

## Редкий вариант первичного иммунодефицита с дефектом *STAT1* GOF в практике пульмонолога

Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, И.Е. Зорина<sup>1</sup>, А.Р. Шудуева<sup>1</sup>, Д.В. Богданова<sup>2</sup>, Д.В. Юхачева<sup>2</sup>,  
М.С. Фадеева<sup>2</sup>, Д.Е. Першин<sup>2</sup>, Ю.А. Родина<sup>2</sup>, А.Ю. Щербина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

## A rare variant of primary immunodeficiency with a *STAT1* GOF defect in the practice of a pulmonologist

Yu.L. Mizernitskiy<sup>1</sup>, I.E. Zorina<sup>1</sup>, A.R. Shudueva<sup>1</sup>, D.V. Bogdanova<sup>2</sup>, D.V. Yekhacheva<sup>2</sup>,  
M.S. Fadeeva<sup>2</sup>, D.E. Pershin<sup>2</sup>, Yu.A. Rodina<sup>2</sup>, A.Yu. Shcherbina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Rogachev National Medical and Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Хронический кожно-слизистый кандидоз — осложнение, встречающееся у пациентов с врожденными нарушениями иммунитета, характеризующееся рецидивирующими инфекциями кожи, ногтей и слизистых оболочек, вызванными *Candida albicans*. Дефект *STAT1* gain of function (GOF) — первичное иммунодефицитное состояние, возникающее в результате гетерозиготных мутаций с усилением функции в гене *STAT1*. *STAT1* является регуляторным фактором транскрипции и ключевым компонентом пути JAK-STAT, опосредующим интерферон- $\alpha/\beta/\gamma$  сигнализацию. GOF-мутации в гене *STAT1* приводят к гиперфосфорилированию одноименного белка и усилению передачи сигналов по пути JAK-STAT, что приводит в том числе к нарушению развития Т-хелперов 17-го типа (Th17). Это заболевание чаще всего дебютирует в детском возрасте и клинически характеризуется хроническим кожно-слизистым кандидозом, мультиорганными аутоиммунными осложнениями и повышенным риском развития инфекционных осложнений. В статье описывается клиническое наблюдение девочки с редким вариантом первичного иммунодефицита *STAT1* GOF.

**Ключевые слова:** дети, первичный иммунодефицит, дефект *STAT1* GOF, хронический кожно-слизистый кандидоз.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Шудуева А.Р., Богданова Д.В., Юхачева Д.В., Фадеева М.С., Першин Д.Е., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Редкий вариант первичного иммунодефицита с дефектом *STAT1* GOF в практике пульмонолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 125–131. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-125-131

Chronic mucocutaneous candidiasis is a complication occurring in patients with congenital immune disorders, characterized by recurrent infections of the skin, nails, and mucous membranes caused by *C. albicans*. The *STAT1* gain of function (GOF) defect is a primary immunodeficiency condition resulting from heterozygous gain of function mutations in the *STAT1* gene. *STAT1* is a regulatory transcription factor and a key component of the JAK-STAT pathway mediating interferon- $\alpha/\beta/\gamma$  signaling. GOF mutations in the *STAT1* gene lead to hyperphosphorylation of the protein of the same name and increased signaling along the JAK-STAT pathway, which also leads to impaired development of type 17 T helper cells (Th17). This disease most often debuts in childhood, and clinically, it is characterized by chronic mucocutaneous candidiasis, multiorgan autoimmune complications and an increased risk of infectious complications. The article describes the clinical observation of a girl with a rare variant of primary immunodeficiency *STAT1* GOF.

**Key words:** children, primary immunodeficiency, *STAT1* GOF-defect, chronic mucocutaneous candidiasis.

**For citation:** Mizernitskiy Yu.L., Zorina I.E., Shudueva A.R., Bogdanova D.V., Yekhacheva D.V., Fadeeva M.S., Pershin D.E., Rodina Yu.A., Shcherbina A.Yu. A rare variant of primary immunodeficiency with a *STAT1* GOF defect in the practice of a pulmonologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 125–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-125-131

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек был впервые описан еще в 60-х годах прошлого века, и в 2006 г. заболевание было отнесено к редким (орфанным) «легко выявляемым иммунодефицитным синдромам» с невыясненной причиной. Развитие иммунологии способствовало расширению возможностей поиска причин болезни [1, 2]. В 2011 г. F.L. van de Veerdonk и соавт. [3], а также L. Liu и соавт. [4] описали гетерозиготные патогенные варианты в гене *STAT1* у пациентов с хроническим кожно-слизистым кандидозом, вскоре после этого мутации в ДНК-связывающем домене были описаны у пациентов, страдающих

инвазивными грибковыми инфекциями и аутоиммунными осложнениями [5].

Анализ Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17, *ex vivo* и *in vitro*, выявил глубокий дефект в развитии этих клеток (Th17) у пациентов с дефектом в гене *STAT1*, связанном с усилением функции (gain-of-function — GOF). В связи с тем, что Th17 представляют собой клетки, осуществляющие противогрибковую защиту, данное наблюдение патогенетически объясняет развитие хронического кожно-слизистого кандидоза у пациентов с дефектами *STAT1* GOF [4]. Молекулы STAT (signal transducer and activator of transcription) — семейство сигнальных белков, осуществ-

вляющих функцию активаторов транскрипции и играющих важную роль в осуществлении иммунной защиты [6]. Белки STAT, в частности *STAT1*, являются ключевыми компонентами сигнального пути JAK-STAT, который опосредует сигнал более 50 цитокинов и факторов роста [7].

После внеклеточной сигнализации различными цитокинами через соответствующий рецептор запускается каскад реакций: молекулы *STAT1* фосфорилируются, димеризуются и транслоцируются в ядро для активации экспрессии генов, а затем дефосфорилируются и высвобождаются в цитоплазму. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и IL-21, активируют STAT3, впоследствии индуцируя транскрипцию IL-17 и IL-22 в Т-клетках, способствуя их развитию в клетки Th17. Некоторые интерфероны и цитокины (IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$  и IL-27) активируют *STAT1*, ингибируя транскрипцию IL-6 и IL-21 [8, 9]. Усиленная активация *STAT1* приводит к нару-

шению ответа на IL-6, IL-21, что способствует нарушению развития Th17 [10, 11]. Возможно действие и других механизмов, однако в ряде исследований четко установлено, что хронический кожно-слизистый кандидоз развивается у пациентов с дефектами *STAT1* GOF из-за нарушения развития Th17 [8].

Необходимо отметить, что в настоящее время известны также другие варианты дефекта *STAT1*, которые вызывают отличные от вышеописанного фенотипы: наследуемые аутосомно-рецессивно полный дефицит *STAT1* и частичный дефицит *STAT1*; наследуемый аутосомно-доминантно дефицит *STAT1* (или менделевская восприимчивость к микобактериальным заболеваниям — MSMD). Указанные дефекты возникают в результате мутаций по типу потери функции белка *STAT1* (loss of function, LOF). Ввиду наличия различных фенотипов в зависимости от характера мутаций в одном гене помощью в постановке диагноза служит функциональный тест — оценка фосфорилирования внутриклеточного *STAT1* [12]. По данным наиболее крупного многоцентрового исследования, в которое вошли 274 пациента с дефектом *STAT1* GOF, наиболее частыми клиническими проявлениями служат хронический кожно-слизистый кандидоз, повышенная восприимчивость к бактериальным и вирусным инфекциям, мультиорганные аутоиммунные осложнения, аневризмы сосудов головного мозга и повышенный риск злокачественных новообразований. Кроме того, в этом исследовании продемонстрировано, что практически у 50% пациентов наблюдается снижение содержания В-лимфоцитов памяти, и это обуславливает нарушение специфического антителообразования [13].

В связи с наличием аутоиммунных и инфекционных осложнений ведение таких пациентов составляет сложную задачу и требует сбалансированного использования противомикробной и иммуносупрессивной терапии, назначения регулярной заместительной терапии иммуноглобулином. В случае тяжелого течения заболевания единственной куративной опцией признана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). По данным исследования, проведенного в 2018 г., в котором описаны 15 пациентов с дефектом *STAT1*, после проведенной алло-ТГСК общая выживаемость составила 40% [14]. Однако описанная группа была малочисленной, чтобы делать выводы об эффективности и безопасности данной терапевтической опции у пациентов с дефектом *STAT1*, поэтому в дальнейшем необходимы исследования с участием большего числа пациентов.

Недавние исследования продемонстрировали связь между вариантами *STAT1* GOF и более широким спектром клинических проявлений, включая бронхоэктазы и респираторные инфекции [13, 15].

В последние годы применение ингибиторов янус-киназ (JAK) рассматривается как эффектив-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких и профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000–0002–0740–1718  
e-mail: yulmiz@mail.ru

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1963–4313

Шудева Амина Руслановна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–6956–1418  
125412 Москва, ул. Тагломская, д. 2

Богданова Дарья Валериевна — врач-аллерголог-иммунолог стационара кратковременного лечения Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0003–2897–5208

Юхачева Дарья Валерьевна — к.м.н., врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0001–9078–8206

Фадеева Мария Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики, лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: org/0000–0002–6553–2505

Першин Дмитрий Евгеньевич — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, мл. науч. сотр. лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–6148–7209

Родина Юлия Александровна — к.м.н., зав. отделением иммунологии, ст. науч. сотр. отдела оптимизации лечения иммунодефицитов, Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0001–9857–4456

Щербина Анна Юрьевна — д.м.н., проф. РАН, зам. дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–3113–4939  
117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1

ный вариант таргетного лечения пациентов со *STAT1* GOF. Ингибиторы JAK (JAKinibs) представляют собой небольшие молекулы, препятствующие процессу цитокинзависимой активации янус-киназ [16–18]. Известно применение у пациентов со *STAT1* GOF таких препаратов этой группы, как руксолинитиб, тофацинитиб, а также барицитиниб [19, 20]. Тем не менее клинический опыт применения этих препаратов в области врожденных иммунодефицитов ограничен, и важные вопросы, включая показания, дозировку и безопасность, остаются открытыми, особенно у педиатрических пациентов.

**Клинический случай.** Девочка Маша Б. родилась от второй протекавшей на фоне анемии беременности, вторых самостоятельных родов на сроке 39–40 нед, с массой тела 3640 г, длиной тела 54 см. В родильном доме сделаны прививки БЦЖ и от гепатита В; в дальнейшем профилактические прививки проводились по национальному календарю до 2 лет. В 11 мес в месте вакцинации развилась локальная БЦЖ-инфекция, разрешилась самостоятельно.

С 11 мес у ребенка наблюдались проявления атопического дерматита, а в 1 год 3 мес девочка перенесла герпесвирусную инфекцию с поражением кожи лица, разрешившуюся на фоне терапии ацикловиром.

С возраста 1 года 9 мес в клиническом анализе крови у ребенка эпизодически, преимущественно на фоне инфекционных эпизодов, отмечалась двухростковая цитопения: железодефицитная анемия минимально до 70 г/л, а также нейтропения, вплоть до агранулоцитоза (минимально 0,1 тыс/мкл). Ребенку проводилось цитологическое исследование пунктатов костного мозга, по данным которого костный мозг был представлен всеми ростками, нормоклеточный. Предположен иммунный генез нейтропении — проводилась терапия высокодозовым внутривенным иммуноглобулином 2 г/кг, без эффекта. В дальнейшем, к 3,5 годам, нейтропения разрешилась самостоятельно. Уровень гемоглобина нормализовался на фоне парентеральной терапии препаратами железа.

С 2 лет у ребенка наблюдались рецидивирующие афтозные стоматиты. При микроскопии мазка из афтозных элементов были получены споры и мицелий грибов — проводилась терапия флуконазолом.

Кроме того, с раннего возраста одной из основных проблем пациентки были рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, в том числе бронхиты, пневмонии, требующие госпитализаций в стационар до 2–3 раз в год и проведения антибактериальной терапии. После выписки у ребенка длительно сохранялись кашель, влажные хрипы в легких. В 3 года была диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с грибковым эзофагитом; был исключен муковисцидоз.

В возрасте 4 лет 3 мес с жалобами на рецидивирующие пневмонии, инфекции кожи и слизистых оболочек ребенок был впервые госпитализирован в НИКИ педи-

атрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева. При осмотре обращали внимание отстаивание в физическом развитии, деформация дистальных фаланг пальцев по типу часовых стекол, а также атрофические рубчики на коже после перенесенной пиодермии; аускультативно в легких отмечались влажные хрипы с обеих сторон. При лабораторном обследовании в клиническом, биохимическом анализе крови значимых изменений выявлено не было, специфической сенсibilизации, указывающей на аллергический процесс заболевания, также не выявлено. По данным спирометрии определялись умеренные обструктивные нарушения: ЖЕЛ — 84%; ФЖЕЛ — 92%; ОФВ<sub>1</sub> — 85%; МОС<sub>25</sub> — 60%; МОС<sub>50</sub> — 48%; МОС<sub>75</sub> — 41%. При этом проба с бронхолитиком отрицательная.

При рентгенологическом обследовании легких выявлены интерстициальные изменения; предположена гипоплазия правого легкого. На снимке придаточных пазух носа отмечалось снижение пневматизации (рис. 1).

По данным инструментального обследования (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование щитовидной железы) изменений не выявлено, а по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости определялись увеличение желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы, увеличение селезенки. По данным фиброгастродуоденоскопии подтверждены эзофагит нижней трети пищевода, бульбит, дуоденит; экспресс-тест на *H. pylori* отрицательный.

Ребенок был консультирован оториноларингологом, установлен диагноз хронического ринита и хронического тонзиллита. Гастроэнтерологом подтвержден ранее установленный диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с эзофагитом. Дерматологом была диагностирована пиодермия, оставившая после себя атрофические рубчики на коже. Стоматологом диагностированы эксфолиативный хейлит и хронический генерализованный гингивит. Таким образом, клинический диагноз у ребенка был сформулирован как интерстициальная легочная болезнь на фоне синдрома микроаспирации, подозрение на врожденный порок развития правого легкого. Сопутствующими диагнозами были пиодермия; эксфолиативный хейлит; хронический генерализованный гингивит; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь III стадии с эзофагитом; хронический гастродуоденит; хронический ринит и тонзиллит. Была рекомендована постоянная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и муколитическими препаратами. На этом фоне состояние девочки несколько улучшилось, она стала реже болеть, однако сохранялись периодический кашель и хрипы в легких, явления пиодермии, кандидозного стоматита и рецидивирующее герпесвирусное поражение кожи, по поводу чего проводилась противовирусная терапия ацикловиром.

Исследование тиреоидного профиля гормонов выявило снижение функции щитовидной железы. В связи с этим была инициирована заместительная терапия левотироксином, на фоне которой показатели тиреоидного профиля полностью нормализовались.

Кроме того, с противовоспалительной целью был назначен азитромицин. При компьютерной томографии легких у девочки определялись буллезные изменения и бронхоэктазы в различных участках легких (рис. 2).

С учетом своеобразия клинической картины, полиорганности выявленных нарушений, рецидивирующих воспалительных заболеваний дыхательных путей, кожи и слизистых оболочек было проведено молекулярно-генетическое исследование — полногеномное секвенирование, при котором обнаружен вариант в гене *STAT1* с.1154C>T, p.Thr385Met в гетерозиготном состоянии. Этот вариант описан в литературе как патогенный и приводящий к развитию первичного иммунодефицита с дефектом *STAT1* GOF [21, 22]. Методом прямого секвенирования по Сенгеру у обоих родителей и родного брата данная мутация в гене *STAT1* не обнаружена. Таким образом, выявленный вариант у нашей пациентки возник *de novo*.

Для дальнейшего иммунологического обследования и подбора терапии ребенок был направлен в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ МЗ РФ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении клинически наблюдался интоксикационный синдром, частый малопродуктивный кашель, шейная лимфаденопатия, нутритивная недостаточность (в возрасте 10 лет рост 124 см, масса тела 20,8 кг, индекс массы тела 13 кг/м<sup>2</sup>).

При лабораторном обследовании показатели общего анализа крови были в пределах референсных значений, по данным биохимического анализа крови уровень С-реактивного белка был повышен до 49,6 мг/л (норма 0–5 мг/л).

По результатам иммунологического обследования у пациентки выявлено снижение общего числа Т-лимфоцитов, а также субпопуляций CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>; снижение числа В-лимфоцитов и практически полное отсутствие переключенных В-лимфоцитов памяти (см. таблицу). Несмотря на нормальный уровень общего сывороточного IgG, у девочки отсутствовали поствакцинальные IgG-антитела (к столбнячному токсину, дифтерийному токсину, вирусу кори, возбудителю паротита), что свидетельствует о нарушении специфического антителообразования.

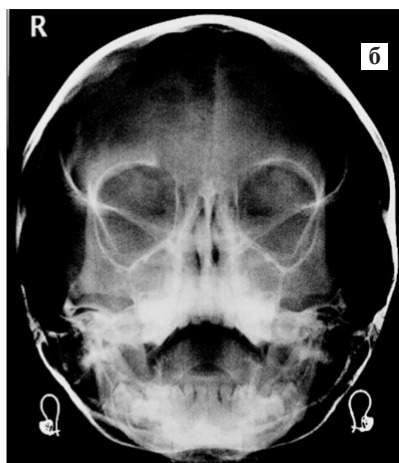
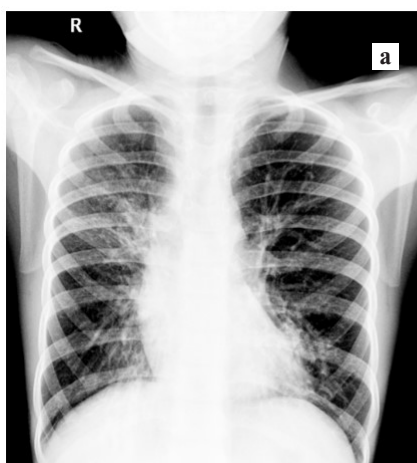


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки (а) и придаточных пазух носа (б).  
Fig. 1. The chest X-ray and paranasal sinuses X-ray.

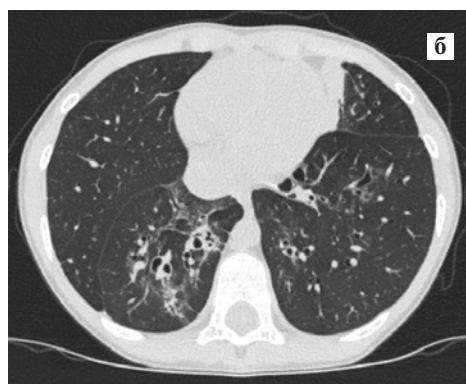


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки.  
Fig. 2. The chest computed tomography.

Пациентке проводились функциональные тесты, по данным которых выявлено усиление фосфорилирования внутриклеточного *STAT1* и снижение IL-17 стимулированных Т-лимфоцитов (рис. 3).

С учетом данных анамнеза, результатов иммунологического обследования, функциональных тестов и молекулярно-генетического обследования диагноз

«первичный иммунодефицит — дефект *STAT1* GOF» у пациентки был подтвержден. В качестве патогенетической терапии назначены ингибитор JAK тофацитиниб 20 мг/м<sup>2</sup>, заместительная терапия иммуноглобулином, а также антибактериальная и противогрибковая терапия. На фоне комплексного лечения при контрольном обследовании

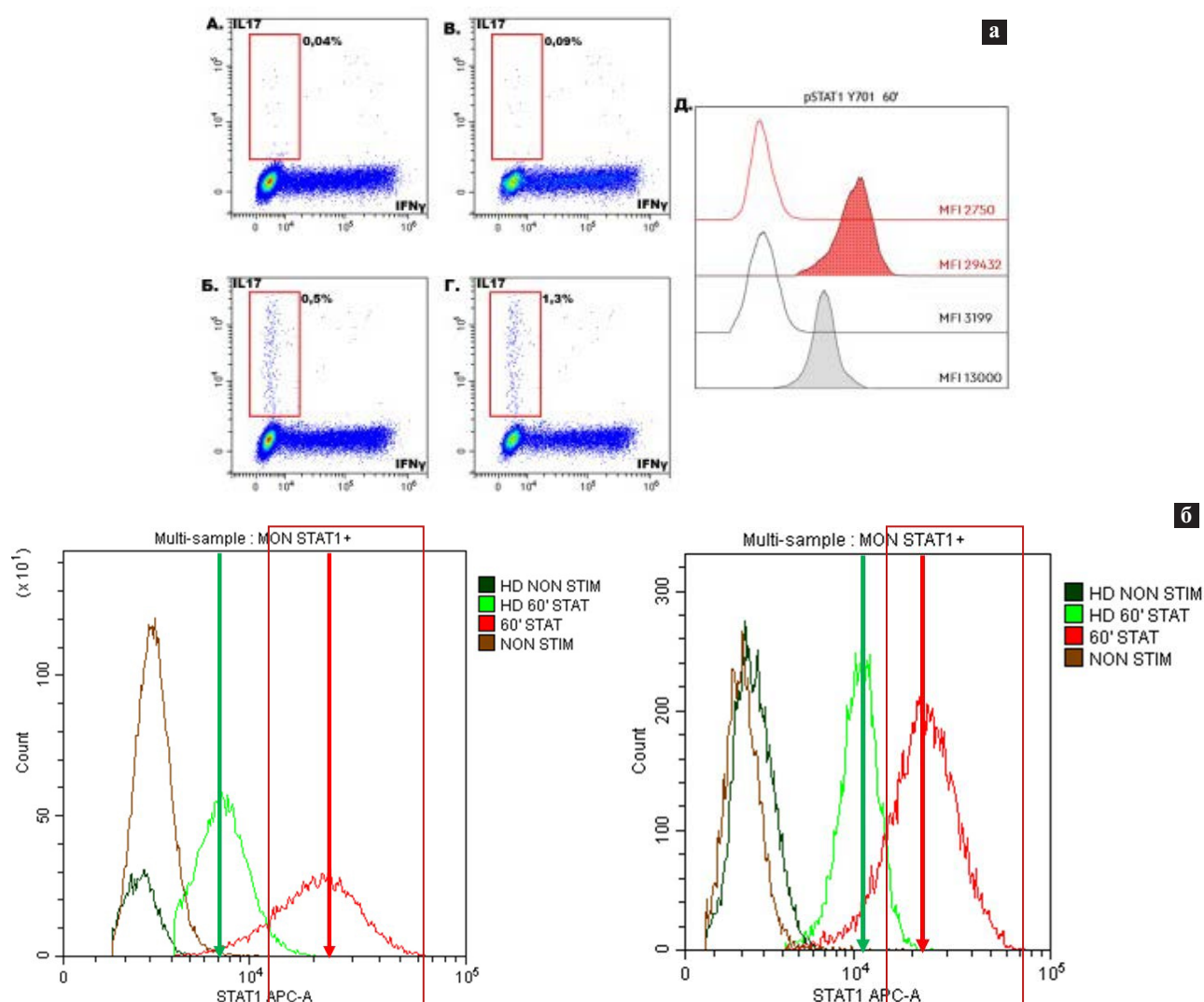


Рис. 3. Стимулированная экспрессия внутриклеточного IL-17 в Т-хелперах пациентки, а также фосфорилирование *STAT1*. а — результаты оценки стимулированной экспрессии IL-17 в лимфоцитах пациентки *STAT1*-GOF (А, Б) и контрольном образце условно здорового индивидуума (Г, Д). Показано содержание IL-17 положительных клеток среди CD4+ Т-лимфоцитов (А, В) и среди CD4+CD45RO+ Т-лимфоцитов (Б, Д). Регион позитивных событий выделен красным контуром с отображением процента исследуемой популяции. На гистограмме Д — результаты оценки фосфорилирования *STAT1* в лимфоцитах пациента *STAT1* GOF (красный цвет) и условно здорового индивидуума (серый цвет). Нестимулированный образец пациента и нестимулированный контрольный образец отображены в виде контурного графика. В правой части гистограммы представлены числовые значения интенсивности флуоресценции (MFI — mean fluorescence intensity); б — фосфорилирование *STAT1* (справа — в норме, слева — снижено у пациентки).

Fig. 3. Induced expression of intracellular IL-17 in patient's helper T cells, as well as *STAT1* phosphorylation.

a — results of assay measuring induced expression of IL-17 in lymphocytes of the *STAT1*-GOF patient (A, B) and in a control sample from a healthy individual (C, D). The percentages of IL17-positive cells among CD4+ T lymphocytes (A, B) and among CD4+CD45RO+ T lymphocytes (B, D) are shown. The region of positive events is outlined in red. D — The histogram shows the results of assessing *STAT1* phosphorylation in lymphocytes of *STAT1* GOF patient (red color) and in a healthy individual (gray color). The unstimulated patient sample and the unstimulated control sample are depicted as a contour plot. Fluorescence intensity is provided in the right side of the histogram (MFI — mean fluorescence intensity); b — *STAT1* phosphorylation (on the right — normal, on the left — decreased in the patient).

Таблица. Показатели иммунограммы пациентки Б.  
Table. Immunological parameters of the patient B.

Показатель	Абсолютное значение	Референсные значения*
CD3+ (Т-лимфоциты), тыс/мкл	1,27	1,4–2,0
CD3+CD4+ (Т-хелперы), тыс/мкл	0,68	0,7–1,1
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты), тыс/мкл	0,49	0,6–0,9
CD19+ (В-лимфоциты), тыс/мкл	0,27	0,3–0,5
IgD-IgM-CD27+ (переключенные В-лимфоциты памяти), тыс/мкл	0,005	
IgA, г/л	2,09	0,9–1,9
IgM, г/л	0,956	0,8–1,9
IgG, г/л	10,1	8,7–11,7

Примечание. \* Приведены референсные значения лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов НИИЦ ДГОИ МЗ РФ им. Дмитрия Рогачева.

\* Cited are normal values of the laboratory of transplantation immunology and immunotherapy of leukemias, D.Rogachev Center for pediatric hematology, oncology and immunology.

через 6 мес в состоянии ребенка отмечена положительная динамика: девочка стала реже болеть, масса тела увеличилась на 4 кг и рост на 2 см, улучшились переносимость физических нагрузок, а также функциональные показатели внешнего дыхания (по данным спирометрии). Для оценки эффективности терапии в динамике планируется полное обследование девочки (по тяжести течения, через 12 мес от начала терапии тофацитинибом).

### Заключение

Таким образом, пациенты с дефектом *STAT1* GOF имеют широкий спектр клинических проявлений и нуждаются в междисциплинарном подходе и наблюдении у специалистов различного профиля. Основным методом диагностики данного заболевания служит молекулярно-генетическое обследование, однако сократить отсрочку постановки истин-

ного диагноза можно проведением функциональных тестов (исследование внутриклеточного фосфорилирования *STAT1*).

При данном заболевании иммунологический фенотип неспецифичен и демонстрирует признаки комбинированного иммунодефицита. Таким образом, большинству пациентов с данным заболеванием показаны заместительная терапия препаратами иммуноглобулина, а также противомикробная профилактика.

Ингибиторы JAK — перспективная патогенетическая терапевтическая опция у пациентов с дефектом *STAT1* с аутоиммунными осложнениями, однако, чтобы делать однозначные выводы об эффективности и безопасности данной терапии, требуются дальнейшие многоцентровые исследования с большими группами пациентов и более длительным периодом наблюдения.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rabson A.R. Chronic mucocutaneous candidiasis — an immunological mystery. *S Afr Med J* 2007; 97(11 Pt 3): 1190–1192. PMID: 18250935
2. Puel A., Cypowyj S., Maródi L., Abel L., Picard C., Casanova J.L. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(6): 616–622. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328358cc0b
3. van de Veerdonk F.L., Plantinga T.S., Hoischen A., Smeekens S.P., Joosten L.A., Gilissen C. et al. *STAT1* mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 54–61. DOI: 10.1056/NEJMoa1100102
4. Liu L., Okada S., Kong X.F., Kreins A.Y., Cypowyj S., Abhyankar A. et al. Gain-of-function human *STAT1* mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011; 208: 1635–1648. DOI:10.1084/jem.20110958
5. Sampaio E.P., Hsu A.P., Pechacek J., Bax H.I., Dias D.L., Paulson M.L. et al. Signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) gain-of-function mutations and disseminated coccidioidomycosis and histoplasmosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1624–1634. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.052
6. Sakatsume M., Igarashi K., Winestock K.D., Garotta G., Larner A.C., Finbloom D.S. The Jak kinases differentially associate with the alpha and beta (accessory factor) chains of the interferon gamma receptor to form a functional receptor unit capable of activating STAT transcription factors. *J Biol Chem* 1995; 270(29): 17528–17534. DOI: 10.1074/jbc.270.29.17528
7. Villarino A.V., Kanno Y., O’Shea J.J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* 2017; 18(4): 374–384. DOI: 10.1038/ni.3691. PMID: 28323260

8. Boisson-Dupuis S., Kong X.F., Okada S., Cypowyj S., Puel A., Abel L., Casanova J.-L. Inborn errors of human *STAT1*: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012; 24(4): 364–378. DOI: 10.1016/j.coi.2012.04.011
9. Pichard D.C., Freeman A.F., Cowen E.W. Primary immunodeficiency update: Part II. Syndromes associated with mucocutaneous candidiasis and noninfectious cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(3): 367–381. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.01.055
10. Hunter C.A. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 521–531. DOI: 10.1038/nri1648
11. Hirahara K., Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.P., Kanano Y., O’Shea J.J. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 425–434. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.006
12. Asano T., Utsumi T., Kagawa R., Karakawa S., Okada S. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in *STAT1*. *Clin Exp Immunol* 2023; 212(2): 96–106. DOI: 10.1093/cei/uxac106
13. Toubiana J., Okada S., Hiller J., Oleastro M., Lagos Gomez M., Aldave Becerra J.C. et al. Heterozygous *STAT1* gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016; 127: 3154–3164. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679902
14. Leiding J.W., Okada S., Hagin D., Abinun M., Shcherbina A., Balashov D.N. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): 704–717.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.049
15. Breuer O., Daum H., Cohen-Cymbarknoh M., Unger S., Shoseyov D., Stepensky P. et al. Autosomal dominant gain of function *STAT1* mutation and severe bronchiectasis. *Respir Med* 2017; 126: 39–45. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.018
16. Al Shehri T., Gilmour K., Gothe F., Loughlin S., Bibi S., Rowan A.D. et al. Novel gain-of-function mutation in *Stat1* sumoylation site leads to CMC/CID phenotype responsive to ruxolitinib. *J Clin Immunol* 2019; 39(8): 776–785. DOI: 10.1007/s10875-019-00687-4
17. Moriya K., Suzuki T., Uchida N., Nakano T., Katayama S., Irie M. et al. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to *STAT1* gain-of-function mutation. *Int J Hematol* 2020; 112(2): 258–262. DOI: 10.1007/s12185-020-02860-7
18. Forbes L.R., Vogel T.P., Cooper M.A., Castro-Wagner J., Schussler E., Weinacht K.G. et al. JAKinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) or *STAT3* mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(5): 1665–1669. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.020
19. Hadjadj J., Frémond M.L., Neven B. Emerging place of JAK inhibitors in the treatment of inborn errors of immunity. *Front Immunol* 2021; 17(12): 717388. DOI: 10.3389/fimmu.2021.717388
20. Neven B., Al Adba B., Hully M., Desguerre I., Pressiat C., Boddaert N. et al. JAK inhibition in the Aicardi-Goutières syndrome. *N Engl J Med Mass Med Soc* 2020; 383(22): 2190–2193. DOI: 10.1056/NEJMc2031081
21. Soltész B., Tóth B., Shabashova N., Bondarenko A., Okada S., Cypowyj S. et al. New and recurrent gain-of-function *STAT1* mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe. *J Med Genet* 2013; 50(9): 567–578. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101570
22. Takezaki S., Yamada M., Kato M., Park M.J., Maruyama K., Yamazaki Y. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the *STAT1* DNA-binding domain. *J Immunol* 2012; 189(3): 1521–1526. DOI: 10.4049/jimmunol.1200926

Поступила: 10.02.24

Received on: 2024.02.10

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.