

УДК 612.017.1:615.37-039.42-053.2

**О.А. Ошлянська<sup>1</sup>, О.М. Охотнікова<sup>1</sup>, О.І. Усова<sup>1</sup>, І.В. Гедеон<sup>2</sup>**  
**Випадок ранньої інтерферопатії у дитини**  
**в розрізі використання сучасних рекомендацій**  
**із ведення цієї патології**

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 24-35. doi 10.15574/SP.2023.134.24

**For citation:** Oshlianska OA, Okhotnikova OM, Usova OI, Gedeon IV. (2023). A case of early interferonopathy in a child using modern recommendations for their management. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 24-35. doi 10.15574/SP.2023.134.24.

У статті викладені дані наукової літератури щодо етіології, патогенезу та клінічних проявів нещодавно виявленого захворювання — STING-асоційованої васкулопатії (SAVI) з дебютом в дитинстві, яка є генетично-детермінованою інтерферопатією I типу, і клінічно проявляється симптомокомплексом акральної шемії (lupus-like chilblain), інтерстиційним ураженням легень і іншою патологією внутрішніх органів. SAVI частіше маніфестує в перші місяці життя дитини і перебігає під масками різноманітних аутоімунних та інфекційних хвороб. В статті наведені дані про диференційний діагноз SAVI, підкреслена важливість проведення генетичного дослідження для встановлення діагнозу. Зважаючи на рідкісність патології, в статтю включений переклад ACR-рекомендацій (2021) щодо лікування і спостереження хворих на інтерферопатії. Стаття ілюстрована описом власного спостереження дитини з SAVI, діагностика якого проводилась за принципами, запропонованими в даних рекомендаціях. Описані принципи подальшого спостереження дитини, підкреслена необхідність мультидисциплінарного ведення пацієнтів з SAVI. Надані сучасні дані щодо прогнозу та подальшого перебігу захворювання.

Спостереження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення спостережень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, інтерферопатія, випадок SAVI, ведення.

**A case of early interferonopathy in a child using modern recommendations for their management**

**O.A. Oshlianska<sup>1</sup>, O.M. Okhotnikova<sup>1</sup>, O.I. Usova<sup>1</sup>, I.V. Gedeon<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Children's Specialised Hospital "OKHMATDYT", Kyiv, Ukraine

The article presents data from the scientific literature about the etiology, pathogenesis, and clinical manifestations of a recently discovered disease — childhood-onset STING-associated vasculopathy (SAVI), which is a genetically determined type I interferonopathy, and it clinically manifests by a symptom complex of acral ischemia (lupus-like chilblain), interstitial lesions of the lungs and other pathologies of internal organs. SAVI more often manifests itself in the first months of a child's life and passes under the guise of various autoimmune and infectious diseases. The article provides data on the differential diagnosis of SAVI, and emphasizes the importance of genetic testing for diagnosis. Considering the rarity of the pathology, the article includes a translation of the ACR recommendations (2021) regarding the treatment and observation of patients with interferonopathy. The article is illustrated by a description of a child with SAVI, whose diagnosis was carried out according to the principles proposed in these recommendations. The principles of follow-up of the child are described, the need for multidisciplinary management of patients with SAVI is emphasized. Current data on the prognosis and further course of the disease are provided.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, interferonopathy, SAVI case, management.

З 2004 р. перелік рідкісних ревматичних захворювань доповнився великою групою генетично обумовлених імунітопосередкованих патологій — автозапальними захворюваннями. Проте внаслідок рідкісності, ендемічності та полісиндромності, малодоступності генетичних досліджень у рутинній клінічній практиці, необхідних для підтвердження діагнозу, своєчасне виявлення часто залишається утрудненим. До однієї з груп автозапальних хвороб належить STING-асоційована васкулопатія з дебютом у дитинстві (SAVI), яка є розладом, що передбачає аномальне системне запалення, максимальні прояви якого спостерігаються у шкірі, кровоносних судинах і легенях. SAVI, як і інші автозапальні хвороби, є наслідком генетично обумовленої аномально посиленої неспецифічної імунної відповіді.

SAVI викликається мутаціями в гені білка STING1, який сприяє синтезу β-інтерферону (IFNβ). Фізіологічною функцією сигналопосередкованого білка STING є посилення вироблення інтерферонів проти вірусної ДНК та експресії генів, пов'язаних з інтерферонами. Мутація гена TMEM173 (або STING1), що кодує білок STING, є мутацією «посилення функції», оскільки за її наявності зростає активність білка STING, що призводить до надмірного синтезу IFNβ із подальшою постійною активацією ендотеліну [31]. Водночас аномально високі рівні IFNβ викликають надмірне запалення, що призводить до пошкодження тканин і розвитку симптомів SAVI.

Інтерферони (IFN) здебільшого продукуються плазмодитами і є основою захисту організму від вірусних інфекцій. Існує три різних

типи IFN (рис. 1). IFN I типу становлять найбільше сімейство і поділяються на п'ять класів (IFN $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\kappa$  і  $\omega$ ), які зазвичай розпізнаються клітинними рецепторами імункомпетентних клітин (Toll-подібними рецепторами; рецепторами, подібними до гена-1, індукованого ретиноєвою кислотою; рецепторами, подібними до домену олігомеризації нуклеотидів), що призводить до їхньої активації. Також усі IFN I типу зв'язуються зі спільними рецепторами (IFNAR), подальший сигнальний шлях передбачає активацію янус-кінази-1 (JAK1) і тирозинкінази-2 (TYK2) та формування інтерферон-стимульованого генного фактора 3-комплексу (ISGF3), що включає перетворювач сигналу та активатор транскрипції (STAT) -1, -2 та інтерферонрегулюючий фактор (IRF) -9 [31].

У хворих із патогенними мутаціями в гені STING відбувається його автоактивація завдяки або повороту лігандзв'язуючого домену або унеможливленню зв'язування з його інгібітором. Водночас перериваються інші шляхи передачі сигналу.

Конститутивно надмірно активований STING сприяє фосфорилляції рецепторів JAK1 і TYK2, зв'язуванню активаторів транскрипції STAT-1 і -2, після чого вони димеризуються, утворений димер переміщується до ядра клітини, де зв'язується з IFN $\gamma$ -активованими сайтами (GAS), що посилює транскрипцію генів відповіді на IFN, у тому числі транскрипцію самого гена IFN $\beta$  [31].

Синтез і виділення інтерферонів та їх зв'язування з рецепторами IFN додатково активують STING і транскрипцію генів інших прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (IL) -6, -1 $\alpha$ , -10 і фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ) за механізмом позитивного зворотного зв'язку. Крім того, сама Янус-кіназа може безпосередньо дублювати ефекти STING. Унаслідок цього зростає кількість і відбувається активація Т-лімфоцитів-хелперів, посилюється презентація антигенів В-лімфоцитами та антитілоутворення, активуються макрофаги, дендритні клітини та природні кілери [31].

SAVI успадковується за автосомно-домінантним типом, тому в більшості випадків (73% [19]) цей стан є наслідком мутацій *de novo*, які виникають під час формування репродуктивних клітин (яйцеклітин або сперматозоїдів) або на ранніх стадіях ембріонального розвитку, а в родині хворої дитини не спостерігаються аналогічні випадки захворювання. Тому

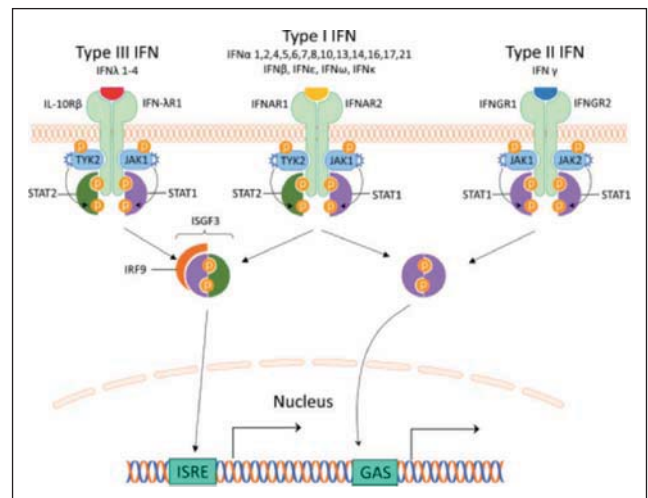


Рис. 1. Механізми імунотропної дії інтерферонів (пояснення в тексті) [31]

генетичне обстеження здорових батьків у таких випадках не доцільне. У пацієнтів із SAVI ідентифіковано 12 типів патогенних варіантів STING1, успадкованих або утворених *de novo* [42]. Варіанти автоактивації в STING1 описані за мутацій в екзонах 3–8, внесених до реєстру мутацій спадкових автозапальних захворювань [7,17]. Відомо сьогодні 777 варіантів послідовності в STING, найчастіше патогенні мутації спостерігаються в 5 екзоні гена STING1 [9]. Найпоширенішими є мутації p.N154S і p.V155M (35%) [19]. Гетерозиготні мутації є причиною захворювання у 81,8%, однак Lin та співавт. повідомили про 6 пацієнтів із SAVI з 4 неспоріднених сімей з рецесивною гомозиготною мутацією STING1 – p.R281W [17].

Тяжкість перебігу хвороби в більшості пацієнтів не залежить від типу мутації, але, за даними огляду Н. Kim та співавт., пацієнти з мутацією p.N154S мають більш ранній початок захворювання (p=0,002) і більш серйозні ураження шкіри (p<0,001), ніж пацієнти з мутацією p.V155M, тоді як за різних мутацій не відмічено різниці в прояві респіраторних симптомів [19].

За даними різних метааналізів публікацій, серед описаних у 1980–2020 рр. 56 випадків SAVI вік на момент встановлення діагнозу коливається в широких межах від 1 дня до 65 років, обстежено трохи більше (54%) пацієнтів чоловічої статі [42]. Причому вік початку симптомів ще до 1 місяця від народження спостерігається в третини хворих, від 1 місяця до 1 року – у 41,2%, після 1 року – лише у 23,5% [13,19].

Першими проявами захворювання, які можна помітити вже в перші дні та місяці життя

хворої на SAVI дитини, є пошкодження тканин шкіри внаслідок порушення кровопостачання. Найчастіше вони локалізуються на обличчі, вухах, носі, пальцях рук і ніг.

Загалом, *ураження шкіри* притаманне 68–90,6% хворих на SAVI, причому у 29% пацієнтів відмічається тяжке ураження шкіри з великою втратою тканини [19,42]. Легкі ураження включають акральний та малярний висип, телеангіоектазії та ліведо. У когорті пацієнтів SAVI M.L. Fremont та співавт. [11] описують шкірні особливості в 21 хворого на SAVI як схожі на обмороження ураження з кількома типовими морфологічними ознаками (фіолетові бляшки, вузлики на обличчі, носі або вусі, дистально виразкові ураження з інфарктами, сітчасте ліведо, пустульоз), які провокуються холодом і локалізовані в акральних ділянках (пальці рук і ніг, вуха, ніс). Можуть відмічатися еритематозні бляшки і болючі виразки з утворенням струпів на інших відкритих ділянках — щоках, вилицях [1]. Більшість авторів [5,8,20] відмічають, що тяжка васкулопатія спостерігається в більшості (до 71%) пацієнтів. Проблеми зі шкірою загострюються в холодну погоду і здатні призводити до таких ускладнень, як рубці на вухах, перфорації носової перегородки (23,5% [19]), самоампутації пальців (25,5% [16,19]), дистрофії нігтів, порідіння волосся. Капіляроскопія визнана малоінформативним методом оцінювання стану мікроциркуляції за цієї патології [42].

Біопсія шкіри з ушкодженнями в доступних ділянках може бути корисною для виявлення нейтрофільного дерматозу, судинного васкуліту, фасціїту і гранулематозного нодулярного дерматиту, що в деяких випадках дає змогу підтвердити діагноз SAVI [10,37].

У середньому, за даними різних авторів, 70–84% хворих на SAVI розвивають другий важливий симптом — *інтерстиційне ураження легень* [19,42]. Опис SAVI Y. Liu та співавт. надає класичний симптомокомплекс із наявністю легневих, шкірних і судинних проявів, які маніфестували водночас в перші 8 тижнів життя, причому скарги у 2 пацієнтів на тахіпноє відмічено ще в період новонародженості [25]. Ураження легень у процесі тривалого спостереження хворих відзначається у всіх пацієнтів і саме воно обумовлює високий ступінь інвалідності та смертності за цього захворювання, більше третини хворих потребують оксигенотерапії [19,22,25].

Незважаючи на те, що дебют інтерстиційного легеневого ураження у хворих на SAVI здебільшого відбувається в дитинстві, деякими авторами наведено описи респіраторних симптомів, які маніфестували у 64-, 17- і 6-річному віці. Клінічні прояви інтерстиційного ураження легень у пацієнтів з SAVI розвиваються поступово, спостерігається прогресуюча задишка (28,57%) і/або тахіпноє, кашель до них додається лише у 12,5% пацієнтів [19,43]. Також є повідомлення про альвеолярні кровотечі у хворих на SAVI [29,35]. У 15,3% хворих на SAVI можливий розвиток легеневої артеріальної гіпертензії [19]. У разі тяжкого природного перебігу SAVI пацієнти можуть потребувати трансплантації легень. Іноді у хворих описуються інструментально підтверджені обструктивні порушення, в абсолютної більшості (80,9%) хворих знижується дифузійна здатність легень, дослідження якої вважається необхідним [19].

Важливим для своєчасного виявлення субклінічних уражень легень є залучення інших інструментальних методів дослідження. Рентгенологічно фіброз легень описано у  $\frac{3}{4}$  пацієнтів ще в першому півріччі життя, здебільшого за відсутності клінічних проявів. Особливостями проявів легневих уражень за даними комп'ютерної томографії постають матові помутніння, порушення легеневого малюнка за типом булижної мостової і кісти, що наближає їх до проявів уражень органів дихання за системних васкулітів та інших системних хвороб сполучної тканини. Використання комп'ютерної томографії високої розрішувальної здатності дає змогу розрізняти ділянки тканини у вигляді матового скла, кісти, ретикуляції, потовщення плеври, бронхоектази, виявляти ознаки емфіземи легень, лімфаденопатію та прояви легеневої гіпертензії. Біопсія легень, незважаючи на можливість відокремлення імунного запалення від інфекційного, не доцільна для встановлення діагнозу SAVI, на думку більшості експертів [17,29,37]. Описано серію випадків SAVI з переважанням проявів ураження легень за відсутності шкірних уражень [29,30,32].

J. Munoz та співавт. [27] у своєму описі SAVI у хлопчика із васкулопатією шкіри, рецидивними лихоманками, інтерстиційним захворюванням легень і затримкою розвитку підкреслюють, що діагноз встановлено лише через 7 років, до чого пацієнт спостерігався та отримував лікування як хворий на гранулематоз з поліангітом. N. Konig та співавт. [21]

повідомляють про родичів із чотирьох поколінь із п'ятьма членами сім'ї, які мали ураження за типом вовчакоподібних обморожень (*lupus-like chilblain*). S.L.N. Clarke та співавт. [3] описують родину, у трьох поколіннях якої відмічалось інтерстиційне ураження легень у комбінації з раннім ювенільним артритом. Загалом близько 38% хворих на SAVI розвивають ураження суглобів, у 9,8–15,6% пацієнтів спостерігається міозит [19,39]. У випадках, серопозитивних за ревматоїдним фактором та антитілами, до циклічного цитрулінованого пептиду часто розвивається деструктивна артропатія, яку клінічно складно відрізнити від ювенільного ідіопатичного артриту [3,37].

У чверті пацієнтів спостерігаються патологічні переломи на тлі *остеопорозу* [39].

Сьогодні визнано, що клінічний фенотип SAVI дуже варіабельний, окрім проблем зі шкірою і легеньми пацієнти можуть мати *рецидивну гарячку* (до 75,9 % [39]), *стійку лімфаденопатію та неврологічні прояви*. Останні реєструються рідше порівняно з іншими моногенними інтерференопатіями, однак у 16,7% дітей першого року життя спостерігається кальцифікація базальних гангліїв [19]. Тому нейровізуалізацію слід проводити всім дітям із підозрою на інтерференопатію, особливо за наявності неврологічної симптоматики, причому для виявлення кальцинатів краще обирати комп'ютерну томографію, для виявлення змін у речовині головного мозку доцільно віддати перевагу магнітно-резонансної томографії [40]. Є повідомлення про розвиток ураження очей (глаукоми та ретинопатії) за SAVI [4,11].

Інформація про клінічні особливості ураження печінки у хворих на SAVI обмежена, повідомляється про окремі випадки гепатиту та кістозного ураження печінки [15].

*Затримка росту* відмічається у 64,7% дітей з SAVI [19,39].

Майже в половині випадків SAVI у хворих спостерігається *цитопенічний синдром* (анемія та/або лейкопенія та/або тромбоцитопенія) [39].

Цікавим імунологічним феноменом у хворих на SAVI є виявлення автоантитіл, які реєструються, за метааналізами, у 90,3–98,22% [19,42]. Найчастіше автори виявляють антинуклеарні антитіла, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла з низькою специфічністю до мієлопероксидази та протеїнази-3 і ревматоїдний фактор. Також відмічається помірне зменшення вмісту Т-лімфоцитів-хелперів, клітин пам'яті

та зростання частки наївних Т-лімфоцитів. У всіх хворих підвищується вміст IFN у сироватці крові [39].

Хоча середній вік дебюту захворювання становить 8,5 місяця (0–13 років), загалом генетична діагностика проводиться із запізненням — у середньому у 8,5-річному віці (1,25–65 років, іноді — ретроспективно в пацієнтів, які померли в дорослому віці) [42].

За даними різних дослідників [19,39], існують асоціації між мутаціями генів і клінічними проявами хвороби. Так, у разі виявлення мутації p.S102P+F279L часто реєструється облітеруючий бронхіоліт, мутація p.V155M пов'язана з більш тяжким захворюванням легень ( $p=0,2$ ), сімейні випадки з мутаціями p.G166E та p.G207E, навпаки, не мають легеневих уражень, пацієнти з мутацією p.N154S завжди мають васкулопатію ( $p=0,03$ ), тоді як лише в пацієнтів із мутацією p.V155M вона реєструється лише в чверті випадків.

Отже, зазначений симптомокомплекс може суттєво відрізнитися, розвиватися неодноразово і нагадувати різні автоімунні захворювання. Диференційний діагноз SAVI має проводитися залежно від симптомокомплексу із захворюваннями, що проявляються інтерстиційним ураженням легень і ураженнями шкіри за типом *chilblain* чи інших синдромів акральної ішемії (насамперед із системними хворобами сполучної тканини та іншими автозапальними синдромами).

У поточний період важливу роль відіграє своєчасне проведення диференційного діагнозу з патологією, асоційованою із захворюванням, викликаним вірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), оскільки вона також може супроводжуватися поточними й віддаленими ураженнями легень і шкіри. Метааналіз досліджень [34,36] свідчить, що ураження, подібні до обмороження, часто асоційовані з інфекцією SARS-CoV-2, найчастіше спостерігаються в пацієнтів молодшого віку, часто супроводжуються негативним тестуванням на SARS-CoV-2 та легкими (або повністю відсутніми) позашкірними симптомами. Проаналізовані авторами 4982 випадки *chilblain*, асоційованими з COVID-19, показують, що тільки 19% пацієнтів мають на момент клінічних проявів підтвердження інфікування SARS-CoV-2 (позитивні тести за полімеразною ланцюговою реакцією, серологічні тести або виявлення частинок вірусів у біоптатах). Клінічний перебіг *chilblain*, асоційованих із

COVID-19, є доброякісним: 80% повністю одужали, з них 47% — без лікування. Переважно шкірні прояви локалізуються на стопах (90%), на руках (18%), описуються як еритематозні або фіолетові папули, макули, бляшки, ерозії, везикули та булли [26,34]. Асоціація *chilblain* із COVID-19, на думку Axel De Greef [6], передбачувана, тому що підйом захворюваності на COVID-19 співпав із періодом максимальної маніфестації пов'язаних з автоімунною патологією і спричинених холодом сезонних уражень шкіри внаслідок вазоконстрикції глибоких шкірних артеріол, що призводить до аноксії, пошкодження капілярів і коагулопатії. Автор вважає, що більш тяжкі ураження шкіри є генетично обумовлені зниженою відповіддю на IFN або з наявністю антитіл до нього, проте підкреслює, що відсутність виявлення вірусних частинок у тканинах може свідчити, що вірус елімінований саме завдяки достатній активності IFN, що певною мірою суперечить цьому припущенню. Описані аналогічні випадки після вакцинації проти COVID-19 [28] свідчать, що вірус, як і вакцина, може бути тільки тригером *chilblain*-подібного ураження шкіри. Побічно ця гіпотеза передуючих інтерферонових порушень стверджується і в аналітичному огляді Namideh Molaee, який у чверті пацієнтів зі шкірними маніфестаціями після клінічно маніфестного та безсимптомного COVID-19 відмічає наявність родинної історії *chilblain* (не пов'язаних із COVID-19) [26].

Саме тому, як зазначено вище, SAVI потребує проведення диференційного діагнозу з іншими інтерференопатіями та іншими генетичними хворобами, які можуть мати спільні клінічні риси (табл. 1).

У разі виявлення підозрілого щодо інтерференопатії симптомокомплексу в дитини «золотим стандартом» підтвердження діагнозу є проведення генетичного дослідження, яке дає змогу відокремити схожі на інтерференопатії генетичні синдроми (табл. 2) та інші автозопальні хвороби.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу захворювання та впровадження в клінічну практику нових методів із використанням таргетної терапії, прогноз у пацієнтів із SAVI залишається не дуже оптимістичним: летальність і досі сягає 21,2% [39]. Середній вік на момент останнього обстеження пацієнтів, за даними більшості авторів, становить 12 років (діапазон — 0,4–54,1), більшість пацієнтів

помирають у середньому віці 7 років (діапазон — 0,4–15); унаслідок дихальної недостатності, поліорганної недостатності, сепсису [19].

Протягом багатьох років спроби лікування SAVI відбувалися за загальними принципами лікування васкулопатій. Так, за даними ретроспективного аналізу [42], абсолютна більшість хворих отримує кортикостероїди (58,8% [42], 67,6% [11]) і 45,1% пацієнтів — імунодепресанти [19], 21,4% хворих послідовно отримують декілька імуносупресивних препаратів (хінолінові засоби, метотрексат, мофетилу мікофенолат, азатіоприн, лефлуномід, циклоспорин, циклофосфамід, колхіцин, талідомід) та біологічних засобів (ритуксимаб, тоцилізумаб, інфліксимаб, етанерцепт) без явного результату [19]. Більше третини пацієнтів, за даними різних метааналізів (30,3–35,3–43,24% [11,19,42]), отримують емпірично інгібітори Янус-кіназ, що дає змогу швидко купірувати лихоманку, поліпшити стан легень і шкіри. Лікування інгібіторами Янус-кіназ призупиняє прогресування ураження легень у середньому протягом 2–3 років, але лише частково контролює периферичну васкулопатію та не нормалізує вмісту IFN [19]. Підкреслено, що стан шкіри та легеневого ураження поліпшується в 50% хворих на SAVI дітей. В. Lin та співавт. відмічають, що в пацієнтів з N154S-мутацією, коли не спостерігається поліпшення в разі призначення кортикостероїдів та інгібіторів Янус-кіназ, доцільно обговорити можливість призначення регуляторів Unc-51-подібної автофагії-активуючої кінази (ULK1) як альтернативного терапевтичного варіанта [23,24]. Повідомляється про випадки розвитку синдрому відміни інгібіторів Янус-кіназ і тяжкі інфекційні ускладнення з необхідністю подальшого проведення трансплантації легень в окремих випадках.

У 2021 р. ACR запропоновано рекомендації з ведення хворих на інтерференопатії [14].

Метою лікування вважається контроль системних і органоспецифічних проявів захворювання та лікування ускладнень. За цими рекомендаціями, фармакологічне лікування інгібіторами Янус-кінази, зокрема барицитинібом, пропонується як оптимальний варіант лікування пацієнтів із I типом інтерференопатії, оскільки дає змогу зменшити щоденне використання кортикостероїдів, призводить до клінічного поліпшення, включаючи зменшення проявів васкуліту, упередження спонтанних ампутацій та стабілізацію легеневого

Таблиця 1

**Клінічні риси інтерференопатій (хронічний атипичний нейтрофільний дерматоз із ліподистрофією та підвищеною температурою / синдром автозапального захворювання, пов'язаного з протеасомами (CANDLE/PRAAS), STING-асоційована васкулопатія з дебютом в дитинстві (SAVI) та Аркадьї–Гутьєра синдром (AGS) [14]**

Генетичні захворювання	Клінічні риси інтерференопатій
<i>Системне запалення</i>	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Рекурентна лихоманка, гепатоспленомегалія, підвищення швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка та вмісту IFN у крові
<i>Шкірні ураження</i>	
CANDLE/PRAAS	Нейтрофільний панікуліт, вузловий та анулярний висип, ліподистрофія
SAVI	<i>Chilblain</i> , акральна ішемія (від Рейноподібних феноменів до гангрени та втрати пальців)
AGS	<i>Chilblain</i> , панікуліт
<i>Неврологічні ураження</i>	
CANDLE/PRAAS	Головний біль, когнітивні порушення; люмбальна пункція: стерильний плейоцитоз. Кальцифікати базальних гангліїв
SAVI	Іноді кальцифікація базальних гангліїв
AGS	Затримка психічного розвитку, неврологічна регресія, прогресуюча мікроцефалія, вогнищеві моторні порушення, судоми. Люмбальна пункція: стерильний плейоцитоз, підвищення білків неоптерину та тетрагідронеоптерину, IFN $\alpha$ . За даними нейровізуалізації — лейкоенцефалопатія, кальцифікація, рання швидка атрофія мозку без кальцифікації, Моямоя-порушення
<i>Легеневі ураження</i>	
CANDLE/PRAAS	Легенева артеріальна гіпертензія без фіброзу
SAVI	Інтерстиційні легеневі ураження з- або без легеневої артеріальної гіпертензії
AGS	Легенева артеріальна гіпертензія
<i>Ураження печінки</i>	
CANDLE/PRAAS	Підвищення активності трансаміназ, стеатогепатоз
AGS	Підвищення активності трансаміназ
<i>Метаболічні та ендокринні маніфестації</i>	
CANDLE/PRAAS	Гіпертензія, гіперліпідемія, порушення толерантності до вуглеводів (метаболічний синдром)
AGS	Гіпотиреоїдизм, цукровий діабет, нецукровий діабет
<i>М'язово-скелетні ураження</i>	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Артрит, контрактури суглобів, міозит
<i>Ріст, розвиток</i>	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Затримка росту, зменшення кісткового віку, остеопороз, затримка пубертату
<i>Гематологічні прояви</i>	
CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS	Анемія, лейкопенія, лімфопенія та/або тромбоцитопенія
<i>Ураження очей</i>	
CANDLE/PRAAS	Епісклерит, кератит
SAVI, AGS	Ретинопатія, глаукома
<i>Кардіальні порушення</i>	
AGS	Кальцифікація клапанів, кардіоміопатія

ураження в пацієнтів із SAVI [33]. Однак фармакокінетичні дослідження в дітей показують короткий період напіввиведення барицитинібу, вимагаючи частішого дозування, ніж у дорослих, що здатно суттєво погіршити комплаєнтність [18]. Руксолітиніб і тофацитиніб також пропонуються як потенційні варіанти лікування [12,21,41]. Однак на сьогодні жодний пацієнт із SAVI, який отримував лікування інгібіторами Янус-кіназ, не досяг повної ремісії [14].

Нижче наведено зазначені рекомендації з вказанням у дужках рівня згоди та рівня доказовості [14].

### Головні принципи

**А.** Пацієнти з автозапальними інтерференопатіями CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS мають хронічне системне та органоспецифічне запалення; за відсутності лікування розвивається прогресуюче ураження органів і зростає ризик смертності (4C/4C/4C 9,8 0,7).

**В.** Для встановлення діагнозу CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS необхідне генетичне дослідження, що полегшує вибір стартового лікування. Крім генетичного консультування, обов'язковим є скринінг на ускладнення для про-

Таблиця 2

**Генетичні зміни за інтерференопатій [14]**

Генетичні захворювання	Гени
<i>CANDLE/PRAAS-імітуючі синдроми/перехресні синдроми</i>	
NEMO-NDAS-автозапальний синдром	IKBKG (екзон-5 делеція/поєднаний варіант)
SAMD9L-асоційований автозапальний синдром (SAAD)	SAMD9L (мутація зсуву)
Інші	RNASEH2B
<i>SAVI-імітуючі синдроми/перехресні синдроми</i>	
Дефіцит аденозин-дезамінази 2	ADA2
Сімейний люпус обмороження (CHBL)	TREX1, SAMHD1
COPA-синдром	COPA
<i>AGS-імітуючі синдроми/перехресні синдроми</i>	
Інші	RNASET2
<i>Інші захворювання з частково перекриваючим фенотипом</i>	
Спондилоенхондродисплазія	ACP5
Синглтон–Мертена синдром	IFIH1, DDX58
Ретинальна ангіопатія з церебральною лейкодистрофією	TREX1
Трихогопатоентеритний синдром	TTC37, SCIV2L
Дефіцит ліпополісахаридвідповідаючого подібного до бежевого якоря білка (LRBA)	LRBA
Моногенні люпуси	Дефіцити компонентів комплементу та ін.

гнозування подальшого перебігу (5D/5D/4C 9,5 1,0).

С. Метою лікування інтерференопатій I типу є зменшення ступеня системного запалення та ураження органів, щоб запобігти або обмежити розвиток і/або прогресування їх пошкодження та підвищити якість життя (2B/2B/2B 9,8 0,5)

Д. У хворих на CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS необхідність тривалого моніторингу активності захворювання, органоспецифічного ураження/пошкодження та ускладнень, пов'язаних із лікуванням, потребує участі мультидисциплінарної команди (5D/5D/4C 9,9 0,3).

**Індивідуальні особливості спостереження**

**I. Пункти, які слід враховувати для діагностичної оцінки**

1. Пацієнти з незрозумілим системним запаленням (у тому числі підвищення С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і/або IFN і клінічні прояви, які включають висип, ліподистрофію, скелетно-м'язові, неврологічні, легеневі та метаболічні знахідки) мають бути швидко обстежені для виключення CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, що включає проведення генетичного обстеження, клінічне оцінювання, зосереджене на ступені ураження органів, скринінг на наявність супутніх захворювань (4C/4C/4C 9,8 0,7).

2. Пацієнтів із клінічними симптомами CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, які не є носіями будь-якої мутації, що викликають зазначені захворювання, слід передати до спеціалізованих дослідницьких центрів, здат-

них провести подальше обстеження та лікування (5D/5D/5D 9,8 0,5).

**Генетичне оцінювання**

3. Мутації в таких генах, що викликають захворювання, мають бути включені в генетичний аналіз (у разі підозри на CANDLE/PRAAS: PSMB8, PSMA3, PSMB4, PSMB9, PSMB10, POMP і PSMG2; у разі підозри на SAVI: STING1 (раніше TMEM173); у разі підозри на AGS: TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, LSM11 і RNU7-1 (4C/4C/4C 9,8 0,6)).

4. Генетичні ураження, що імітують CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, мають бути введені до діагностичного генетичного обстеження: для станів, подібних до CANDLE: варіанти сплайсингу в IKBKG, мутації зсуву кадра в SAMD9L та рецесивні мутації в RNASEH2 (A, B, C); для станів, подібних до SAVI: TREX1, ADA2 і COPA; для станів, подібних до AGS: RNASET2 (4C/4C/4C 9,4 0,9).

**Клінічне оцінювання**

5. У пацієнтів із підозрою на CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS оцінювання захворювання та супутніх захворювань, пов'язаних із лікуванням, має включати скринінг на шкірні, неврологічні, легеневі, печінкові, серцеві, гематологічні, офтальмологічні, метаболічні ураження, ураження опорно-рухового апарату, оцінювання росту та розвитку.

6. Нейровізуалізацію слід проводити особам із підозрою на неврологічні симптоми (магнітно-резонансну томографію для виявлення змін білої та сірої речовини, комп'ютерну

томографію для виявлення церебральної кальцифікації) (4C/4C/4C 9,8 0,4).

7. У пацієнтів із передбачуваним CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS забір зразків тканини за необхідності (наприклад, спинномозкової рідини, якщо є підозра на неврологічне ураження, або біопсія шкіри з уражень) можуть підтвердити діагноз (4C/4C/4C 9.4 1.1).

8. Усі пацієнти мають пройти базове обстеження для виключення імунодефіциту, яке включає щонайменше історію інфекцій, оцінювання субпопуляцій лімфоцитів і рівні імуноглобулінів (4C/4C/4C 9,3 1,5).

### **II. Що слід враховувати у лікуванні**

9. Лікування пацієнтів із CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS має бути спрямоване на досягнення ремісії або низької активності захворювання, щоб запобігти прогресуванню пошкодження органів. Для пацієнтів із SAVI та CANDLE/PRAAS контроль захворювання слід підтримувати за допомогою мінімально можливої дози глюкокортикоїдів (2B/2B/2B 4C/4C/ не визначені)

10. Інгібітори Янус-кінази є корисними для поліпшення симптомів у CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS (2B/2B/2B 9,3 0,9).

11. У пацієнтів із CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS перед призначенням інгібіторів Янус-кінази скринінг на супутні захворювання має велике значення. Наразі рекомендовано контролювати вірусне навантаження в сечі та крові, щоб запобігти вірусним ураженням органів, таким як нефропатія (4C/4C/5D 9,3 1,6).

12. Глюкокортикоїди є корисними для поліпшення симптомів CANDLE/PRAAS або SAVI. Тривале призначення глюкокортикоїдів не поліпшує неврологічних характеристик AGS, хоча в гострий період глюкокортикоїди можуть бути корисними для лікування запальних станів, не пов'язаних з ураженням центральної нервової системи (4C/4C/5D 9,0 1,3).

### **III. Що слід враховувати в довгостроковому моніторингу**

13. Мультидисциплінарна команда потрібна для оптимального ведення пацієнтів з CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS, вона збирається на основі проявів захворювання пацієнта (5D/5D/5D 9,9 0,3).

14. Слід регулярно контролювати активність захворювання та ушкодження від захворювання залежно від нозологічної одиниці, активності й тяжкості, оцінюючи специфічні для захворювання симптоми за допомогою валідованої шка-

ли оцінки якості життя, а також шляхом урахування частоти пропусків школи (5D/5D/5D 5D/5D/5D 9,3 1,8).

15. Під час кожного відвідування слід контролювати розвиток дітей (5D/5D/5D 9,8 0,4).

16. Немає доказів того, що ризики для пацієнтів із CANDLE/PRAAS, SAVI та/або AGS щодо COVID-19 вищі, ніж у здорового населення. Тому лікування інтерферонопатії не слід припиняти, якщо немає конкретних протипоказань (5D/5D/5D 9,5 0,8).

17. Загалом, для CANDLE/PRAAS та SAVI усі рутинні вакцини (живі та неживі) показані за відсутності призначення імуносупресивної терапії або глюкокортикоїдів, хоча це має бути розглянутим індивідуально в кожному окремому випадку.

Отже, для своєчасного виявлення SAVI необхідно у всіх пацієнтів молодшого віку з комбінацією ураження легень і наявністю ознак шкірного васкуліту після проведення всебічного обстеження і виключення інших причин рекомендувати генетичне дослідження для підтвердження діагнозу. Принципи подальшого спостереження хворих на SAVI дітей передбачають оцінювання клінічних проявів захворювання (лихоманка, висип, периферичний акральний васкуліт і дистрофічні зміни, респіраторні симптоми — задишка, тахіпноє, стомлюваність тощо) за кожного відвідування та лабораторний моніторинг системних проявів запалення, функції нирок, статевого розвитку, росту, щорічне дослідження мінеральної щільності кісток.

Крім того, залежно від виявлення тих чи інших симптомів хвороби доцільно регулярно проводити обстеження для виключення уражень суглобів, м'язів, ендокринних порушень, уражень печінки (у т.ч. еластографію), огляди окуліста, ортодонта, кардіолога, невролога, рекомендувати подальший щорічний інструментальний моніторинг у разі виявлених змін.

Нижче наведено випадок ранньої діагностики SAVI відповідно до використання вищенаведених рекомендацій. Спостереження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення спостережень отримано інформовану згоду батьків дитини.

### **Клінічний випадок**

Хлопчик народжений від здорових молодих батьків (родинний анамнез обтяжений: у бабусі — псоріаз), 1 вагітності (на 12–14-му тижнях мати отримувала антибіотикотерапію з

приводу бореліозу), 1 термінових фізіологічних пологів. Маса тіла при народженні — 3 кг 300 г, довжина тіла — 54 см. Оцінка за шкалою Апгар — 7/7 балів. Щеплений за календарем у перші півроку, у т.ч. БЦЖ. На грудному вигодовуванні був 2 місяці. На дитячі інфекційні захворювання не хворів. Зі слів матері, періодично відмічався розвиток афтозного стоматиту після вживання цитрусових. У віці 2,5 місяця був контакт із матір'ю, яка хворіла на лабораторно підтверджений COVID-19. Оскільки водночас у дитини помітили погіршення апетиту, її госпіталізували за місцем мешкання (медична документація відсутня), де у зв'язку з виявленим ураженням бронхолегеневої системи призначили антибактеріальну терапію. Дані проведеного обстеження та огляду дитини не надано.

У 4-місячному віці дитини мати почала відмічати гіперемію щік, стоп, іноді з ціанотичним відтінком. Хлопчика оглянуто педіатром, зміни розцінено як атопічний дерматит, проведено лікування зволожувальними засобами, антигістамінними препаратами без достатнього ефекту. Оглянуто дерматологом, запідозрено синдром Джанотті—Крості, рекомендовано використання топічних кортикостероїдів, після чого відмічено частковий ефект. Після їх припинення шкірні зміни прогресували, а після перенесення дитиною неуточненого респіраторного захворювання, що супроводжувалося інтестинальними проявами, у 9 місяців вже відмічено ціанотичну набряклу еритему з елементами деструкції на щоках, кінчику носа, пальцях кистей і стоп, підощвах над ліктьовими суглобами. На момент повторної консультації дерматологом припущено наявність *lupus pernio*, рекомендовано і проведено в 10 місяців панч-біопсію шкіри стегна, за результатами якої виявлено гіперкератоз епідермісу, інфільтрацію його нейтрофілами, базальну вакуолізацію, спонгіоз, міжволокнистий муциноз дерми та лімфоцитарну периваскулярну інфільтрацію. На підставі даних панч-біопсії дитині встановлено діагноз підгострого шкірного вовчачка. Проте ретроспективно оцінюючи дані біопсії, можна відмітити, що наявність нейтрофільного дерматозу та васкулопатії в дитини молодшого віку дає змогу припустити автозапальне захворювання.

Для виключення системних проявів хвороби дитину вперше всебічно обстежено в умовах багатопрофільного стаціонару Національної

дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» у віці 11–12 місяців.

На момент госпіталізації стан хлопчика — середньої тяжкості, температура тіла — 36,6°C, частота дихання — 26 на хв, частота серцевих скорочень — 110 на хв. Сатурація кисню — 99%. Велике тім'ячко — 05×0,5 см. На обличчі, тулубі, стопах, кистях — поширена еритематозна висипка із синюшним відтінком, набряклістю пальців, ділянками виразок на IV–V пальцях кистей та стопах (рис. 2). Слизові оболонки — без патологічних змін. Лімфовузли не збільшені. Перкуторний тон над легеньми — ясний легеневий. Аускультативно в легеньми — пуерильне дихання, проводиться у всі відділи легень, без патологічних шумів. Тони серця за аускультативної — достатньої звучності, ритм правильний, патологічні шуми не вислуховуються. Живіт доступний глибокій пальпації, не збільшений, безболісний. Печінка виступає з-під правої реберної дуги на 1 см, селезінка не пальпується. Випорожнення не змінені. Сечовипуск вільний, діурез достатній.

Нижче наведено дані досліджень, проведених дитині. Загальний аналіз крові: гемоглобін дещо знижений (108–109 г/л), невисокий лейкоцитоз (10,9–12,1×10<sup>9</sup>/л), тромбоцитоз (664–539×10<sup>9</sup>/л), ШОЕ помірно підвищене — 39–34 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білок — 80 г/л, активність лужної фосфатази — 210 Од/л, лактат дегідрогенази — 353 Од/л, аланінамінотрансферази — 51 О/л, аспаратамінотрансферази — 56 Од/л, креатинфосфокінази — 16 Од/л, вміст сечовини — 3,8 ммоль/л, креатиніну — 16 мкмоль/л, глюкози — 4,7 мкмоль/л, калію — 4,8 ммоль/л, хлоридів — 105 ммоль/л, натрію — 138 ммоль/л, кальцію іонізованого — 1,2 ммоль/л, феритину — 117,8 мкг/л, СРБ — 4,3 мг/дл. Сироватковий амілоїд А — 6,5 мкг/мкл — не підвищений (норма — до 8 мкг/мкл).

Коагулологічне дослідження: парціальний тромбoplastиновий час — 32 с, тромбіновий час — 13,8 с, фібриноген — 3,88 г/л, протромбіновий час 15 с, міжнародне нормалізоване відношення — 1,1, протромбіновий індекс — 88%, вовчачковий антикоагулянт — 1,18 (референтні значення — до 1,2), антитромбін III — 128,9% (норма — 80–120%), D-димер — 1,72 (норма — до 0,5).

Під час імунологічного дослідження виявлено суттєво підвищений вміст імуноглобулінів G у крові — 22,13 г/л, M — 1,19 г/л, A — 0,86 г/л; за даними оцінки субпопуляцій лімфоцитів пери-



**Рис. 2.** Ураження шкіри різних ділянок тіла за типом люпус-подібних *chilblain* у дитини В. 12-місячного віку з SAVI (фотографії люб'язно надано батьками дитини)

феричної крові відзначено збільшення популяції В-лімфоцитів, зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів, не виявлено зовсім природних кілерів. Вміст імуноглобуліну Д — у межах норми (0,1 г/л). С3-компонент комплементу — 1,56 г/л (референтні значення — 0,8–1,5 г/л), С4 — 0,27 г/л (0,12–0,36 г/л), активність (СН50) — 91 ЛО (19–65 ЛО). Вміст циркулюючих імунних комплексів дещо підвищений (69; за норми до 50). Ревматоїдний фактор — позитивний, антинуклеарні антитіла — 4,3 (позитивні), аДНКП — 52 МО/мл (позитивні). Вміст ІЛ-1 у сироватці крові помірно підвищений (12 пг/л, за норми до 3 пг/л).

За результатами загального аналізу сечі та копрологічного дослідження не виявлено патологічних змін.

За даними рентгенографії органів грудної клітки відмічено двобічні полісегментарні затінення, потовщення плеври за відсутності лімфаденопатії.

Під час УЗД органів черевної порожнини відзначено збільшення передньо-заднього розміру печінки (81 мм) за її нормальної структури, з боку інших органів особливостей та патологічних проявів не встановлено.

Інших виразних змін з боку внутрішніх органів, центральної нервової системи та органів почуттів в дитини також не виявлено. За даними УЗД серця порожнини серця, стінки та клапани не змінені, патологічних токів не було, фракція викиду — 70%. Дуга аорти — без особливостей.

Хлопчика консультовано генетиком, хвороби накопичення та мітохондріальна патологія виключено за оцінкою результатів визначення профілів амінокислот та ацилкарнітинів методом тандемної мас-спектрометрії. Консультовано також гематологом, виключено патологію системи гемостазу. Оглянуто неврологом (без патології), окулістом (звуження судин сітківки). Враховуючи родинний анамнез псоріазу, консиліумом



**Рис. 3.** Зменшення проявів уражень шкіри носа, репарація уражень шкіри щоки через 1 місяць від початку лікування тофацитинібом у дитини В., 1 рік 5 міс.

дерматологів обговорено виключення атипичного псоріатичного ураження шкіри. Виписано зі стаціонару за наполяганням батьків у зв'язку з гострим респіраторним захворюванням у матері.

Дитині призначено патогенетичну дезагрегантну, вазоактивну терапію для симптоматичного поліпшення трофіки тканин із порушенням перфузії та профілактики розвитку легеневої артеріальної гіпертензії. Продовжено обстеження дитини для виключення *lupus-like* змін (*chilblain*) за інших хвороб (постковідний синдром, паранеопластичний синдром та автозапальні захворювання) під час повторної госпіталізації через 1 місяць. Враховуючи анамнез COVID-19, виключено порушення, пов'язані з SARS-CoV-2. Імуноглобуліни класу М та G до SARS-CoV-2 та антитіла до S-та N-протеїнів у дитини не виявлено.

Проведено магнітно-резонансну томографію всього тіла (T2 COR 6 mm b50, b800/ADC TRA 5 mm, T2 TIRM SAG 4 mm, T1 TSE SAG 4 mm, T1VIBE DIX TRA 4 mm), за результатами якої не відмічено змін головного мозку та кісток черепа, проте відзначено збереження множинних ділянок гіповентиляції легень у дорзальних сегментах, підвищення гідрофільності середостіння.

Враховуючи виявлений симптомокомплекс зі шкірними змінами у вигляді подібних до обмороження акральних уражень, наявність

інтерстиційного ураження легень, взято біологічний матеріал для проведення генетичного дослідження.

Оскільки після 12 місяців у хлопчика виявлено погіршення стану шкіри, наростання уражень носа, вух, тому *ex juvantibus* розпочато системну кортикостероїдну терапію. На цей час батьки самостійно припинили вазоактивну терапію, після чого знову відмічено погіршення симптомів з боку шкіри.

Після цього отримано результати проведеного генетичного тестування варіантів 574 генів (лабораторія INVITAE, США), асоційованих з імунодефіцитами та автозапальними синдромами: виявлено патогенну гетерозиготну мутацію в гені TMEM173 (STING1) (exon 6, c.616T>G p.Cys206Gly). Також відмічено гетерозиготні мутації в генах NOD2, ITGB3, LLRC&A, TERT (імовірно, клінічно незначущі).

Дитині розпочато терапію інгібітором Янускіназ тофацитинібом. Через 1 місяць у дитини збережено підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, проте виявлено невеликі позитивні зміни з боку шкіри (рис. 3).

Через 2 місяці імунологом запропоновано участь у клінічному дослідженні з використанням іншого інгібітора Янускіназ та одночасне припинення застосування інших медикаментів. Після

чого дитина профільними фахівцями не спостерігалася, генетичне консультування родини не проводилося, батьки самостійно зробили генетичне обстеження (що було недоцільно, оскільки патологія є автосомно-домінантною, клінічних проявів хвороби в анамнезі у батьків не було, у дитини очікувалася мутація *de novo*), патогенні мутації не відмічалися. Дані подальшого катамнезу на момент написання статті відсутні.

### Висновки

Отже, SAVI є тяжкою генетично обумовленою автозапальною хворобою (інтерферопатією) з раннім початком, яка може призводити до самоампутації пальців, дихальної недостатності та передчасної смерті. В абсолютній більшості випадків SAVI є спорадичним захворюванням. SAVI слід запідозрити в будь-якого пацієнта раннього віку з інтерстиційним захворюванням легень навіть за відсутності васкулопатії; у разі комбінації ураження легень і наявності ознак акральної ішемії в дитини генетичне дослідження є обов'язковим під час обстеження дитини. Враховуючи подальшу можливість розвитку поліорганного ураження, спостереження дитини має бути обов'язково мультидисциплінарним.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chia J, Eroglu F, Ozen S et al. (2016). Failure to thrive, interstitial lung disease, and progressive digital necrosis with onset in infancy. *J Am Acad Dermatol.* 74 (1): 186–189.
- Clarke SL, Pellowe EJ, de Jesus AA et al. (2016). Interstitial lung disease caused by STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 194 (5): 639–642.
- Clarke SLN, Robertson L, Rice G et al. (2020). Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. *Pediatr Rheumatol Online J.* 18 (1): 37.
- Cooray S, Henderson R, Solebo A L, Ancliffe P, Eleftheriou D, Brogan PA. (2021). Retinal vasculopathy in STING-associated vasculitis of infancy (SAVI). *Rheumatology (Oxford).* 60: e351–353.
- Dai YF, Liu XY, Zhao ZP, He JX, Yin QQ. (2020). Stimulator of Interferon Genes-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy: A Systematic Review of Case Reports. *Front. Pediatr.* 8: 577918. doi: 10.3389/fped.2020.577918.
- De Greef A, Pierre G, Baeck M. (2022). Pandemic chilblains: Are they SARS-CoV-2-related or not? *Clinical Immunology.* 237: 108984.
- De Jesus AA (ed). (2002). STING1 (NM\_198282.4) sequence variants. URL: <https://infervers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=24>.
- Du Y, Liu M, Nigrovic PA, Dedeoglu F, Lee PY. (2023, Mar). Biologics and JAK inhibitors for the treatment of monogenic systemic autoinflammatory diseases in children. *J Allergy Clin Immunol.* 151 (3): 607–618. Epub 2023 Jan 25. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.816. PMID: 36707349; PMCID: PMC9992337.
- Eleftheriou D et al. (2019). Genetic interpheronopathies. In: Hashkes Philip J, Laxer Ronald M, Simon Anna, editors. *Textbook of autoinflammation.* Cham Switzerland AG: Springer: 433–453.
- Falcon S, Weinfurthner RJ, Mooney B, Niell BL. (2018). SAVI SCOUT® localization of breast lesions as a practical alternative to wires: Outcomes and suggestions for troubleshooting. *Clinical Imaging.* 52: 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.07.008>.
- Fremont ML, Hadchouel A, Berteloot L et al. (2021). Overview of STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) among 21 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 9 (2): 803–818.e11.
- Fremont ML, Rodero MP, Jeremiah N, Belot A, Jeziorski E, Duffy D et al. (2016). Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol.* 138: 1752–1755.
- Ganeva M, Petrova G, Mihailova S et al. (2022). STING-associated vasculopathy with onset in infancy: the first case in Bulgaria and review of the literature, *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 36; 1: 773–781. doi: 10.1080/13102818.2022.2112909. <https://www.tandfonline.com/loi/tbeq20>.
- Gedik KC, Lamot L, Romano M et al. (2022, May). The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS. *Arthritis & Rheumatology.* 74; 5: 735–751. doi: 10.1002/art.42087.
- Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H et al. (2021). Severe liver disorder following liver transplantation in STING-

- associated vasculopathy with onset in infancy. *J Clin Immunol.* 41: 967–974.
16. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. (2018). Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes [review]. *Rheumatol Int.* 38: 13–24.
  17. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC et al. (2014). Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest.* 124: 5516–5520.
  18. Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR et al. (2018). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. *Clin Pharmacol Ther.* 104: 364–373.
  19. Kim H, de Jesus AA, Brooks SR et al. (2018). J Interferon Cytokine Res. 38: 171–185.
  20. Kim H, de Jesus AA, Brooks SR, Liu Y, Huang Y, VanTries R et al. (2018). Development of a validated interferon score using NanoString technology. *J Interferon Cytokine Res.* 38: 171–185.
  21. Konig N, Fiehn C, Wolf C et al. (2017). Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis.* 76 (2): 468–472.
  22. Li J, An S, Du Z. (2020). Familial interstitial lung disease caused by mutation of the STING1 gene. *Front Pediatr.* 8: 543.
  23. Lin B, Berard R, Al Rasheed A et al. (2020). A novel STING1 variant causes a recessive form of STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *J Allergy Clin Immunol.* 146: 1204–1208.e6.
  24. Lin B, Berard R, Al Rasheed A, Aladba B, Kranzusch PJ, Henderlight M et al. (2020). A novel STING1 variant causes a recessive form of STING associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *J Allergy Clin Immunol.* 146: 1204–1248.
  25. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. (2014). Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 371 (6): 507–518.
  26. Molaee H, Emadi SN, M Imunya JMN, Davoudi-Monfared E, Mohammed A, Razavi Z. (2022, Mar). Chilblain or perniosis-like skin lesions in children during the COVID-19 pandemic: A systematic review of articles. *Dermatol Ther.* 35 (3): e15298. Epub 2022 Jan 25. doi: 10.1111/dth.15298. PMID: 34981615.
  27. Munoz J, Rodiere M, Jeremiah N et al. (2015). Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy: a mimic of childhood granulomatosis with polyangiitis. *JAMA Dermatol.* 151 (8): 872–877.
  28. Paparella R, Tarani L, Properzi E et al. (2022). Chilblain-like lesions onset during SARS-CoV-2 infection in a COVID-19-vaccinated adolescent: case report and review of literature. *Italian Journal of Pediatrics.* 48: 93. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01296-5>.
  29. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux-Laucat F et al. (2016). Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of Interferonopathy (TMEM173 mutation). *Chest.* 150: e65–71.
  30. Raffaele CGL, Messia V, Moneta G et al. (2020). A patient with stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy without skin vasculopathy. *Rheumatology (Oxford).* 59 (4): 905–907.
  31. Runnblom L, Leonard D. (2019). Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Science & Medicine.* 6: e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270.
  32. Saldanha RG, Balka KR, Davidson S et al. (2018). A mutation outside the dimerization domain causing atypical STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *Front Immunol.* 9: 1535.
  33. Sanchez GA, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y et al. (2018). JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 128: 3041–3052.
  34. Savires R, Pearce C, Fahey M et al. (2022). COVID-toes: An ecological study of chilblains and COVID-19 diagnoses in Victoria, Australia. *PLOS Glob Public Health.* 2 (10): e0000488. doi: 10.1371/journal.pgph.0000488.
  35. Sönmez HE, Karaaslan C, de Jesus AA, Batu ED, Anlar B, Sözeri B et al. (2020). A clinical score to guide in decision making for monogenic type IFNopathies. *Pediatr Res.* 87: 745–752.
  36. Starkey SY, Mar K, Kashetsky N. (2022, Nov 18). Chilblain-like lesions coinciding with the SARS-CoV-2 pandemic. *Clinics in Dermatology.* 18: 33. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2022.09.010>.
  37. Tang X, Xu H, Zhou C, Peng Y, Liu H, Liu J et al. (2020). STING-associated vasculopathy with onset in infancy in three children with new clinical aspect and unsatisfactory therapeutic responses to tofacitinib. *J Clin Immunol.* 40: 114–122.
  38. Tokgun PE, Karagenc N, Karasu Uğ. (2023). Treatment of STING-associated vasculopathy with onset in infancy in patients carrying a novel mutation in the TMEM173 gene with the JAK3-inhibitor tofacitinib. *Arch Rheumatol.* 38 (x): 1–VII. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9927.
  39. Torreggiani S, Alehashemi S, Mitchell J. (2020). Clinical Features and Outcomes in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI) ACR Convergence. Abstract 1234567890. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/clinical-features-and-outcomes-in-sting-associated-vasculopathy-with-onset-in-infancy-savi/>.
  40. Vanderver A, Prust M, Kadom N, Demarest S, Crow YJ, Helman G et al. (2015). Early-onset Aicardi-Goutières syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) pattern recognition. *J Child Neurol.* 30: 1343–1348.
  41. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R. (2019). Efficacy and Adverse Events During Janus Kinase Inhibitor Treatment of SAVI Syndrome. *Journal of Clinical Immunology.* 39: 476–485. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00645-0>.
  42. Wang Y, Wang F, Zhang X. (2021). STING-associated vasculopathy with onset in infancy: a familial case series report and literature review. *Ann Transl Med.* 9 (2): 176. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-20-6198>.

**Відомості про авторів:**

**Ошлянська Олена Анатоліївна** — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.

**Охотнікова Олена Миколаївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

**Усова Олена Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.

**Геден Інна Володимирівна** — зав. Спеціалізованим кабінетом медичної допомоги дітям із бульозним епідермолізом НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.