Edge: Increased Autoimmunity Risk in Glycogen Storage Disease Type 1b Is Associated with a Reduced Engagement of Glycolysis in T Cells and an Impaired Regulatory T Cell Function. J. Immunol. 2017; 198 (10): 3803–3808.

20. *De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, Colamatteo A, Santopaolo M, Zuchegna C, Romano A, De Simone S, Procaccini C, La Rocca C, Carrieri PB, Maniscalco GT, Salvetti M, Buscarinu MC, Franzese A, Mozzillo E, La Cava A, Matarese G.* Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants. Nature Immunology. 2015; 16 (11): 1174–1184.

21. *Dejaco C, Duftner C, Grubeck-Loebenstein B, Schirmer M.* Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. Immunology. 2006; 117 (3): 289–300.

22. *Goldstein JD, Pérol L, Zaragoza B, Baeyens A, Marodon G, Piaggio E.* Role of cytokines in thymus-versus peripherally derived-regulatory T cell differentiation and function. Front. Immunol. 2013; 4: 155.

23. *Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM.* Conversion of peripheral CD4+CD25– naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-β induction of transcription factor Foxp3. J. Exp. Med. 2003; 198: 1875–1886.

24. *Pearce EL, Pearce EJ.* Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. Immunity. 2013; 38: 633–643.

25. *Kaur G, Goodall JC, Jarvis LB, Hill Gaston JS.* Characterization of Foxp3 splice variants in human CD4+ and CD8+ T cells–identification of Foxp3Δ7 in human regulatory T cells. Mol. Immunol. 2010; 48: 321–332.

26. *Smith EL, Finney HM, Nesbitt AM, Ramsdell F, Robinson MK.* Splice variants of human FOXP3 are functional inhibitors of human CD4+ T-cell activation. Immunology. 2006; 119: 203–211.

27. *Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, Kelley ML, Makaryan V, Tran E, Leung J, Boxer LA, Kishnani PS, Austin S, Wanner C, Ferrecchia IA, Khalaf D, Maze D, Kurtzberg J, Zeidler C, Welte K, Weinstein DA.* Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. Curr. Opin. Hematol. 2019; 26 (1): 16–21.

28. *Bhattacharya K, Heaton N, Rela M, Walter JH, Lee PJ.* The benefits of liver transplantation in glycogenosis type 1b. J. Inherit. Metab. Dis. 2004; 27: 539–540.

29. *Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Nakagawa A.* Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. Liver Transplantation. 2009; 15 (12): 1867–1871.

30. *Koestinger A, Gillet M, Chioléro R, Mosimann F, Tappy L.* Effect of liver transplantation on hepatic glucose metabolism in a patient with type I glycogen storage disease. Transplantation. 2000; 69 (10): 2205–2207.

31. *Martin AP, Bartels M, Schreiber S, Buehrdel P, Hauss J, Fangmann J.* Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report. Transplant Proc. 2006; 38: 3615–3619.

32. *Mehyar LS, Abu-Arja R, Rangarajan HG, Pai V, Bartholomew DW, Rose MJ, Bajwa RPS.* Matched unrelated donor transplantation in glycogen storage disease type 1b patient corrects severe neutropenia and recurrent infections. Bone Marrow Transplantation. 2018; 53 (8): 1076–1078.

33. *Pierre G, Chakupurakal G, Mckiernan P, Hendriksz C, Lawson S, Chakrapani A.* Bone Marrow Transplantation in Glycogen Storage Disease Type 1b. The Journal of Pediatrics. 2008; 152 (2): 286–288.

34. *Kwon JH, Lee YM, Cho JH, Kim GY, Anduaga J, Starost MF, Mansfield BC, Chou JY.* Liver-directed gene therapy for murine glycogen storage disease type Ib. Hum. Mol. Genet. 2017; 26: 4395– 4405.

35. *Yiu WH, Lee YM, Peng WT, Pan CJ, Mead PA, Mansfield BC, Chou JY.* Complete normalization of hepatic G6PC deficiency in murine glycogen storage disease type Ia using gene therapy. Mol. Ther. 2010; 18: 1076–1084.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-257-265
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-257-265

А.Л. Козлова, Е.С. Романенко, В.И. Бурлаков, Е.В. Дерипапа, С.П. Хомякова, А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНТЕРФЕРОНОПАТИИ I ТИПА: СИНДРОМ АЙКАРДИ–ГУТЬЕРЕС

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ

Статья посвящена одному из вариантов интерферонопатии I типа – синдрому Айкарди–Гутьерес (AGS) у ребенка 2 лет. Известно, что это редкое заболевание, относящееся к группе аутовоспалительных синдромов, патогенетически обусловленное усиленной продукцией интерферонов (IFN) I типа, клинически характеризующееся периодическими лихорадками, поражением ЦНС с кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, лимфоцитозом и повышением уровня IFNα в спинномозговой жидкости и в периферической крови при отсутствии данных за инфекционный процесс. В настоящее время не существует радикального способа лечения этой патологии. Нами представлен опыт лечения с использованием ингибитора JAK киназы, с последующей оценкой эффективности проводимой терапии и нежелательных явлений. Также в статье представлен

Контактная информация:
Козлова Анна Леонидовна – врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6227,
E-mail: annamax-99@mail.ru
Статья поступила 24.04.19,
принята к печати 20.05.19.

Contact Information:
Kozlova Anna Leonidovna – allergologist-immunologist, Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 6227,
E-mail: annamax-99@mail.ru
Received on Apr. 24, 2019,
submitted for publication on May 20, 2019.

Final_3_19_new!!!.indd 257 27.05.2019 12:55:39

анализ современного состояния проблемы AGS в мире, затрагивающий аспекты терминологии, исторической справки, патогенеза, проблемы диагностики и клинических проявлений.

Ключевые слова: *дети, интерферонопатия, синдром Айкарди–Гутьерес, аутовоспалительный синдром, лечение, ингибитор Jak киназы.*

Цит.: *А.Л. Козлова, Е.С. Романенко, В.И. Бурлаков, Е.В. Дерипапа, С.П. Хомякова, А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина. Клинический случай интерферонопатии I типа: синдром Айкарди–Гутьерес. Педиатрия. 2019; 98 (3): 257–265.*

A.L. Kozlova, E.S. Romanenko, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, Sv.P. Khomyakova, A.N. Remizov, G.V. Tereshenko, A.Yu. Shcherbina

CLINICAL CASE OF TYPE I INTERFERONOPATHY: AICARDI–GOUTIERES SYNDROME

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

The article describes one of type I interferonopathy variants, Aicardi–Goutieres Syndrome (AGS), in a 2-year-old child. It is known that this is a rare disease from the group of auto-inflammatory syndromes, pathogenetically caused by enhanced production of type I interferons (IFN), clinically characterized by recurrent fevers, CNS lesion with basal ganglia calcification, leukodystrophy, lymphocytosis and increased levels of IFNα in cerebrospinal fluid and in peripheral blood without infectious process data. Authors present experience of treatment by JAK inhibitor, with following assessment of therapy efficacy and adverse events. The article also presents an analysis of AGS problem in the world, considering aspects of terminology, historical background, pathogenesis, diagnostics problems and clinical manifestations.

Keywords: *children, interferonopathy, Aicardi–Goutieres Syndrome, autoinflammatory syndrome, treatment, JAK inhibitor.*

Quote: *A.L. Kozlova, E.S. Romanenko, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, Sv.P. Khomyakova, A.N. Remizov, G.V. Tereshenko, A.Yu. Shcherbina. Clinical case of type I interferonopathy: Aicardi–Goutieres Syndrome. Pediatria. 2019; 98 (3): 257–265.*

Синдром Айкарди–Гутьерес (Aicardi–Goutieres syndrome, AGS) — это редкое генетически детерминированное заболевание, относящееся к группе аутовоспалительных синдромов, патогенетически обусловленное усиленной продукцией интерферонов (IFN) I типа, клинически характеризующееся периодическими лихорадками, поражением ЦНС с кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, лимфоцитозом и повышением уровня IFNα в спинномозговой жидкости и в периферической крови в отсутствии вирусной инфекции [1]. Целью данной публикации является ознакомление педиатрической аудитории с этим редким заболеванием путем всестороннего обзора литературных данных, подкрепленного демонстрацией типичного клинического случая заболевания.

В 1984 г. французские неврологи Жан Айкарди и Франсуа Гутьерес описали 8 детей из 5 семей, у которых отмечалось развитие энцефалопатии в раннем детском возрасте, проявляющееся кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, диффузной атрофией вещества головного мозга. В цереброспинальной жидкости отмечался лейкоцитоз, преимущественно за счет лимфоцитов [2]. В 1988 г. Пьер Леббон с коллегами описали повышенный уровень IFN I типа в ликворе, однако данных за течение инфекционного процесса не было получено [3].

IFN – белковые факторы противовирусной защиты, участвующие также в регуляции иммунных процессов. IFN были открыты в 1957 г. А. Исааксом и Дж. Линдеманном как гуморальные факторы, опосредующие защиту от вирусов [4]. В настоящий момент выделяют IFN I, II, III типов в соответствии со способностью взаимодействовать с тремя типами рецепторов. К IFN I типа относят IFNα, IFNβ, IFNκ, IFNω, IFNε. К IFN типа II относят IFNγ, а к IFN III типа — интерфероноподобные цитокины IFNλ1 (ИЛ29), IFNλ2 (ИЛ28А), IFNλ3 (ИЛ28В). Главная роль в противовирусной защите организма принадлежит IFN I типа, в частности IFNα и IFNβ [5].

Основным продуцентом IFN I типа являются плазмоцитоидные дендритные клетки — естественные IFN-продуцирующие клетки (IPC — interferon-producing cells). Другой важный источник IFNα — моноциты/макрофаги. Кроме того, IFNα является продуктом фибробластов и эпителиальных клеток, а при развитии вирусной инфекции IFN может продуцироваться всеми пораженными вирусом клетками. Фибробласты и эпителиальные клетки — основные продуценты IFNβ. Его вырабатывают также моноциты и макрофаги [4].

Для синтеза IFN в организме необходима активация клеток. В распознании участков чужеродных нуклеиновых кислот вирусов при-

Final_3_19_new!!!.indd 258 27.05.2019 12:55:39

нимают участие Toll-подобные рецепторы (TLR) и RIG-подобные рецепторы (RLR) — RIG-1 и MDA5, а также cGas [6].

Основные индукторы синтеза IFN I типа — двуспиральная и односпиральная РНК вирусов, действующие соответственно через TLR-3 и комбинацию TLR-7/TLR-8, а также бактериальная ДНК, содержащая неметилированные мотивы CpG, служащая лигандом для TLR-9. В индукции генов *IFN* I типа принимают участие как MyD88-, так и TRIP-зависимые сигнальные пути. Ключевая роль при этом принадлежит интерфероновым регуляторным факторам (IRF — interferon-regulatory factor), особенно IRF3 (для IFNβ) и IRF7 (для IFNα) [4].

RIG-подобные рецепторы распознают двуцепочечные и одноцепочечные вирусные РНК, cGAS (циклическая GMP-AMP синтаза), напротив, распознает двуцепочечные ДНК и РНК:ДНК дуплексы, образующиеся во время репликации ретровирусов, и катализирует синтез cGMP-AMP, который является основным агонистом адапторного бедка STING. После связывания с участками РНК RIG-1 и MDA5 связывает белок-адаптер MAVS. Как STING, так и MAVS стимулируют нижестоящие сигнальные каскады, которые включают множественные киназы и, наконец, приводят к фосфорилированию IRF3 и индукции синтеза IFN [7–9] (рис. 1).

Рецептор IFN I типа (IFNAR) состоит из двух цепей – IFNAR1 и IFNAR2, с которыми связаны две тирозинкиназы – Tyk2 и Jak1 соответственно. Соединяясь с внутриклеточным доменом рецептора, киназы фосфорилируют друг друга, создавая участок для связывания с транскрипционным фактором STAT2, фосфорилируют его, в результате чего к рецепторному комплексу присоединяется другой фактор — STAT1. Образуется гетеродимер, транслоцирующийся в ядро клеток, где молекулы STAT связываются с интерфероновыми регуляторными факторами с образованием IFN-stimulated gene factor (IFGS3). IFGS3 взаимодействует с ISRE (IFN-stimulated regulatory element), связывание которого необходимо для экспрессии интерферонозависимых генов [4] (рис. 2).

Синдром Айкарди–Гутьерес (AGS) — это заболевание с множеством генетических причин. В настоящий момент известно о 7 генах, мутации в которых приводят к развитию данной патологии, соответственно выделяют 7 типов заболевания. Большинство из этих генов и соответственно кодируемых ими белков вовлечено в представленные на рис. 1 и 2 сигнальные интерфероновые пути. AGS чаще всего наследуется по аутосомно-рецессивному типу; в некоторых случаях заболевание может наследоваться по аутосомно-доминантному варианту [1, 9–13] (табл. 1).

Ген *TREX1* расположен на коротком плече хромосомы 3 и кодирует ядерный белок с 3'-экзонуклеазной активностью. Он прикрепляется к мембране эндоплазматического ретикулума с помощью С-терминального трансмембранного домена. Этот фермент удаляет ненужные короткие фрагменты молекулы ДНК, которые образуются при репликации генетического материала клетки. Мутации с потерей функции в этом гене приводят к накоплению фрагментов ДНК в цитозоле клетке [1, 14–17].

RNASEH2 – единый ферментативный комплекс, состоящий из трех субъединиц, A, B и C, катализирующий расщепление молекул РНК в РНК/ДНК дуплексе посредством гидролитического механизма. В результате мутаций в этих генах с потерей функции происходит накопление ДНК-встроенных рибонуклеотидов, приводящее к повреждению ДНК клетки [1, 18].

Ген *SAMHD1* кодирует фермент, представляющий из себя антиретровирусный белок, экспрессируемый в клетках миелоидной линии, который ингибирует раннюю стадию жизненного цикла вируса. Белок превращает дезоксинуклеозидтрифосфаты (dNTP), образующиеся в клетках при репликации ДНК, в неорганический фосфат и 2'-дезоксинуклеозид. Таким образом, в клетке не происходит накопление dNTP до уровня, необходимого для обратной транскрипции и последующей репликации ретровирусов. В результате мутаций с потерей функции в гене происходит накопление фрагментов dNTP [1, 19, 20].

Ген *ADAR* кодирует РНК-специфическую аденозиндезаминазу, превращающую аденозин в инозин в двуцепочечных молекулах РНК, что нарушает нормальное связывание цепей по принципу комплементарности и делает РНК неустойчивой. Инозин структурно подобен гуанину, который приводит к связыванию инозина с цитозином. Двуцепочечные РНК могут образовываться в клетке при взаимодействии смысловых и антисмысловых РНК, являются элементом вторичной структуры некоторых РНК (например, тРНК), а также образуют геном некоторых РНК-содержащих вирусов. Мутации с потерей функции в этом гене приводят к накоплению в клетке двунитевых РНК [1, 21].

Ген *IFIH1* кодирует MDA5-рецептор, относящийся к RIG-подобным рецепторам, который играет важную роль в определении вирусной

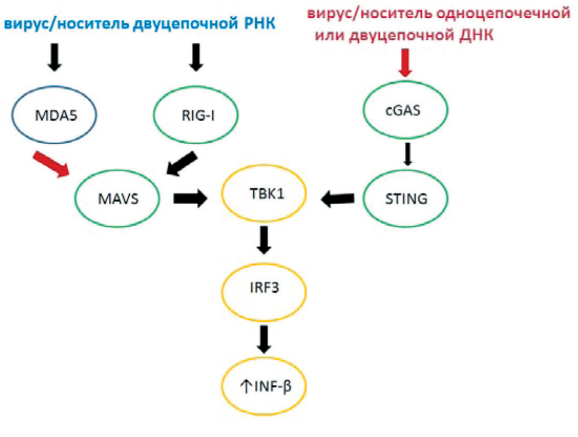

Рис. 1. Схема РНК-RIG-MAVS и ДНК-GAS-STING путей активации синтеза IFN I типа.

Final_3_19_new!!!.indd 259 27.05.2019 12:55:39

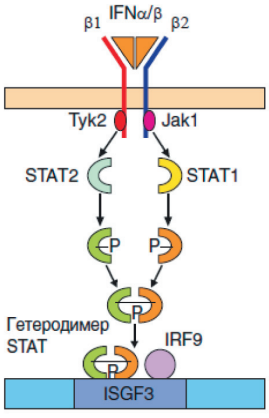

Рис. 2. Схема передачи сигнала через рецептор IFN I типа [4].

двухспиральной РНК и активации каскада противовирусных реакций. При связывании лиганда он ассоциируется с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS/IPS1), который запускает два сигнальных пути. Первый — через систему киназ IKK активирует транскрипционный фактор NF-kB, что вызывает активацию клетки и синтез ряда провоспалительных цитокинов. Второй — через адапторный белок TRAF3 и протеинкиназу TBK1 активирует два транскрипционных фактора IRF3 и IRF7, индуцирующих синтез IFNβ и IFNα соответственно [1, 22].

Патогенетической основой AGS является усиленное образование в организме IFN I типа, приводящее к активации ряда воспалительных механизмов. Повышенная продукция IFN может стать следствием как избыточного накопления нуклеиновых кислот и структур, схожих с нуклеотидами, в клетке, так и избыточной активации сигнальных путей, участвующих в стимуляции синтеза IFN [1].

Развитие AGS первых 6 типов протекает по схожему механизму. В норме в клетках организма при репликации образуются двуцепочечные и одноцепочечные участки молекул нуклеиновых кислот, которые разрушаются и удаляются различными типами ферментов. Варианты AGS I–VI типов возникают в результате мутаций с потерей функции в генах, ответственных за синтез ферментов, удаляющих фрагменты собственных ДНК/РНК, в результате чего в клетке происходит накопление этих фрагментов, которые распознаются ею как чужеродные. Происходят постоянная активация клеток, индукция синтеза IFN I типа. IFNα и IFNβ накапливаются в организме, взаимодействуют с рецепторами IFN, что приводит к повышенной экспрессии стимулированных IFN генов (Interferon-Stimulated Gene (ISG) и еще к большему синтезу IFN, а также к развитию системного воспаления [13–17, 19–23].

Патогенетический механизм AGS VII типа заключается в активации синтеза IFN I типа без накопления в клетках фрагментов нуклеиновых кислот. Мутации с усилением функции в гене *IFIH1* приводят к избыточной активации сигнальных путей, ответственных за синтез ряда провоспалительных цитокинов и индукцию синтеза IFN I типа, поддерживая тем самым системный воспалительный ответ организма [23].

В своей наиболее характерной форме AGS представлен ранней энцефалопатией, сопровождающейся значительной умственной и физи-

Таблица 1

Классификация AGS

Тип	Ген	Белок	Год описания первой мутации	Тип наследования	Хромосомная локализация	Тип мутации
I	*TREX1*	3'-5 'экзонуклеаза	2006	АД/АР	3p21.21	LOF
II	*RNASEH2B*	Каталитическая составляющая комплекса РНКазы H2	2006	АР	11q13.1	LOF
III	*RNASEH2C*	Некаталитический компонент комплекса РНКазы H2	2006	АР	19p13.2	LOF
IV	*RNASEH2A*	Некаталитический компонент комплекса РНКазы H2	2006	АР	13q14.3	LOF
V	*SANHD1*	дНТФ трифосфогидролаза-трифосфатаза	2009	АР	20q11.23	LOF
VI	*ADAR*	РНК-специфическая аденозиндезаминаза	2012	АД/АР	1q21.3	LOF
VII	*IFIH1*	MDA5-рецептор	2014	АД	2q24.2	GOF

АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, LOF – Loss of function, мутации с потерей функции, GOF – Gain of function, мутации, приводящие к аномальному усилению активности белка.

Final_3_19_new!!!.indd 260 27.05.2019 12:55:39

ческой несостоятельностью. Однако среди клинических проявлений можно отметить кожные поражения, поражение глаз, сердечно-сосудистой системы, эндокринопатии, гастроинтестинальные симптомы, а также немотивированные стойкие периодические или постоянные лихорадки [23].

У больных с AGS первые клинические проявления могут отмечаться уже при рождении. У новорожденных детей отмечаются симптомы, характерные для внутриутробных инфекций (ранее описываемый в литературе как TORCH-подобный синдром, или синдром Берейтсера–Реардона): неврологическая симптоматика в виде угнетения сознания, вялого крика, снижения двигательной активности, судорог, раздражительности; тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, желтушность кожных покровов, повышенная активность трансаминаз печени. В некоторых случаях возможно развития кальцификатов в головном мозге уже внутриутробно, что затрудняет правильную диагностику [23].

Однако наиболее часто проявления со стороны ЦНС развиваются на первом году жизни. Самые ранние из них — задержка психомоторного развития. У пациентов отмечается нормальное нервно-психическое развитие до 3–8 месяцев, затем наблюдается постепенная потеря приобретенных навыков. Однако утрата приобретенных навыков у пациентов может происходить и после первого года жизни. У большинства пациентов отмечаются спастические парезы, мышечная гипотония, эпилептические приступы, корковая потеря зрения, иногда с отеком диска зрительного нерва, и прогрессирующая микроцефалия. По данным нейровизуализации, у пациентов отмечаются кальцификация базальных ганглиев, лейкодистрофия и атрофия вещества головного мозга, хотя проявления на снимках МРТ и КТ могут отсутствовать при наличии неврологической симптоматики [11, 13, 23, 24].

Воспалительная активность проявляется в виде эпизодических фебрильных подъемов температуры тела, либо постоянной лихорадки, повышенного уровня СРБ, лейкоцитов в периферической крови, а также уровня IFN I типа в крови и в спинномозговой жидкости [9, 23, 25].

Поражения кожи могут быть представлены в виде гиперемии лица по типу «волчаночной бабочки», сыпи, схожей с псориатическими бляшками. Но наиболее частые кожные проявления – повышенная чувствительность к низким температурам с развитием дерматита (чаще поражается кожа пальцев рук, ног, мочек ушей) в виде ограниченных инфильтратов багрового цвета, в международной литературе описанные как «chilblains» [24, 26, 27].

Среди описанных в литературе дополнительных фенотипических проявлений заболевания наблюдаются глаукома, в большинстве случаев развивающаяся в первые 6 месяцев жизни больного, кардиомиопатии, гипотиреоз, панникулиты, гастроинтестинальные расстройства, цитопении. У двух пациентов (с гомозиготной сплай-сайт мутацией в гене *SAMHD1* и с гетерозиготной мутацией в гене *ADAR*) описано развитие хронического лимфолейкоза в возрасте старше 20 лет [13].

Диагноз AGS устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного, инструментального обследования и молекулярно-генетического анализа. Учитывая сходные патомеханизмы AGS различных типов, дифференцировать их по клининическим проявлениям практически невозможно, необходимо молекулярно-генетическое подтверждение как диагноза в целом, так и типа AGS.

Неспецифичность клинической картины и данных нейровизуализации AGS обусловливает широкий дифференциально-диагностический поиск: TORCH-инфекции; редкие нейродегенеративные расстройства; болезни обмена веществ: изовалериановая ацидемия, синдром Прадера–Вилли; митохондриальные болезни [28], что также в большинстве случаев требует молекулярно-генетической диагностики.

Терапевтические подходы для лечения пациентов с интерферонопатиями I типа в настоящий момент остаются до конца не разработаны. Обычно пациентов лечат высокими дозами кортикостероидов и внутривенных иммуноглобулинов во время обострений с частичным контролем течения заболевания [22]. Такие препараты, как метотрексат, азатиоприн, мофетила микофенолат, а также биологические препараты — ритуксимаб, инфликсимаб, тоцилизумаб, этанерцепт являются неэффективными [23].

Как было описано выше, патогенетической основой AGS является повышение синтеза IFN I типа и стимулированных IFN генов (ISG), приводящее к активации ряда воспалительных механизмов. Эксперименты in vitro на клетках, полученных от пациентов, позволяют предположить, что ингибирование сигнальных путей, участвующих в индукции синтеза IFN, является наиболее перспективной терапевтической стратегией [29, 30]. В последнее время были выявлены и рассмотрены различные лекарственные мишени [13]. Особенно многообещающей является блокада передачи сигналов IFNAR с помощью ингибиторов JAK (рис. 3).

Тофацитиниб — первый препарат из группы ингибиторов JAK. Механизм его действия заключается в ингибировании передачи сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с JAK3 и/или JAK1, что приводит к блокаде сигнального пути JAK-STAT, который передает внеклеточную информацию в ядро клетки, влияя на транскрипцию ДНК. В 2012 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило тофацитиниб для лечения ревматоидного артрита у взрослых пациентов [31]. В литературе описаны положительные эффекты применения препарата у пациентов с интерферонопатиями, в т.ч. обусловленных мутациями в генах *TREX1* и *SAMHD1* [27, 32–34].

Final_3_19_new!!!.indd 261 27.05.2019 12:55:40

Руксолитиниб – селективный ингибитор JAK1 и JAK2. В настоящее время препарат одобрен для лечения миелофиброза и истинной полицитемии [35]. В начале 2018 г. было опубликовано открытое исследование, в котором описана положительная динамика со стороны неврологических симптомов у пациента с AGS, начавшего лечение спустя 16 мес после начала развития заболевания [36].

Барицитиниб — селективный ингибитор подтипов JAK1 и JAK2, одобренный FDA для лечения ревматоидного артрита [37]. В июле 2018 г. опубликованы положительные результаты исследования применения барицитиниба у группы пациентов с интерферонопатиями [30, 38, 39].

Моноклональные антитела, нацеленные на IFNα (Sifalimumab) и IFNAR (Anifrolumab), также являются очень многообещающим терапевтическим вариантом для лечения интерферонопатий I типа. Результаты рандомизированных исследований применения препаратов у пациентов с системной красной волчанкой показали клиническое улучшение, а также снижение экспрессии стимулированных IFN генов в крови пациентов [40, 41].

Учитывая возможную роль эндогенных ретровирусных элементов в активации рецепторов нуклеиновых кислот при AGS, рассматривается терапевтический вариант с ингибиторами обратной транскриптазы [42].

Таким образом, наряду со сложностями диагностики AGS, нерешенной остается проблема выбора безопасной и эффективной терапии заболевания.

Ниже представляем клинический случай AGS, который иллюстрирует как долгий диагностический поиск при AGS, так и эффективность терапии ингибитором JAK-киназ тофацитинибом.

Клиническое наблюдение

Пациент 2016 г.р. проходил лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ в 2018 г. Мальчик от IV беременности, III родов, с неотягощенным семейным анамнезом. Беременность, роды, неонатальный период протекали без особенностей.

С 6 мес родители обратили внимание на регресс в развитии ребенка: мальчик перестал переворачиваться, появились замирания с фиксацией взора, потеря интереса к игрушкам, затем перестал гулить, а к 10 мес перестал держать голову. В связи с подозрением на врожденное заболевание был проведен ряд генетических исследований: молекулярно-генетическое исследование для исключения синдрома Прадера–Вилли – делеции 15q11–13 не выявлено; исследование кариотипа – кариотип 46 XY; хромосомный микроматричный анализ – крупных делеций и дупликаций не обнаружено; тандемная масс-спектрометрия (ТМС) – патологии не выявлено. По результатам молекулярно-генетического обследования (панель «Нейродегенеративные заболевания») у ребенка выявлена мутация гена *IFIH1* (c.2336G>A, p. Arg779His) в гетерозиготном состоянии, описанная ранее у пациентов с AGS, VII тип [22]. При обследовании родителей ребенка аналогичная мутация не была обнаружена, таким образом, выявленная мутация расценена как «de novo». Учитывая клинико-анамнестические данные, результат молекулярно-генетического исследования, ребенку верифирован диагноз: синдром Айкарди–Гутьереса, тип VII.

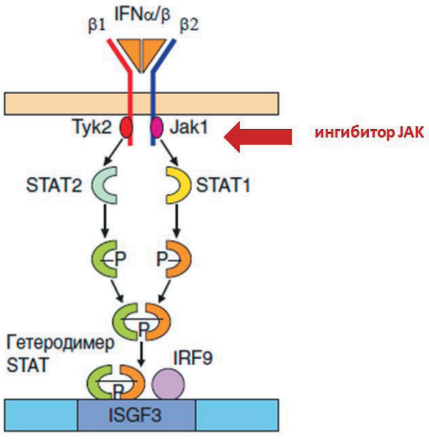

Рис. 3. Схема механизма действия ингибиторов JAK-киназ (модификация рисунка схемы передачи сигнала через рецептор IFN I типа А.А. Ярилина, 2019 [4]).

С октября 2018 г. мальчик наблюдается в отделении иммунологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева. При поступлении отмечались жалобы на задержку психомоторного развития, нарушение сна, стойкое ежедневное повышение температуры тела до фебрильных цифр. При осмотре обращала на себя внимание задержка нервно-психического развития: ребенок вялый, не разговаривает, не сидит, не ползает, не держит голову, однако следит за предметом, фиксирует взгляд, узнает маму. Отмечалось наличие рефлексов орального автоматизма (хватательный, поисковый). При оценке мышечного тонуса определялись выраженная гипертония, спастический тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях.

В условиях ФГБУ НМИЦ ДГОИ ребенку было проведено комплексное обследование, которое включало МРТ головного мозга, ЭЭГ с видеомониторингом, стандартное лабораторное обследование, в т.ч. определение воспалительных маркеров и концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig), а также иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови.

По данным проведенного обследования, отклонений в лабораторных показателях выявлено не было, за исключением увеличения СОЭ до 30 мм/ч, а также гипергаммаглобулинемии до 14,7 г/л (табл. 2–4).

По данным МРТ головного мозга, выявлены признаки умеренно выраженной диффузной лейкопатии в области передних рогов боковых желудочков, в проекции задних щипцов мозолистого тела и субкортикально в левой и правой задне-теменных долях, на фоне смешанной заместительной гидроцефалии, а также гипоплазия/гипотрофия задних отделов мозолистого тела (рис. 4).

На ЭЭГ зарегистрированы грубые диффузные общемозговые изменения по резидуально-органическому типу с выраженной дисфункцией глубоких

Final_3_19_new!!!.indd 262 27.05.2019 12:55:40

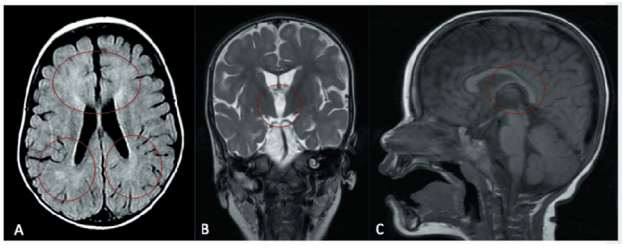

Рис. 4. МРТ головного мозга: лейкопатия (а), расширение III желудочка (б), гипоплазия задних отделов мозолистого тела (в).

структур мозга, с признаками задержки и нарушения формирования коркового электрогенеза.

В качестве терапии было предложено проведение экспериментального протокола лечения с использованием препарата ингибитора Jak-киназ – тофацитиниба (Яквинус). Терапия была одобрена консилиумом специалистов, этическим комитетом, матерью пациента подписано информированное согласие на проведение терапии.

Терапия была инициирована в стартовой дозе 10 мг/сут с последующим увеличением дозы через 7 дней до 20 мг/сут.

На 1-й неделе приема препарата отмечено снижение частоты подъемов температуры тела с 8 до 2 раз в сутки, а также отмечалось более длительное удержание головы в вертикальном положении. На 2-й неделе приема – полное купирование гипертермии, улучшение ночного сна. Через 2 мес приема тофацитиниба пациент демонстрировал улучшение двигательной активности, появление эмоциональности – начал улыбаться.

На фоне проводимой терапии нежелательных явлений отмечено не было. В настоящий момент продолжается катамнестическое наблюдение пациента.

Заключение

AGS является редкой патологией, манифестирующей в раннем детском возрасте, имеющей тяжелые клинические проявления и неблагоприятный прогноз в отсутствии специфической патогенетической терапии.

AGS трудно диагностируется ввиду неспецифической клинической картины, плохой осведомленности специалистов, в первую очередь, педиатров и неврологов, о данной патологии и методах ее лечения.

Благодаря повышенному интересу специалистов различных областей в последние десятилетия к аутовоспалительным расстройствам, в частности, к интерферонопатиям I типа, развитию лабораторных методов диагностики и секвенирования в настоящее время известны патогенетические и молекулярно-генетические причины развития болезни, что имеет немаловажное значение в раннем выявлении и разработке терапевтических подходов к лечению заболевания.

Лечение пациентов с AGS препаратами ингибиторов JAK-киназ в настоящий момент является перспективным направлением, позволяет приостановить прогрессирование тяжелых нейродегенеративных изменений и других клинических симптомов.

Лечение пациентов с AGS должно иметь комплексный подход и является мультидисципли-

Таблица 2

Показатели клинического анализа крови у наблюдаемого ребенка

Нв, г/л	Эр. $\cdot 10^{12}$/л	Тр. $\cdot 10^9$/л	Лейк. $\cdot 10^9$/л	Нейтр. $\cdot 10^9$/л	Мон. $\cdot 10^9$/л	Лимф. $\cdot 10^9$/л	Баз. $\cdot 10^9$/л	Эоз. $\cdot 10^9$/л	СОЭ, мм/ч
120	4,71	306	4,31	1,95	0,43	1,89	0,02	0,5	30

Таблица 3

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови у наблюдаемого ребенка

Иммуноглобулины, г/л	У пациента	Норма
IgA	1,06	0,1–1
IgM	0,902	0,6–1,8
IgG	14,7	4,6–14,6

Таблица 4

Иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови наблюдаемого ребенка

Показатели	У пациента	Единица измерения	Норма
Т-лимфоциты (CD3), %	61,5	%	66–76
Т-лимфоциты (CD3), абс.	1,288	10^9/л	1,4–2
Т-хелперы (CD3+/CD4+), %	32,7	%	33–41
Т-хелперы (CD3+/CD4+), абс.	0,6847	10^9/л	0,7–1,1
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+/CD8+), %	24,83	%	27–35
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+/CD8+), абс.	0,5199	10^9/л	0,6–0,9
В-лимфоциты (CD 19+), %	32,63	%	12–22
В-лимфоциты (CD19+), абс.	0,6833	10^9/л	0,3–0,5

Final_3_19_new!!!.indd 263 27.05.2019 12:55:40

нарной задачей, пациенты должны быть обследованы и наблюдаться у педиатра, ревматолога, иммунолога, невролога, генетика, реабилитолога.

Конфликт интересов и финансирование: *авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, а также дополнительных источников финансирования.*

Kozlova A.L. 0000-0002-2869-6535
Burlakov V.I. 0000-0003-1267-9957
Deripapa E.V. 0000-0002-9083-4783
Khomyakova Sv.P. 0000-0002-0782-3726
Remizov A.N. 0000-0003-1918-0841
Tereshenko G.V. 0000-0001-7317-7104
Shcherbina A.Yu. 0000-0002-3113-4939

Литература

1. *Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szynkiewicz M, Forte GM, Gornall HL, Oojageer A, Anderson B, Pizzino A, Helman G, Abdel-Hamid MS, Abdel-Salam GM, Ackroyd S, Aeby A, Agosta G, Albin C, Allon-Shalev S, Arellano M, Ariaudo G, Aswani V, Babul-Hirji R, Baildam EM, Bahi-Buisson N, Bailey KM, Barnerias C, Barth M, Battini R, Beresford MW, Bernard G, Bianchi M, Billette de Villemeur T, Blair EM, Bloom M, Burlina AB, Carpanelli ML, Carvalho DR, Castro-Gago M, Cavallini A, Cereda C, Chandler KE, Chitayat DA, Collins AE, Sierra Corcoles C, Cordeiro NJ, Crichiutti G, Dabydeen L, Dale RC, D'Arrigo S, De Goede CG, De Laet C, De Waele LM, Denzler I, Desguerre I, Devriendt K, Di Rocco M, Fahey MC, Fazzi E, Ferrie CD, Figueiredo A, Gener B, Goizet C, Gowrinathan NR, Gowrishankar K, Hanrahan D, Isidor B, Kara B, Khan N, King MD, Kirk EP, Kumar R, Lagae L, Landrieu P, Lauffer H, Laugel V, La Piana R, Lim MJ, Lin JP, Linnankivi T, Mackay MT, Marom DR, Marques Lourenço C, McKee SA, Moroni I, Morton JE, Moutard ML, Murray K, Nabbout R, Nampoothiri S, Nunez-Enamorado N, Oades PJ, Olivieri I, Ostergaard JR, Pérez-Dueñas B, Prendiville JS, Ramesh V, Rasmussen M, Régal L, Ricci F, Rio M, Rodriguez D, Roubertie A, Salvatici E, Segers KA, Sinha GP, Soler D, Spiegel R, Stödberg TI, Straussberg R, Swoboda KJ, Suri M, Tacke U, Tan TY, te Water Naude J, Wee Teik K, Thomas MM, Till M, Tonduti D, Valente EM, Van Coster RN, van der Knaap MS, Vassallo G, Vijzelaar R, Vogt J, Wallace GB, Wassmer E, Webb HJ, Whitehouse WP, Whitney RN, Zaki MS, Zuberi SM, Livingston JH, Rozenberg F, Lebon P, Vanderver A, Orcesi S, Rice GI*. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in *TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR*, and *IFIH1*. Am. J. Med. Genet. A. 2015; 167A: 296–312.

2. *Aicardi J, Goutières F.* A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. Ann. Neurol. 1984 15 (1): 49–54.

3. *Lebon P, Badoual J, Ponsot G, Goutières F, Hémeury-Cukier F, Aicardi J.* Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. J. Neurol. Sci. 1988; 84 (2–3): 201–208.

4. *Ярилин А.А.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 748.

5. *Хаитов Р.М.* Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014: 280.

6. *Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В.* Иммунология: атлас. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011: 324.

7. *Zevini A, Olagnier D, Hiscott J.* Cross-Talk between the Cytoplasmic RIG-I and STING Sensing Pathways. Trends Immunol. 2017; 38 (3): 194–205.

8. *Miner JJ, Diamond MS.* MDA5 and autoimmune disease. Nat. Genet. 2014; 46 (5): 418–419.

9. *Lee-Kirsch MA.* The Type I Interferonopathies. Annu. Rev. Med. 2017; 68: 297–315.

10. *Eleftheriou D, Brogan PA.* Genetic interferonopathies: An overview. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2017; 31 (4): 441–459.

11. *Брюханова Н.О., Жилина С.С., Айвазян С.О., Ананьева Т.В., Беленикин М.С., Кожанова Т.В., Мещерякова Т.И., Зинченко Р.А., Мутовин Г.Р., Заваденко Н.Н.* Синдром Айкарди–Гутьерес у детей с идиопатической эпилепсией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (2): 68–75.

12. *Bienias M, Brück N, Griep C, Wolf C, Kretschmer S, Kind B, Tüngler V, Berner R, Lee-Kirsch MA.* Therapeutic Approaches to Type I Interferonopathies. Curr. Rheumatol. Rep. 2018; 20 (6): 32.

13. *Crow YJ, Manel N.* Aicardi–Goutières syndrome and the type I interferonopathies. Nat. Rev. Immunol. 2015; 15 (7): 429–440.

14. *Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, Robins P, Leitch A, Ali M, Black DN, van Bokhoven H, Brunner HG, Hamel BC, Corry PC, Cowan FM, Frints SG, Klepper J, Livingston JH, Lynch SA, Massey RF, Meritet JF, Michaud JL, Ponsot G, Voit T, Lebon P, Bonthron DT, Jackson AP, Barnes DE, Lindahl T.* Mutations in the gene encoding the 3_–5_ DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi–Goutieres syndrome at the AGS1 locus. Nat. Genet. 2006; 38: 917–920.

15. *Chowdhury D, Beresford PJ, Zhu P, Zhang D, Sung JS, Demple B, Perrino FW, Lieberman J.* The exonuclease TREX1 is in the SET complex and actsin concert with Nm23-H1 to degrade DNA during granzyme A-mediated cell death. Mol. Cell. 2006; 23: 133–142.

16. *Yang YG, Lindahl T, Barnes DE.* TREX1 exonuclease degrades ssDNA to prevent chronic checkpointactivation and autoimmune disease. Cell. 2007; 131: 873–886.

17. *Stetson DB, Ko JS, Heidmann T, Medzhitov R.* TREX1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. Cell. 2008; 134: 587–598.

18. *Reijns MA, Rabe B, Rigby RE, Mill P, Astell KR, Lettice LA, Boyle S, Leitch A, Keighren M, Kilanowski F, Devenney PS, Sexton D, Grimes G, Holt IJ, Hill RE, Taylor MS, Lawson KA, Dorin JR, Jackson AP.* Enzymatic removal of ribonucleotides from DNA is essential for mammalian genome integrity and development. Cell. 2012; 149: 1008–1022.

19. *Rice GI, Bond J, Asipu A, Brunette RL, Manfield IW, Carr IM, Fuller JC, Jackson RM, Lamb T, Briggs TA, Ali M, Gornall H, Couthard LR, Aeby A, Attard-Montalto SP, Bertini E, Bodemer C, Brockmann K, Brueton LA, Corry PC, Desguerre I, Fazzi E, Cazorla AG, Gener B, Hamel BC, Heiberg A, Hunter M, van der Knaap MS, Kumar R, Lagae L, Landrieu PG, Lourenco CM, Marom D, McDermott MF, van der Merwe W, Orcesi S, Prendiville JS, Rasmussen M, Shalev SA, Soler DM, Shinawi M, Spiegel R, Tan TY, Vanderver A, Wakeling EL, Wassmer E, Whittaker E, Lebon P, Stetson DB, Bonthron DT, Crow YJ.* Mutations involved in Aicardi–Goutieres syndrome implicate SAM HD1 as regulator of the innate immune response. Nat. Genet. 2009; 41: 829–832.

20. *Kretschmer S, Wolf C, Konig N, Staroske W, Häusler M, Luksch H, Nguyen LA, Kim B, Alexopoulou D, Dahl A, Rapp A, Cardoso MC, Shevchenko A, Lee-Kirsch MA.* SAMHD1 prevents autoimmunity by maintaining genome stability. Ann. Rheum. Dis. 2014; 74 (3): e17.

21. *Liddicoat BJ, Piskol R, Chalk AM, Ramaswami G, Higuchi M, Hartner JC, Li JB, Seeburg PH, Walkley CR.* RNA editing by ADAR1 prevents MDA5 sensing of endogenous dsRNA as nonself. Science. 2015; 349 (6252): 1115–1120.

22. *Rice GI, Del Toro DY, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariaudo G, Bader-Meunier B, Baildam EM, Battini R, Beresford MW, Casarano M, Chouchane M, Cimaz R, Collins AE, Cordeiro NJ, Dale RC, Davidson JE, De Waele L, Desguerre I, Faivre L, Fazzi E, Isidor B, Lagae L, Latchman AR, Lebon P, Li C, Livingston JH, Lourenço CM, Mancardi MM, Masurel-Paulet A, McInnes IB, Menezes MP, Mignot C, O'Sullivan J, Orcesi S, Picco PP, Riva E, Robinson RA, Rodriguez D, Salvatici E, Scott C, Szybowska M, Tolmie JL, Vanderver A, Vanhulle C, Vieira JP, Webb K, Whitney RN, Williams SG, Wolfe LA, Zuberi SM, Hur S, Crow YJ.* Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. Nat. Genet. 2014; 46: 503–509.

23. *Kim H, Montealegre-Sanchez GA, Goldbach-Mansky R.* Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. J. Mol. Med. 2016; 94 (10): 1111–1127.

24. *Lee-Kirsch MA, Maolian G , Herbert S, Franz R, Annette Stein, Christiane Pfeiffer, Annalisa Ballarini, Manfred Gahr, Norbert Hubner, Maja Linné.* Familial Chilblain Lupus, a Monogenic Form of Cutaneous Lupus Erythematosus, Maps to Chromosome 3p. Am. J. Hum. Genet. 2006; 79 (4): 731–737.

25. *Volpi S, Picco P, Carsi R, Candotti F, Gattorno M.* Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. Pediatric Rheumatology. 2016; 14: 35–47.

26. *Peschke K, Friebe F, Zimmermann N, Wahlicht T, Schumann T, Achleitner M, Berndt N, Luksch H, Behrendt R, Lee-Kirsch MA, Roers A, Günther C.* Deregulated type I

Final_3_19_new!!!.indd 264 27.05.2019 12:55:40

IFN response in TREX1-associated familial chilblain lupus. J. Invest. Dermatol. 2014; 134 (5): 1456–1459.

27. *König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa E, Tüngler V, Alvarez HA, Chara O, Engel K, Goldbach-Mansky R, Günther C, Lee-Kirsch MA.* Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (2): 468–472.

28. *Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, Lefson M, Michaud J, Roberts E, Stephenson JB, Woods CG, Lebon P.* Cree encephalitis is allelic with Aicardi–Goutiéres syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. J. Med. Genet. 2003; 40 (3): 183–187.

29. *Gillian I. Rice, Isabelle Melki, Marie-Louise Frémond, Tracy A. Briggs, Mathieu P. Rodero, Naoki Kitabayashi, Anthony Oojageer J, Brigitte Bader-MeunierAlexandre BelotChristine BodemerPierre QuartierYanick J. Crow.* Assessment of Type I Interferon Signaling in Pediatric Inflammatory Disease. Clin. Immunol. 2017; 37 (2): 123–132.

30. *Hoffman HM, Broderick L.* JAK inhibitors in autoinflammation. J. Clin. Invest. 2018; 128 (7): 2760–2762. doi: 10.1172/JCI121526.

31. *Насонов Е.Л.* Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;

32. *Rodero MP, Frémond M-L, Rice GI, Neven B, Crow YJ.* JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75 (12): e75–5.

33. *Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y.* The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73 (12):

34. *Li Y, Wilson HL, Kiss-Toth E.* Regulating STING in health and disease. J. Inflamm. (Lond). 2017; 14: 11.

35. *Меликян А. Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О.* Терапия истинной полицитемии руксолитинибом. Гематология и трансфузиология. 2017; 62 (4):

36. *Kothur K, Bandodkar S, Chu S, Wienholt L, Johnson A, Barclay P, Brogan PA, Rice GI, Crow YJ, Dale RC.* An open-label trial of JAK 1/2 blockade in progressive IFIH1-associated neuroinflammation. Neurology. 2018; 90 (6): 289–291.

37. *Kuriya B, Cohen MD, Keystone E.* Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2017; 9 (2): 37–44.

38. *Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, Schalm S, Murias S, Dare JA, Brown D, Stone DL, Gao L, Klausmeier T, Foell D, de Jesus AA, Chapelle DC, Kim H, Dill S, Colbert RA, Failla L, Kost B, O'Brien M, Reynolds JC, Folio LR, Calvo KR, Paul SM, Weir N, Brofferio A, Soldatos A, Biancotto A, Cowen EW, Digiovanna JJ, Gadina M, Lipton AJ, Hadigan C, Holland SM, Fontana J, Alawad AS, Brown RJ, Rother KI, Heller T, Brooks KM, Kumar P, Brooks SR, Waldman M, Singh HK, Nickeleit V, Silk M, Prakash A, Janes JM, Ozen S, Wakim PG, Brogan PA, Macias WL, Goldbach-Mansky R.* JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J. Clin. Invest. 2018; 128 (7): 3041–3052.

39. *Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR, Montealegre Sanchez GA, de Jesus AA, Huang Y, Tsai WL, Gadina M, Prakash A, Janes JM, Zhang X, Macias WL, Kumar P, Goldbach-Mansky R.* 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. 2018; 104 (2): 364–373.

40. *Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators.* Anifrolumab, an Anti–Interferon-a Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (2): 376–386.

41. *Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie P, Kenneth Kalunian, Gabor G Illei, Jorn Drappa, Liangwei Wang, Warren Greth on behalf of the CD1067 study investigators.* Sifalimumab, an anti-interferon-α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75 (11): 1909–1916.

42. *Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI.* Therapies in Aicardi–Goutières syndrome. Clin. Exp. Immunol. 2014; 175: 1–8.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273

М.А. Жесткова[1], Д.Ю. Овсянников[1,2], А.А. Кузнецова[3], С.Н. Авдеев[4], Ф.Э. Ахвердиева[2], Е.В. Бойцова[5], М.А. Варичкина[6], И.А. Вишнякова[2], И.В. Давыдова[6], Т.Ю. Илларионова[1], И.В. Коваленко[2], О.В. Кустова[6], Е.В. Макаренко[1], А.Б. Малахов[4], С.И. Петрова[3], Е.Е. Петряйкина[1,2], К.В. Савостьянов[6], Д.А. Скобеев[2], О.Г. Топилин[2], А.П. Фисенко[6], П.А. Фролов[1], М.Д. Халдеева[1], А.В. Харькин[2]

ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА С: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[1]Российский университет дружбы народов, [2]Морозовская детская городская клиническая больница, Москва;
[3]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург,
[4]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва;
[5]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; [6]Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей, Москва, РФ

Контактная информация:
Жесткова Мария Александровна – к.м.н., асс. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (495) 959-88-00, доб. 1508,
E-mail: dr.zhestkova@gmail.com
Статья поступила 4.02.19,
принята к печати 15.05.19.

Contact Information:
Zhestkova Maria Alexandrovna – Ph.D., assistant of Pediatrics Department, Peoples' Friendship University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6
Tel.: (495) 959-88-00, ext. 1508,
E-mail: dr.zhestkova@gmail.com
Received on Feb. 4, 2019,
submitted for publication on May 15, 2019.

Final_3_19_new!!!.indd 265 27.05.2019 12:55:40