

Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях

Чальцев Б.Д.¹, Торгашина А.В.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Маркова Т.В.³, Куцев С.И.³, Рыжкова О.П.³, Орлова А.А.³, Кохно А.В.⁴, Соловьёва Т.И.⁴, Двирнык В.Н.⁴, Ковригина А.М.⁴, Обухова Т.Н.⁴, Паровичникова Е.Н.⁴, Насонов Е.Л.^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Минздрава России, Москва; ⁵ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1;

³Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; ⁴Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

⁵Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье приведен первый случай синдрома VEXAS, выявленный в Российской Федерации, а также характеристика известных на настоящий момент клинических проявлений и подходов к его терапии. Описанное клиническое наблюдение является ярким примером того, как выявление новой патогенной мутации может изменить представление о классификации, диагностике и терапии ранее известных иммуновоспалительных заболеваний. Так, при рефрактерных формах рецидивирующего полихондрита, нейтрофильного дерматоза, нетипичных формах васкулита, воспалительных заболеваний суставов или недифференцированном системном воспалительном синдроме, особенно при ассоциации с макроцитарной анемией и миелодиспластическим синдромом, необходима настороженность в отношении синдрома VEXAS и проведение генетического исследования для исключения аутовоспалительной природы имеющегося состояния.

Ключевые слова: синдром VEXAS; макроцитарная анемия; васкулит; рецидивирующий полихондрит; нейтрофильный дерматоз; вакуолизация клеток костного мозга; миелодиспластический синдром.

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев; boda92@inbox.ru

Для ссылки: Чальцев БД, Торгашина АВ, Ли́ла АМ, Маркова ТВ, Куцев СИ, Рыжкова ОП, Орлова АА, Кохно АВ, Соловьёва ТИ, Двирнык ВН, Ковригина АМ, Обухова ТН, Паровичникова ЕН, Насонов ЕЛ. Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях. Современная ревматология. 2023;17(6):92–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-92-101

VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases

Chaltsev B.D.¹, Torgashina A.V.¹, Lila A.M.^{1,2}, Markova T.V.³, Kutsev S.I.³, Ryzhkova O.P.³, Orlova A.A.³, Kokhno A.V.⁴, Solovyova T.I.⁴, Dvirnyk V.N.⁴, Kovrigina A.M.⁴, Obukhova T.N.⁴, Parovichnikova E.N.⁴, Nasonov E.L.^{1,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³1, Moskvorechye Street, Moscow 115522, Russia; ⁴4, Novy Zikovsky Proezd, Moscow 125167, Russia;

⁵8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

This article presents the first case of VEXAS syndrome identified in the Russian Federation as well as characteristics of currently known clinical manifestations and treatment approaches. The clinical observation described is an impressive example of how the identification of a new pathogenic mutation can change the understanding of the classification, diagnosis and treatment of previously known immunoinflammatory diseases. Thus, in refractory forms of relapsing polychondritis, neutrophilic dermatosis, atypical forms of vasculitis, inflammatory joint diseases or undifferentiated systemic inflammatory syndrome, especially when associated with macrocytic anemia and myelodysplastic syndrome, VEXAS syndrome should be suspected and genetic testing should be performed to exclude the autoinflammatory nature of the existing condition.

Keywords: VEXAS syndrome; macrocytic anemia; vasculitis; relapsing polychondritis; neutrophilic dermatosis; vacuolization of bone marrow cells; myelodysplastic syndrome.

Contact: Bogdan Dmitrievich Chaltsev; bodya92@inbox.ru

For reference: Chaltsev BD, Torgashina AV, Lila AM, Markova TV, Kutsev SI, Ryzhkova OP, Orlova AA, Kokhno AV, Solovyova TI, Dvinyk VN, Kovrigina AM, Obukhova TN, Parovichnikova EN, Nasonov EL. VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):92–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-92-101

Совершенствование методов генетических исследований привело к открытию в 2020 г. нового моногенного заболевания, характеризующегося широким спектром системных иммуновоспалительных и гематологических проявлений и получившего название «синдром VEXAS» — по первым буквам его ключевых клинико-лабораторных признаков: V — вакуоли, E — убиквитин-активирующий белок E1, X — связь с X-хромосомой, A — аутовоспаление, S — соматическая мутация [1]. Новая нозология была идентифицирована посредством полного экзомного секвенирования 2560 пациентов, среди которых у 1500 имелась лихорадка неясного генеза и у 1083 — неопределенный диагноз. В ходе исследования у 25 пожилых мужчин были обнаружены патогенные варианты в гене убиквитин-активирующего белка (*UBA1*) в сочетании с цитопениями и мультисистемными воспалительными проявлениями. Эти варианты присутствовали в гемопоэтических клетках-предшественниках костного мозга и в циркулирующих миелоидных клетках [1].

Большинство моногенных аутовоспалительных заболеваний (AB3) возникают в результате наследственных мутаций зародышевой линии и передаются из поколения в поколение по менделевскому типу наследования. Синдром VEXAS принадлежит к новой категории AB3, при которых патогенный вариант приобретает в более позднем возрасте и является соматическим. Соматические варианты не наследуются, затрагивают любые клетки организма, кроме половых, и приводят к формированию клеточного клона (участка ткани или органа) с генотипом, который отличается от такового здоровых клеток (соматический мозаицизм). Часто такой соматический мозаицизм можно идентифицировать только методом секвенирования нового поколения [2]. Пенетрантность заболевания, связанная с известными патогенными мутациями в гене *UBA1*, оказывается близкой к 100%. При этом, в отличие от большинства известных моногенных AB3, синдром VEXAS возникает исключительно у взрослых, главным образом у мужчин старше 50 лет (95%), хотя описаны редкие случаи заболевания у женщин с неравной lyonизацией X-хромосомы [3–5]. Распространенность синдрома оценивается как 1:14 000 в общей популяции, 1:4000 среди мужчин старше 50 лет и 1:26 000 среди женщин старше 50 лет [6].

Белок *UBA1* представлен в клетках в двух изоформах: *UBA1a*, расположенной в ядре, и *UBA1b*, расположенной в цитоплазме [7]. При синдроме VEXAS в гене *UBA1*, локализованном на X-хромосоме, возникает соматический миссенс-вариант, который в большинстве случаев приводит к замене метионина в 41-м положении на валин, треонин или лейцин, в результате в цитоплазме гемопоэтических клеток-предшественников возникает недостаточность *UBA1b*, необходимого для активации убиквитина. Итогом этого является нарушение процесса убиквитинирования и, как следствие, сниженная деградация белков и неконтролируемая активация системы врожденного иммунитета с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли

(ФНО) α, интерферона γ [1, 3, 8]. Также описаны другие более редкие патогенные и вероятно патогенные варианты в данном гене [9].

Приводим описание первого случая синдрома VEXAS, выявленного в Российской Федерации, а также характеристику известных на сегодня клинических проявлений и подходов к терапии этого состояния. От пациента получено информированное согласие на публикацию его данных.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 50 лет, обратился в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в марте 2023 г. с жалобами на рецидивирующие приступы фебрильной лихорадки, болезненной припухлости и покраснения ушных раковин, припухлости и болезненности суставов, покраснения глаз. Считает себя больным с октября 2021 г., когда после перенесенного острого респираторного заболевания в течение 2 нед сохранялись повышение температуры тела до фебрильной, боль и припухлость в голеностопных суставах, проводилась антибактериальная терапия без существенного эффекта.

В ноябре 2021 г. развилась эпизод двустороннего конъюнктивита, пациент использовал глазные капли с тобрамицином и дексаметазоном с положительным результатом. Также с осени 2021 г. в анализах крови отмечалась анемия легкой степени тяжести (Hb — 104–112 г/л при норме 130–160 г/л). В июне 2022 г. вновь появились фебрильная лихорадка, боль в крупных суставах, впервые отметил отек и болезненность правой ушной раковины. Зафиксировано снижение уровня Hb до 94 г/л, тромбоцитов до $100 \cdot 10^9$ /л, повышение СОЭ до 65 мм/ч. Консультирован оториноларингологом, высказано подозрение на инфекционный генез заболевания. Терапия антибактериальными и противогрибковыми препаратами эффекта не дала, в связи с этим осуществлена внутривенная инфузия глюкокортикоидов (ГК), на фоне которой состояние улучшилось. Однако в июле 2022 г. — рецидив фебрильной лихорадки, отека ушной раковины и боли в суставах, в анализах крови — стойкие выраженные признаки системной воспалительной реакции в виде повышения СОЭ до 140 мм/ч, уровня СРБ до 27 мг/л (норма — 0–5 мг/л), ферритина до 627 мкг/л (норма — 20–300 мкг/л), при этом содержание ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК и антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) оставалось без изменений. Проводились онкопоиск (гастроскопия, колоноскопия, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, предстательной железы, определение простатспецифического антигена), а также посев крови на стерильность и соскоб из ушной раковины, которые не выявили патологии.

Консультирован ревматологом, установлен диагноз постковидного синдрома. С этого времени пациент постоянно принимал ГК в дозе 10 мг/сут в пересчете на преднизолон, отмечался выраженный положительный эффект — отсутствовали рецидивы лихорадки и припухлости/покраснения ушных раковин,



Рис. 1. Покраснение конъюнктивы левого глаза (а), покраснение и припухлость левой ушной раковины (б) у пациента Л.

Fig. 1. Redness of the conjunctiva of the left eye (a), redness and swelling of the left auricle (b) in patient L.

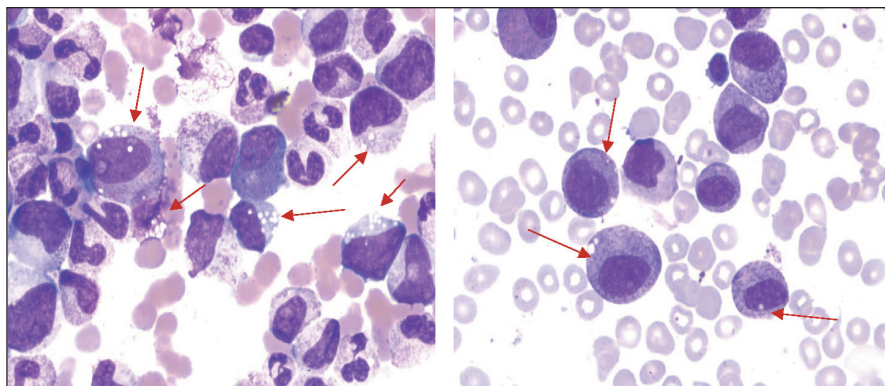


Рис. 2. Миелограмма пациента Л. Определяются признаки вакуолизации единичных клеток (5–7%) гранулоцитарного и эритроидного ростков кроветворения (стрелки). Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 2. Myelogram of patient L. Few cells of granulocytic and erythroid lineages of hematopoiesis have signs of vacuolization (5–7%; arrows). Pappenheim staining, $\times 1000$

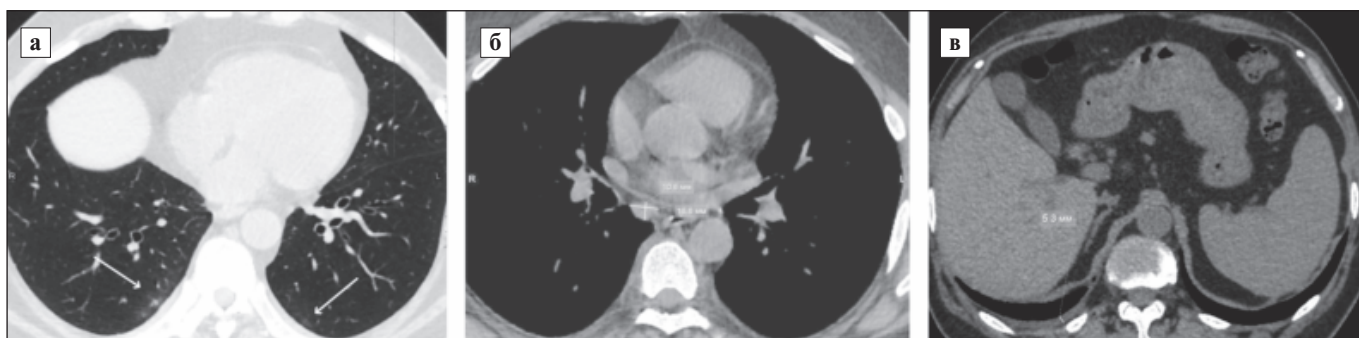


Рис. 3. КТ органов грудной клетки пациента Л.: а – минимальные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» в субплевральных отделах нижних долей обеих легких (стрелки); б – увеличение внутригрудного лимфатического узла бифуркационной группы справа (до 16,6 \times 10,6 мм); в – остаточный правосторонний плеврит (до 5,3 мм)

Fig. 3. Chest CT scan of patient L.: a – minimal interstitial changes of a ground-glass opacity type in the subpleural parts of the lower lobes of both lungs (arrows); б – enlargement of the intrathoracic lymph node of the bifurcation group on the right (up to 16.6 \times 10.6 mm); в – residual right-sided pleurisy (up to 5.3 mm)

покраснения глаз, отмечено снижение СОЭ, уровня СРБ и ферритина, но при попытке отмены терапии симптомы возвращались, наблюдались повышение содержания острофазовых маркеров. Для уменьшения дозы ГК с осени 2022 г. к терапии присоединен гидроксихлорохин в суточной дозе 200 мг, который пациент принимал в течение 2 мес без выраженного эффекта. В августе 2022 г. в клиническом анализе крови выявлены: макроцитарная анемия до 85 г/л, тр. – 141 \cdot 10⁹/л, л. – 9,1 \cdot 10⁹/л, СОЭ – 50 мм/ч. Терапия витамином В₁₂, фолиевой кислотой и препаратами железа результата не дала, макроцитарная анемия сохранялась.

Пациент был обследован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии). Обратило на себя внимание наличие двуххростковой цитопении (макроцитарная анемия и тромбоцитопения) при отсутствии признаков дефицита витаминов группы В и железа. Неоднократно проводилось цитоморфологическое исследование костного мозга: количество бластных клеток – в пределах 2,0% без тенденции к увеличению, сужение эритроидного ростка до 3,2–6,4% (норма – 14,6–26,6%), расширение гранулоцитарного ростка до 80,2–85,2% (норма – 52,8–68,8%), наличие признаков дизэритропоэза в 50% клеток, дисгранулоцитопоза в 10–29% клеток, дисмега-

кариоцитопоза в 10–29% клеток, в единичных клетках (<10%) эритроидного и гранулоцитарного ростка – вакуолизация цитоплазмы. Данные гистоморфологического исследования были сложны для трактовки. При кариотипировании клеток костного мозга выявлен нормальный мужской кариотип, скрытые аномалии 5-й и 7-й хромосом методом FISH не обнаружены. Прямая проба Кумбса, полимеразная цепная реакция и определение антител к парвовирусу В19 отрицательные. Биохимические показатели крови, включая уровень креатинина, общего белка, альбумина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтранспептидазы в пределах нормальных значений. По данным электрофореза белков крови и иммунофиксации парапротеина не выявлено. Концентрация эритропоэтина была повышена до 271 мЕ/мл (норма – 4,3–29 мЕ/мл).

С февраля 2023 г. терапия ГК прекращена, после чего возникли болезненное покраснение и припухлость левой ушной раковины, покраснение левого глаза, повышение СОЭ до 130 мм/ч, макроцитарная анемия до 82 г/л. Проводился дифференциальный диагноз между миелодиспластическим синдромом (МДС) с мультилинейной дисплазией и системными заболеваниями соединительной ткани. Учитывая отсутствие прогрессирования МДС в варианты с избытком бластных клеток, возможное

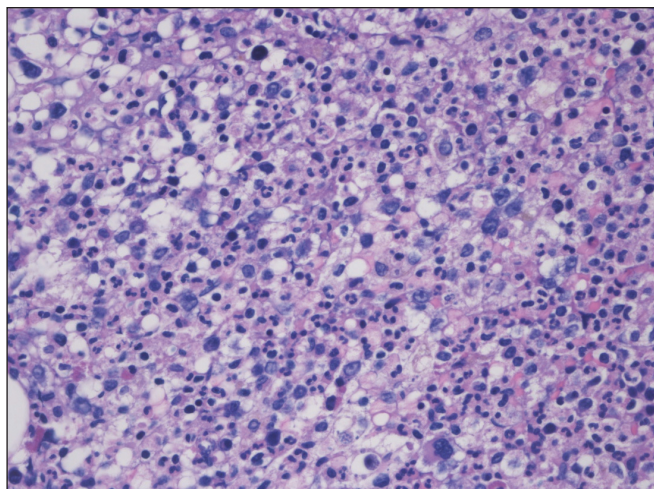


Рис. 4. Трепанобиоптат костного мозга пациента Л. Костный мозг повышенной клеточности за счет расширения гранулоцитарного ростка с расширением промежуточного пула. Эритроидный росток сужен. Среди мегакариоцитов преобладают клетки небольших размеров с гиперхромными монобулярными ядрами — выражены признаки дисмегакарицитопоза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Trephine biopsy of the bone marrow of patient L. The bone marrow shows increased cellularity due to the expansion of the granulocyte lineage with the expansion of the intermediate pool. The erythroid lineage is reduced. Among the megakaryocytes, small cells with hyperchromic monobular nuclei predominate — signs of dysmegakaryocytopenia are pronounced. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

сочетание с аутоиммунным заболеванием и стабильные показатели гемограммы, пациент был направлен на консультацию в НИИР им. В.А. Насоновой.

При осмотре в марте 2023 г. отмечены покраснение конъюнктивы левого глаза, болезненное покраснение и припухлость левой ушной раковины (рис. 1), других патологических отклонений не выявлено. Был заподозрен синдром VEXAS и рекомендовано генетическое обследование, на этот период был возобновлен прием ГК в дозе 10 мг/сут с положительным эффектом в виде купирования конъюнктивита и хондрита. Однако сохранялась анемия, что стало поводом для проведения нескольких процедур переливания эритроцитарной массы в условиях гематологического стационара. Кроме того, в июле и августе 2023 г. у пациента также наблюдалась тромбоцитопения до $76 \cdot 10^9/\text{л}$ без признаков кровоточивости.

По данным полноэкзомного секвенирования выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 3-м экзоне гена *UBA1* (*chrX:47058451T>C*, *NM_003334.4: c.122T>C*), приводящий к замене аминокислоты (*p.Met41Thr*). Вариант выявлен на 83% ридов, что указывает на наличие у пациента соматического варианта в большей части циркулирующих в крови ядродержащих клеток. При пересмотре миелограммы признаки вакуолизации определялись в единичных клетках костного мозга (рис. 2).

В сентябре 2023 г. пациент госпитализирован в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре лихорадки, артрита, хондрита, конъюнктивита не выявлено. *Hb* — 97 г/л, макроцитоз (средний объем эритроцитов — *MCV* — 100 фл при норме 80–97 фл), *л.* — $5,1 \cdot 10^9/\text{л}$, *тр.* — $63 \cdot 10^9/\text{л}$, *СОЭ* — 46 мм/ч (норма — 2–20 мм/ч), *СРБ* — 5,8 мг/л (норма — 0–5 мг/л), сывороточное железо — 40,1 мкмоль/л (норма — 6,6–29 мкмоль/л), ферритин — 737 мкг/л (норма — 20–300 мкг/л).

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены минимальные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» в субплевральных отделах нижних долей обоих легких, остаточный правосторонний плеврит и незначительное увеличение внутригрудного лимфатического узла бифуркационной группы справа (рис. 3). По данным функциональных легочных тестов вентиляционных нарушений не обнаружено, зафиксировано снижение диффузионной способности легких легкой степени (74,3%). Был установлен диагноз синдрома VEXAS и, учитывая наличие в клинической картине сочетанных аутоиммунных и гематологических проявлений, пациент был повторно обследован в НИИЦ гематологии. Спустя 9 мес после первичной консультации в гемограмме сохранялась макрочитарная анемия (*Hb* — 85 г/л, *эр.* — $2,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, *MCV* — 104,1 фл) с зависимостью от трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, тромбоцитопения ($71 \cdot 10^9/\text{л}$) без геморрагического синдрома, лейкоциты — $7,6 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом до миелоцитов 4% и лимфопенией 12% на фоне приема ГК. При цитоморфологическом исследовании костного мозга картина оставалась прежней: бластные клетки — 1,2%, сужение эритроидного ростка до 8,4%, расширение гранулоцитарного ростка до 83,6%, наличие признаков дисмиелопоэза в трех ростках кроветворения в $>10\%$ клеток и вакуолизация цитоплазмы в 7–9% клеток эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения.

При патоморфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга были выявлены изменения, характерные для МДС, с увеличением клеточности костного мозга, расширением гранулоцитарного ростка, сужением эритроидного ростка кроветворения и увеличением количества мегакариоцитов с признаками дисплазии (рис. 4). При кариотипировании сохранялся нормальный мужской кариотип. На основании проведенного обследования установлен диагноз МДС с мультилинейной дисплазией, группа низкого риска по прогностической шкале *IPSS-R*, синдром VEXAS. Начата специфическая терапия азацитидином в дозе 75 мг/м² подкожно, в 1–7-й дни 28-дневного цикла, с оценкой эффекта после 2-го курса. Также начат поиск НЛД-совместимого донора для решения вопроса о возможности выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Обсуждение. Клиническая картина синдрома VEXAS крайне неоднородна — аутовоспалительный процесс может вовлекать практически все органы и ткани, имитируя различные иммуновоспалительные ревматические заболевания (рис. 5).

Как и для большинства других АВЗ, для синдрома VEXAS характерны неспецифические конституциональные симптомы в виде рецидивирующей лихорадки, утомляемости и потери веса, а также повышение острофазовых маркеров (*СОЭ*, уровня *СРБ*, *ИЛ6*, ферритина) [3, 8].

Одним из самых частых клинических проявлений синдрома VEXAS является поражение кожи, встречающееся у большинства пациентов (83,6% по данным наиболее крупной когорты) [3]. Чаще всего наблюдаются нейтрофильный дерматоз (нередко по типу синдрома Свита), лейкоцитокластический васкулит и септальный панникулит, несколько реже — уртикарные высыпания и периорбитальные отеки [10]. Интересно, что поражение кожи при VEXAS-ассоциированном нейтрофильном дерматозе обусловлено прямым повреждением *UBA1*-мутантными нейтрофилами, в то время как другие

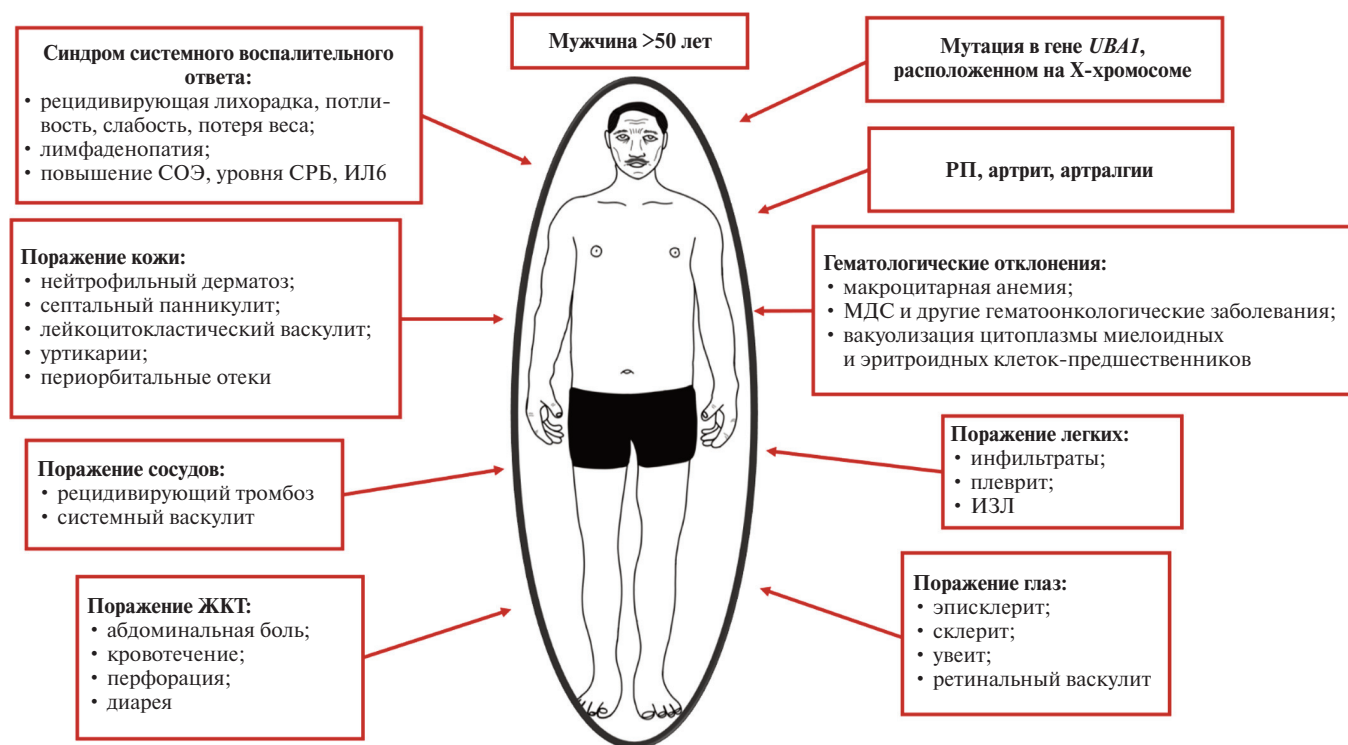


Рис. 5. Портрет пациента с синдромом VEXAS. ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РП – рецидивирующий полихондрит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Fig. 5. Portrait of a patient with VEXAS syndrome. ИЗЛ (ILD) – interstitial lung disease; РП (RP) – relapsing polychondritis; ЖКТ (GT) – gastrointestinal tract

варианты кожных проявлений, по-видимому, имеют неспецифическое происхождение на фоне гиперактивации иммунной системы [11, 12]. Также интересными представляются результаты исследования С. Gurnari и соавт. [13], в котором у 3 из 19 пациентов с ранее установленным диагнозом синдрома Свита, ассоциированного с гематологическими опухолевыми заболеваниями, на основании обнаружения мутации в гене *UBA1* и вакуолизации костного мозга диагностирован синдром VEXAS.

Поражение легких отмечается примерно у половины пациентов, наиболее часто в виде инфильтратов и плеврита, а также интерстициального поражения по типу «матового стекла», консолидации или ретикулярных изменений [3, 14, 15]. Также описаны случаи развития облитерирующего бронхолита, альвеолита, легочного кровотечения, васкулита, бронхоэктазов [16].

Поражение суставов имеется у 28–58% пациентов и чаще протекает в виде неспецифических артралгий [3, 8]. Однако описаны случаи дебюта заболевания с тяжелого серопозитивного по ревматоидному фактору эрозивного полиартрита, рефрактерного к терапии метотрексатом и ингибиторами ФНО α [17], а также с возникшего у мужчины 57 лет HLA-B27-ассоциированного спондилоартрита с последующим положительным эффектом терапии ингибитором ИЛ17 [18].

Васкулит развивается у 8–64% пациентов [3, 19, 20]. Любопытно, что при синдроме VEXAS описаны самые разные формы васкулитов – кожный васкулит, узелковый поли-

артериит, аортит, васкулит центральной нервной системы, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, криоглобулинемический васкулит, васкулиты, ассоциированные с АНЦА [1, 15, 21, 22]. В итальянском ретроспективном исследовании из 147 пациентов, поступивших с подозрением на васкулит, синдром VEXAS выявлен у 3 [23]. Таким образом, как и при синдромах DADA2 [24] и SAVI [25], ранее известные формы первичных васкулитов на самом деле могут иметь вторичное происхождение и быть компонентом синдрома VEXAS.

РП развивается у 36–64% пациентов, чаще поражаются хрящи ушных раковин и носа, практически не встречается поражение трахеи [1, 3, 8]. В большинстве случаев РП у больных с синдромом VEXAS неотличим от идиопатического. Это послужило поводом для исследования частоты мутации гена *UBA1* у пациентов с идиопатическим РП: мутация была выявлена у 7,6% пациентов проспективной когорты с идиопатическим РП [26]. Интересно, что прогноз и тяжесть заболевания при VEXAS-РП значимо хуже, чем при идиопатическом. Так, в упомянутом выше исследовании смертность пациентов с мутацией в гене *UBA1* составляла 27% против 2% у пациентов без этой мутации [26]. В другом исследовании у пациентов с VEXAS-РП значимо чаще встречались лихорадка, поражение кожи, легких, сердца и глаз, а также более старший возраст дебюта и более высокий уровень СРБ [27]. Были выделены признаки, ассоциированные с синдромом VEXAS у пациентов с РП: возраст более 45 лет, лихорадка, хондрит ушной раковины, кожный васкулит, тромбоз глубоких вен, легочные инфильтраты [26]. Также авторы предложили

обследовать на синдром VEXAS всех пациентов с РП при наличии следующих признаков: мужской пол, макроцитоз с $MCV > 100$ фл, снижение числа тромбоцитов $< 200 \cdot 10^9/л$. Чувствительность данного алгоритма в этой работе составила 100%, а специфичность – 96%.

До 40% пациентов с синдромом VEXAS могут иметь поражение глаз в виде увеита, склерита, эписклерита и ретинального васкулита [3, 27, 28]. Поражение глаз при синдроме VEXAS может быть ассоциировано с генами HLA-B51/B27 [29], однако в описанном нами случае типирование генов системы HLA не проводилось. Также у пациентов с синдромом VEXAS встречается поражение ЖКТ в виде абдоминальной боли, кровотечения, перфорации, диареи, периферических и внутренних лимфатических узлов [3], сердца в виде миокардита, перикардита и васкулита коронарных артерий [30], нервной системы в виде хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [31].

Тромбоз отмечается примерно у трети пациентов [3, 8], причем значимо чаще венозный, чем артериальный [32, 33]. Имеются данные о повышении в сыворотке уровня VIII и IX факторов свертывания, а также волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител [34], однако эти изменения выявляются далеко не у всех пациентов с тромбозами. Таким образом, по-видимому, тромбоз при синдроме VEXAS возникает в результате эндотелиальной дисфункции на фоне хронического системного воспаления [35].

Гематологические проявления синдрома VEXAS позволяют заподозрить заболевание и зачастую определяют лечебную тактику. Типичное гематологическое отклонение – макроцитарная анемия при нормальном уровне витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, которая выявляется у большинства больных [36] и в трети случаев приводит к зависимости от переливаний крови [8]. Лимфопения встречается у 80% пациентов, а нейтропения и тромбоцитопения – у половины и, возможно, связаны с развитием МДС [2, 37, 38], который, по разным данным, наблюдается у 25–63% пациентов [1, 3, 19, 36, 39]. МДС при синдроме VEXAS ассоциирован с дополнительными мутациями в миелоидных генах, которые также отмечаются при клональном кроветворении (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) [40–42]. При этом было показано, что именно мутация в гене *UBA1* является первичной и предшествует возникновению вторичной миелоидной мутации, приводящей к клональному гемопоэзу [42]. Наиболее часто МДС представлен вариантами с кольцевыми сидеробластами или мультилинейной дисплазией, как правило, низкого или очень низкого риска [8]. При сравнении больных VEXAS с МДС и без него у первых чаще наблюдались рецидивирующая лихорадка, поражение ЖКТ, легких и суставов, сниженное количество тромбоцитов и более высокая потребность в ГК [36]. Также при синдроме VEXAS описаны случаи развития острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ), гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, первичного миелофиброза и болезни Кикучи–Фуджимото [1, 13, 36, 43–45]. Остается неясным вклад мутации гена *UBA1* в формирование таких разнообразных гематологических проявлений [21].

Вакуолизация цитоплазмы клеток гранулоцитарного и эритроидного ростков кроветворения считается типичным для синдрома VEXAS цитологическим признаком, но встречается не у всех пациентов [9, 20, 39, 46–48]. Вакуоли также

могут быть обнаружены в эозинофилах, моноцитах, мегакариоцитах и плазматических клетках, но отсутствуют в зрелых лимфоцитах и фибробластах, что может быть связано с локализацией соматической мутации гена *UBA1* [49]. При этом вакуолизация клеток миелопоэза не является специфичной только для синдрома VEXAS, а встречается при дефиците меди, токсическом влиянии цинка, алкоголя и антибиотиков и относится к цитоморфологическим признакам МДС [46, 50]. Однако важное значение имеет выраженность данной вакуолизации – наличие > 1 вакуоли в 10% предшественников нейтрофилов указывает на диагноз синдрома VEXAS с чувствительностью и специфичностью 100% [51]. Еще в одном исследовании, посвященном изучению костного мозга у 16 пациентов с синдромом VEXAS, вакуолизация была обнаружена во всех случаях, как и макроцитарная анемия, при этом МДС выявлен у 6 пациентов, а еще у 4 имелись плазмоклеточные дискразии, включая множественную миелому ($n=2$) и МГНЗ ($n=2$) [36]. В свете этих данных наличие вакуолизации цитоплазмы в $< 10\%$ клеток миелоидного и эритроидного ряда по данным цитоморфологических исследований костного мозга у нашего пациента представляется весьма интересным и его интерпретация требует повышенного внимания.

Необходимо подчеркнуть, что при синдроме VEXAS имеется явный генетико-фенотипический параллелизм – спектр и тяжесть клинических проявлений, а также прогноз болезни напрямую зависят от типа патогенного варианта в гене *UBA1*. Например, было показано, что воспалительное поражение глаз значимо чаще наблюдается у пациентов с вариантом р. Met41Thr, что также согласуется с нашим наблюдением, тогда как при варианте р. Met41Leu чаще встречается синдром Свита, а при р. Met41Val – недифференцированный воспалительный синдром, но реже – хондрит ушных раковин [3, 8]. Смертность при этом заболевании, по разным данным, составляет 15–50% [1, 3, 8, 19, 20, 36] и также ассоциирована с генотипом – при наличии варианта р. Met41Val концентрация *UBA1b* в цитоплазме значимо ниже, а заболевание протекает более тяжело и имеет значимо худший прогноз, чем при вариантах р. Met41Leu и р. Met41Thr [8]. Так, согласно недавнему исследованию, независимыми факторами повышенной смертности при синдроме VEXAS являются зависимость от трансфузий компонентов крови и вариант р. Met41Val, при этом вариант р. Met41Leu и хондрит ушных раковин рассматриваются как факторы более благоприятного прогноза [3, 8]. Таким образом, остаточная концентрация *UBA1b* в цитоплазме, величина которой зависит от конкретного генотипа, имеет фундаментальное значение для патогенеза синдрома VEXAS. Также важно отметить, что в наиболее крупном на сегодня исследовании 116 пациентов с синдромом VEXAS наличие МДС не ассоциировалось с повышенной смертностью, в отличие от поражения ЖКТ, легких и медиастинальной лимфаденопатии [3]. Таким образом, у нашего пациента имелись явные факторы неблагоприятного прогноза, такие как зависимость от трансфузий компонентов крови, поражение легких и внутригрудная лимфаденопатия, что требует интенсивного терапевтического подхода, хотя и имеется прогностически более благоприятная мутация (р. Met41Thr).

Рекомендации по лечению синдрома VEXAS не разработаны. В настоящее время его терапия включает три основных компонента: элиминацию патологического клона *UBA1*-му-

тантных клеток, системную противовоспалительную терапию, поддерживающую терапию [7].

Элиминация патологического клона *UBA1*-мутантных клеток возможна с помощью алло-ТГСК, которая пока остается единственным методом биологического излечения пациента, но, учитывая высокую частоту трансплантационных осложнений и связанных с ними летальных исходов, показана не во всех ситуациях [43, 52–56]. Эффективность данной процедуры была продемонстрирована в описаниях клинических случаев или небольших групп больных, в настоящее время ожидаются результаты более крупных проспективных исследований (NCT05027945). Также с целью элиминации патологического клона *UBA1*-мутантных клеток возможно применение гипометилирующего препарата азациитидина, эффективность которого при VEXAS-МДС оценивалась в трех небольших ретроспективных исследованиях [19, 57, 58] и одном открытом проспективном исследовании II фазы [59], по данным которого в 46–75% случаев был достигнут стойкий полный или частичный клинический ответ в отношении как МДС, так и иммуновоспалительных проявлений, в том числе и со снижением потребности в ГК. Однако такая терапия сопровождалась развитием или усугублением цитопенического синдрома и высокой частотой инфекционных осложнений. При этом в исследовании M. Raaijmakers и соавт. [58], в котором оценивалась эффективность азациитидина у 3 пациентов с VEXAS-МДС, терапия приводила практически к полной элиминации патологических клонов как с мутацией гена *UBA1*, так и с мутацией гена *DNMT3A* у 2 пациентов, но была неэффективной у 1 пациента с мутацией в гене *TET2*. Для достоверной оценки эффективности гипометилирующей терапии и ее места в лечении синдрома VEXAS необходимы более крупные рандомизированные исследования.

Противовоспалительная терапия базируется на использовании ГК в средних и высоких дозах, что, как правило, позволяет достичь положительного клинико-лабораторного ответа, однако в большинстве случаев при снижении дозы <15–20 мг/сут возникает обострение заболевания, это способствует формированию стероидозависимости и неблагоприятных реакций, ассоциированных с кардиометаболическими и инфекционными осложнениями [1, 3, 34, 60]. В описанном нами случае на фоне терапии преднизолоном 10 мг/сут рецидива лихорадки, хондрита и артрита, повышения уровня острофазовых маркеров не наблюдалось, однако сохранялись прогрессирующая анемия с потребностью в регулярных переливаниях эритроцитосодержащих компонентов донорской крови и тромбоцитопения, а при попытке снижения дозы ГК возникал рецидив клинической симптоматики. Для уменьшения дозы ГК в небольших ретроспективных исследованиях использовались азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин А, такролимус, гидроксихлорохин, дапсон, колхицин, внутривенный иммуноглобулин, ингибиторы ИЛ6, ИЛ1, ИЛ17, ИЛ12/23, ФНО α , Янус-киназа (иJAK), абатацепт, ритуксимаб, терапия которыми в большинстве случаев характеризовалась либо полной неэффективностью, либо только частичным положительным ответом, частыми рецидивами заболевания и непереносимостью [9, 12, 20, 51, 61–63]. При этом прямого сравнения эффективности препаратов не проводилось, нужны более крупные длительные исследования для формирования доказательной базы. Определенные надежды связаны с иJAK

руксолитинибом, эффективность которого была оценена в многоцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 30 пациентов с синдромом VEXAS, получающих различные иJAK [64]. Терапия руксолитинибом через 6 мес приводила к полному клиническому ответу в 87% случаев против 11% при использовании других препаратов данной группы, но короткий период наблюдения, небольшой размер выборки и ретроспективный характер исследования не позволяют сделать окончательные выводы – требуются более длительные проспективные исследования на больших когортах. Кроме того, терапия руксолитинибом не приводила к элиминации патологического клона *UBA1*-мутантных клеток, а значит, препарат может рассматриваться только в качестве вспомогательного противовоспалительного агента в комплексной терапии заболевания. Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для определения предпочтительного лечения системного воспаления при синдроме VEXAS остается открытым, а выбор метода лечения в каждом конкретном случае должен быть основан на комплексной оценке, учитывающей преобладающие клинические проявления, возраст пациента и сопутствующую патологию.

В качестве поддерживающей терапии у пациентов с цитопениями используются трансфузии компонентов донорской крови, введение колониестимулирующих факторов и препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также профилактика бактериальной и грибковой инфекции при выраженной нейтропении [7]. При рецидивирующих тромбозах проводится тромبوпрофилактика, в ходе которой нередко наблюдаются рецидивы, что, вероятно, говорит о необходимости адекватного контроля системного воспаления для уменьшения риска тромбоза. Пациентам, получающим постоянную терапию ГК в дозе ≥ 15 мг/сут, назначаются триметоприм/сульфаметоксазол для предотвращения заражения *Pneumocystis jirovecii*, а также вакцинопрофилактика других инфекций [7].

Итак, в настоящее время алло-ТГСК рассматривается в качестве приоритетного метода лечения синдрома VEXAS как с МДС, так и без него. Однако пожилой возраст и высокая частота сопутствующей патологии у пациентов с синдромом VEXAS существенно ограничивают применение данного метода, в связи с чем необходима разработка алгоритма отбора пациентов для минимизации потерь после трансплантации. В случае выраженных иммуновоспалительных проявлений перед процедурой трансплантации целесообразным представляется использование bridge-терапии, наиболее подходящими препаратами для которой, вероятно, являются ГК, руксолитиниб, ингибиторы ИЛ6 или ИЛ1, оказывающие быстрое клиническое действие [62, 64]. Если проведение алло-ТГСК невозможно, целесообразно рассмотреть другие методы лечения: при сочетании с МДС – ГК и азациитидин, при отсутствии МДС – ГК, руксолитиниб, ингибиторы ИЛ6/ИЛ1 или другие иммуносупрессанты [3, 7]. Также, учитывая различный прогноз при разных генотипах синдрома VEXAS и МДС, на выбор тактики терапии может влиять молекулярный статус пациента [3, 8].

Заключение. Синдром VEXAS является одновременно гематологическим и иммуновоспалительным моногенным заболеванием, характеризующимся широким спектром клинических проявлений. Для его корректной диагностики и определения оптимальной тактики терапии необходимо на-

лаженное междисциплинарное взаимодействие ревматолога, гематолога и генетика, а также врачей других специальностей. Представленный случай синдрома VEXAS является ярким примером того, как выявление новой патогенной мутации может изменить представление о классификации, диагностике и терапии ранее известных иммуновоспалительных заболеваний. Так, при рефрактерных формах РП, нейтрофильного

дерматоза, нетипичных формах васкулита, воспалительных заболеваний суставов или недифференцированном системном воспалительном синдроме, особенно при ассоциации с макроцитарной анемией и МДС, необходима настороженность в отношении синдрома VEXAS и проведение генетического исследования для исключения аутовоспалительной природы имеющейся патологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834. Epub 2020 Oct 27.
2. Poulter JA, Savic S. Genetics of somatic auto-inflammatory disorders. *Semin Hematol*. 2021 Oct;58(4):212-217. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.001. Epub 2021 Oct 9.
3. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. 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 Mar;186(3):564-574. doi: 10.1111/bjd.20805. Epub 2021 Nov 28.
4. Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):e402-e403. doi: 10.1093/rheumatology/keab392.
5. Stubbins RJ, McGinnis E, Johal B, et al. VEXAS syndrome in a female patient with constitutional 45,X (Turner syndrome). *Haematologica*. 2022 Apr 1;107(4):1011-1013. doi: 10.3324/haematol.2021.280238.
6. Beck DB, Bodian DL, Shah V, et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. *JAMA*. 2023 Jan 24;329(4):318-324. doi: 10.1001/jama.2022.24836.
7. Bruno A, Gurnari C, Alexander T, et al; Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Autoimmune manifestations in VEXAS: Opportunities for integration and pitfalls to interpretation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May;151(5):1204-1214. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.017. Epub 2023 Mar 21.
8. Ferrada MA, Savic S, Cardona DO, et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood*. 2022 Sep 29;140(13):1496-1506. doi: 10.1182/blood.2022016985.
9. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, et al. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3676-3681. doi: 10.1182/blood.2020010286.
10. Sterling D, Duncan ME, Philippidou M, et al. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Dec;89(6):1209-1214. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.042. Epub 2022 Feb 2.
11. Lacombe V, Beucher A, Urbanski G, et al. Distinction between clonal and paraclonal cutaneous involvements in VEXAS syndrome. *Exp Hematol Oncol*. 2022 Feb 16;11(1):6. doi: 10.1186/s40164-022-00262-5.
12. Zakine E, Schell B, Battistella M, et al. UBA1 Variations in Neutrophilic Dermatitis Skin Lesions of Patients With VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021 Nov 1;157(11):1349-1354. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3344.
13. Gurnari C, Mannion P, Pandit I, et al. UBA1 Screening in Sweet Syndrome With Hematological Neoplasms Reveals a Novel Association Between VEXAS and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Hemasphere*. 2022 Sep 27;6(10):e775. doi: 10.1097/HS9.0000000000000775. eCollection 2022 Oct.
14. Borie R, Debray MP, Guedon AF, et al. Pleuropulmonary Manifestations of Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) Syndrome. *Chest*. 2023 Mar;163(3):575-585. doi: 10.1016/j.chest.2022.10.011. Epub 2022 Oct 20.
15. Watanabe R, Kiji M, Hashimoto M. Vasculitis associated with VEXAS syndrome: A literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 15;9:983939. doi: 10.3389/fmed.2022.983939. eCollection 2022.
16. Kouranloo K, Ashley A, Zhao SS, Dey M. Pulmonary manifestations in VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2023 Jun;43(6):1023-1032. doi: 10.1007/s00296-022-05266-2. Epub 2023 Jan 8.
17. Lacombe V, Kosmider O, Prevost M, et al. Severe Joint Involvement in VEXAS Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2021 Jul;174(7):1025-1027. doi: 10.7326/L21-0023. Epub 2021 Mar 30.
18. Magnol M, Couvaras L, Degboe Y, et al. VEXAS syndrome in a patient with previous spondyloarthritis with a favourable response to intravenous immunoglobulin and anti-IL17 therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1;60(9):e314-e315. doi: 10.1093/rheumatology/keab211.
19. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3682-3684. doi: 10.1182/blood.2020010177.
20. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014. Epub 2021 May 25.
21. Kucharz EJ. VEXAS syndrome: a newly discovered systemic rheumatic disorder. *Reumatologia*. 2023;61(2):123-129. doi: 10.5114/reum/163090. Epub 2023 May 10.
22. Itagane M, Teruya H, Kato T, et al. Clinical images: VEXAS syndrome presenting as treatment-refractory polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Nov;74(11):1863-1864. doi: 10.1002/art.42257. Epub 2022 Sep 29.
23. Muratore F, Marvisi C, Castrignan P, et al. VEXAS Syndrome: A Case Series From a Single-Center Cohort of Italian Patients With Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):665-670. doi: 10.1002/art.41992. Epub 2022 Mar 3.
24. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2018 Jul;38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8. Epub 2018 Jun 27.
25. 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 Jan;9(2):176. doi: 10.21037/atm-20-6198.
26. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):1886-1895. doi: 10.1002/art.41743. Epub 2021 Aug 31.
27. Khitri MY, Guedon AF, Georgin-Lavialle S, et al. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polychondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open*. 2022 Jul;8(2):e002255. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002255.
28. Vitale A, Caggiano V, Bimonte A, et al. VEXAS syndrome: a new paradigm for adult onset monogenic autoinflammatory

- diseases. *Intern Emerg Med.* 2023 Apr;18(3): 711-722. doi: 10.1007/s11739-023-03193-z. Epub 2023 Jan 20.
29. Lucchino B, Finucci A, Ghellere F, et al. Influence of HLA polymorphisms on clinical features of VEXAS syndrome: a potential epistatic mechanism. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Dec 23;62(1):e7-e8. doi: 10.1093/rheumatology/keac371.
30. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Feb;19(2):203-215. doi: 10.1080/1744666X.2023.2157262. Epub 2022 Dec 26.
31. Bert-Marcaz C, Briantais A, Faucher B, et al. Expanding the spectrum of VEXAS syndrome: association with acute-onset CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Jul;93(7): 797-798. doi: 10.1136/jnnp-2021-327949. Epub 2021 Dec 6.
32. Oo TM, Koay JTT, Lee SF, et al. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2022 May;53(4):965-970. doi: 10.1007/s11239-021-02608-y. Epub 2021 Nov 24.
33. Groarke EM, Dulau-Florea AE, Kanthi Y. Thrombotic manifestations of VEXAS syndrome. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):230-238. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.006. Epub 2021 Oct 25.
34. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc.* 2021 Oct;96(10):2653-2659. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.06.006. Epub 2021 Sep 3.
35. Patel BA, Ferrada MA, Grayson PC, Beck DB. VEXAS syndrome: An inflammatory and hematologic disease. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):201-203. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.005. Epub 2021 Oct 14.
36. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv.* 2021 Aug 24;5(16):3203-3215. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004976.
37. Temple M, Kosmider O. VEXAS syndrome: a novelty in MDS landscape. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 29;12(7):1590. doi: 10.3390/diagnostics12071590.
38. Obiorah IE, Beck DB, Wang W, et al. Myelodysplasia and bone marrow manifestations of somatic UBA1 mutated autoinflammatory disease. *Blood.* 2020;136(S1):20-21.
39. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Aug;80(8):1057-1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220089. Epub 2021 Mar 31.
40. Lötscher F, Seitz L, Simeunovic H, et al. Case Report: Genetic Double Strike: VEXAS and TET2-Positive Myelodysplastic Syndrome in a Patient With Long-Standing Refractory Autoinflammatory Disease. *Front Immunol.* 2022 Jan 20;12:800149. doi: 10.3389/fimmu.2021.800149. eCollection 2021.
41. Kusne Y, Fernandez J, Patnaik MM. Clonal hematopoiesis and VEXAS syndrome: survival of the fittest clones? *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):226-229. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.004. Epub 2021 Oct 9.
42. Gutierrez-Rodrigues F, Kusne Y, Fernandez J, et al. Spectrum of clonal hematopoiesis in VEXAS syndrome. *Blood.* 2023 Jul 20;142(3):244-259. doi: 10.1182/blood.2022018774.
43. Diarra A, Duployez N, Fournier E, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a 2-center experience. *Blood Adv.* 2022 Feb 8;6(3):998-1003. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004749.
44. Kao RL, Jacobsen AA, Billington CJ Jr, et al. A case of VEXAS syndrome associated with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2022 Mar;93:102636. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102636. Epub 2021 Nov 30.
45. Lee SMS, Fan BE, Lim JH, Goh LL, Lee JSS, Koh LW. A case of VEXAS syndrome manifesting as Kikuchi-Fujimoto disease, relapsing polychondritis, venous thromboembolism and macrocytic anaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1;60(9):e304-e306. doi: 10.1093/rheumatology/keab200.
46. Gurnari C, Pagliuca S, Durkin L, et al. Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies. *Blood.* 2021 Jul 1;137(26):3685-3689. doi: 10.1182/blood.2021010811.
47. Patel N, Dulau-Florea A, Calvo KR. Characteristic bone marrow findings in patients with UBA1 somatic mutations and VEXAS syndrome. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):204-211. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.007. Epub 2021 Oct 22.
48. Temple M, Duroyon E, Croizier C, et al. Atypical splice-site mutations causing VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 1;60(12):e435-e437. doi: 10.1093/rheumatology/keab524.
49. Hines AS, Koster MJ, Rock AR, et al. Targeted testing of bone marrow specimens with cytoplasmic vacuolization to identify previously undiagnosed cases of VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 May 25;kead245. doi: 10.1093/rheumatology/kead245. Online ahead of print.
50. Gurnari C, Rogers HJ. Copper Deficiency. *N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7):640. doi: 10.1056/NEJMicm2103532. Epub 2021 Aug 7.
51. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol.* 2021 Oct;195(2):286-289. doi: 10.1111/bjh.17679. Epub 2021 Aug 2.
52. Gurnari C, McLornan DP. Update on VEXAS and role of allogeneic bone marrow transplant: Considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Nov;57(11):1642-1648. doi: 10.1038/s41409-022-01774-8. Epub 2022 Aug 8.
53. Loschi M, Roux C, Sudaka I, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative therapeutic approach for VEXAS syndrome: a case report. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Feb;57(2):315-318. doi: 10.1038/s41409-021-01544-y. Epub 2022 Jan 9.
54. Mangaonkar AA, Langer KJ, Lasho TL, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in VEXAS syndrome: Data from a prospective series of patients. *Am J Hematol.* 2023 Feb;98(2):E28-E31. doi: 10.1002/ajh.26786. Epub 2022 Dec 1.
55. van Leeuwen-Kerkhoff N, de Witte MA, Heijstek MW, Leavis HL. Case report: Up-front allogeneic stem cell transplantation in a patient with the VEXAS syndrome. *Br J Haematol.* 2022 Nov;199(3):e12-e15. doi: 10.1111/bjh.18424. Epub 2022 Aug 29.
56. Al-Hakim A, Poulter JA, Mahmoud D, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for VEXAS syndrome: UK experience. *Br J Haematol.* 2022 Dec;199(5):777-781. doi: 10.1111/bjh.18488. Epub 2022 Oct 2.
57. Comont T, Heiblig M, Riviere E, et al. 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 Feb;196(4):969-974. doi: 10.1111/bjh.17893. Epub 2021 Oct 14.
58. Raaijmakers MHGP, Hermans M, Aalbers A, et al. Azacitidine Treatment for VEXAS Syndrome. *Hemisphere.* 2021 Nov 17;5(12):e661. doi: 10.1097/HS9.000000000000661. eCollection 2021 Dec.
59. Mekinian A, Zhao LP, Chevret S, et al. A Phase II prospective trial of azacitidine in steroid-dependent or refractory systemic autoimmune/inflammatory disorders and VEXAS syndrome associated with MDS and CMML. *Leukemia.* 2022 Nov;36(11):2739-2742. doi: 10.1038/s41375-022-01698-8. Epub 2022 Sep 14.
60. Heiblig M, Patel BA, Groarke EM, et al. Toward a pathophysiology inspired treatment of VEXAS syndrome. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):239-246. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.09.001. Epub 2021 Oct 5.
61. Staels F, Betraíns A, Wöei-A-Jin FJSH, et al. Case Report: VEXAS Syndrome: From Mild Symptoms to Life-Threatening Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2021 Apr 23;12:678927. doi: 10.3389/fimmu.2021.678927. eCollection 2021.
62. Kirino Y, Takase-Minegishi K, Tsuchida N, et al. Tocilizumab in VEXAS relapsing polychondritis: a single-center pilot study in Japan.

Ann Rheum Dis. 2021 Nov;80(11):1501-1502.
doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220876.
Epub 2021 Jun 21.
63. Goyal A, Narayanan D, Wong W, et al.
Tocilizumab for treatment of cutaneous and
systemic manifestations of vacuoles, E1 enzy-

me, X-linked, autoinflammatory, somatic
(VEXAS) syndrome without myelodysplastic
syndrome. *JAAD Case Rep.* 2022 Mar 2;23:
15-19. doi: 10.1016/j.jcdr.2022.02.022.
eCollection 2022 May.
64. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, et al.

Ruxolitinib is more effective than other JAK
inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retro-
spective multicenter study. *Blood.* 2022 Aug
25;140(8):927-931. doi: 10.1182/blood.
2022016642.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.10.2023/17.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы №1021051302580-4РК.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic №1021051302580-4RK.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>
Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Маркова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
Куцев С.И. <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>
Рыжкова О.П. <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
Орлова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>
Кохно А.В. <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>
Двирный В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
Ковригина А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Обухова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
Паровичникова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>