. Dendritic cells, BAFF, and APRIL: innate players in adaptive antibody responses. *Immunity* 2002; 17 (3): 235–8. DOI: 10.1016/s1074-7613(02)00398-9
6. d'Angelo D.M., Di Filippo P., Breda L., Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr* 2021; 9: 631329. DOI: 10.3389/fped.2021.631329
7. Basters A., Knobeloch K.-P., Fritz G. USP18 – a multifunctional component in the interferon response. *Bio-sci Rep* 2018; 38 (6): BSR20180250. DOI: 10.1042/BSR20180250
8. Arimoto K.-I., Löchte S., Stoner S.A., Burkart C., Zhang Y., Miyauchi S., et al. STAT2 is an essential adaptor in USP18-mediated suppression of type I interferon signaling. *Nat Struct Mol Biol* 2017; 24 (3): 279–89. DOI: 10.1038/nsmb.3378
9. Козлова А.Л., Романенко Е.С., Бураков В.И., Дерипапа Е.В., Хомякова С.П., Ремизов А.Н. и др. Клинический случай интерфернопатии I типа: синдром Айкарди-Гутьерес. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 257–65. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-257-265
10. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81.
11. Arjunaraja S., Snow A.L. Gain-of-function mutations and immunodeficiency: at a loss for proper tuning of lymphocyte signaling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15 (6): 533–8.
12. Hambleton S., Goodbourn S., Young D.F., Dickinson P., Mohammad S.M., Valappil M., et al. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (8): 3053–8.