

Клініко-діагностичні аспекти синдрому VEXAS

П.Ф. Дудка^{1, 2}, Д.В. Добрянський^{1, 2}, І.П. Тарченко^{1, 2}, А.Л. Романчук¹, Ю.М. Бондаренко^{1, 2}, В.В. Вознюк^{1, 2}, Л.І. Соколова^{1, 2}

1. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

2. КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Синдром VEXAS – це рідкісний стан, зумовлений мутацією в гені UBA1, розміщеному на X-хромосомі. Мутантний ген призводить до зниження убіквітинування, уповільнення активації шляхів уродженого імунітету й розвитку системних запальних реакцій. VEXAS є одним з багатосистемних розладів з найчастішими гематологічними та ревматологічними системними порушеннями. Діагностика синдрому викликає складнощі через подібність його клінічної симптоматики з багатьма іншими хворобами. Пріоритетним у діагностиці VEXAS є генетичне тестування для виявлення мутації в гені UBA1.

Лікування передбачає призначення глюкокортикоїдів у високих дозах, інгібіторів Янус-кінази і в окремих випадках проведення аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синдром VEXAS, мутація гена UBA1, убіквітинування, генетичне тестування, гематологічні та ревматологічні порушення, глюкокортикоїди, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Clinical and diagnostic aspects of VEXAS syndrome

P.F. Dudka^{1, 2}, D.V. Dobrianskyi^{1, 2}, I.P. Tarchenko^{1, 2}, A.L. Romanchuk¹, Yu.M. Bondarenko^{1, 2}, V.V. Vozniuk^{1, 2}, L.I. Sokolova^{1, 2}

1. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

2. Kyiv City Clinical Hospital No. 3, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. VEXAS syndrome is a rare disorder caused by a mutation in the UBA1 gene, located on the X chromosome. The mutated gene leads to reduced ubiquitination, delayed activation of innate immune pathways, and the development of systemic inflammatory responses. VEXAS is one of the multisystemic disorders with the most common hematological and rheumatological systemic abnormalities. Diagnosing the syndrome is challenging due to the similarity of its clinical symptoms to those of many other diseases. Genetic testing to detect a mutation in the UBA1 gene is a priority in the diagnosis of VEXAS. Treatment involves the administration of high-dose glucocorticoids, Janus kinase inhibitors, and, in some cases, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

KEY WORDS: VEXAS syndrome, UBA1 gene mutation, ubiquitination, genetic testing, hematological and rheumatological disorders, glucocorticoids, hematopoietic stem cell transplantation.

Вступ

Синдром VEXAS дістав назву за першими літерами його ключових клініко-лабораторних ознак:

V (vacuoles) – вакуолі;

E (E1 enzyme) – убіквітин-активувальний білок E1;

X (X-linked) – зв'язок з X-хромосомою;

A (autoinflammation) – автозапалення;

S (somatic) – соматична мутація [1, 4].

На сьогодні це рідкісний стан. Згідно з даними Journal of the American Medical Association поширеність патогенних варіантів UBA1 становить приблизно 1 на 4269 чоловіків [5]. Хворіють переважно чоловіки віком понад 50 років. Однак масштабні когортні дослідження в США та Франції показали, що розлад може також уражати жінок з моносомією X-хромосоми, екстремальною інактивацією X-хромосоми або набутою віковою втратою X-хромосоми в гемопоетичних клітинах [2, 9, 13].

Уперше синдром VEXAS виявили й описали 2020 року фахівці Національного інституту охорони здоров'я США [5].

Генетичні механізми та патогенез

Установлено, що синдром VEXAS виникає через соматичну мутацію в гені UBA1, який локалізований у локусі Хр11.3 і є критично важливим для клітинного гомеостазу [10]. Він кодує основний фермент E1, який ініціює каскад убіквітинування – сигнальний механізм «мітки» пошкоджених або «непотрібних» білків для подальшої їх деградації в протеасомах [5, 6].

У нормі ген виробляє дві основні ізоформи білка:

- UBA1a (починається з кодону Met1 і локалізується переважно в ядрі);
- UBA1b (починається з кодону Met41 і локалізується в цитоплазмі) [5, 6, 10].

Соматична мутація в кодоні р.Мет41 призводить до неможливості синтезу ізоформи UBA1b. У результаті клітина активує «запасний» старт-кодон Мет67, що спричиняє появу дефектної ізоформи UBA1c, котра неспроможна забезпечити адекватний процес убіквітинування [10, 13]. Це, своєю чергою, зумовлює протеотоксичний стрес (накопичення дефектних білків у цитоплазмі й ініціювання потужної автозапальної відповіді), активацію інфламасом (зокрема NLRP3-інфламасоми призводять до гіпервироблення інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та ІЛ-18), автофагію й апоптоз [10, 13, 16].

Клінічна семіотика

Синдром VEXAS – це багатовисхідний розлад, який може проявлятися різноманітною клінічною симптоматикою. Зважаючи на гетерогенність, синдром VEXAS демонструє широкий спектр клінічних проявів, серед яких рецидивний поліхондрит, гігантоклітинний артеріїт, васкуліти, вузликосий поліартеріїт, склерит/епісклерит/увеїт, нейтрофільний альвеоліт, лімфаденопатія й венозний тромбоз. У пацієнтів з такими клінічними проявами помилково діагностуються різні ревматичні хвороби. Також можливі часті порушення на рівні системи кровотворення: макроцитоз, лімфопенія та мієлоїдна дисплазія [15, 18, 19].

Згідно з даними французького багатоцентрового реєстру (160 пацієнтів) основними клінічними ознаками синдрому VEXAS були: ураження шкіри (83 %), неінфекційна лихоманка (64 %), зниження маси тіла (62 %), ураження легень (50 %), очні симптоми (39 %), рецидивний поліхондрит (36 %), венозний тромбоз (35 %), лімфаденопатія (34 %) й артралгія (27 %) [3].

Нещодавно опубліковані результати незалежних досліджень щодо основної характеристики пацієнтів із синдромом VEXAS показали, що медіанний вік початку захворювання становить 64 роки (діапазон – 45-80 років), лихоманка спостерігається в 92-100 % осіб, ураження шкіри – в 71-88 %, ураження легень – у 67-85 %, очні симптоми – в 42-57 %, артралгія/артрит – у 33-46 %, васкуліт – у 33 %, мієлодиспластичний синдром – у 34 %. Підвищення концентрації С-реактивного білка в сироватці крові та ШОЕ було виявлено в усіх пацієнтів [5, 18, 19].

Отже, клінічна семіотика синдрому VEXAS характеризується мультиорганністю уражень і прогресивним перебігом [16, 19]. У зв'язку із цим широкий спектр симптомів ускладнює своєчасну діагностику. Тому для успішного проведення діагностичного пошуку потрібно обов'язково враховувати демографічні (чоловіки старшої вікової групи, населення європеїдної раси) та клінічні дані. Варто зауважити, що майже в усіх хворих спостерігаються макроцитарна анемія (MCV >100 фл) і тромбоцитопенія. У 25-50 % випадків розвивається мієлодиспластичний синдром або множинна мієлома [2, 3, 17].

На другій позиції за частотою – дерматологічні прояви: нейтрофільні дерматози, зокрема синдром Світа, лейкоцитокластичний васкуліт, стійка кропив'янка чи глибокі вузли, що імітують вузлувату еритему [5, 12, 16, 18]. Порушення на рівні опорно-рухового апарату проявляються артритами великих суглобів [9]. При ураженні легень найчастіше виявляють ознаки нейтрофільного альвеоліту та плеврального випоту. Такі пацієнти часто отримують тривале

лікування від «нетипових пневмоній» [9]. Рецидивні венозні й артеріальні тромбози спостерігаються в 40 % випадків, незважаючи на проведення антикоагулянтної терапії [15, 18, 19]. Майже в кожного 2-3-го пацієнта виявляють склерит/епісклерит/увеїт і орбітальний міозит [1, 19].

Типовий пацієнт – це чоловік віком понад 50 років (найчастіше після 60), який має поєднану патологію (артрит, рецидивна лихоманка, проблеми з легенями чи шкірою), але стандартне лікування йому не допомагає.

Диференційна діагностика

Синдром VEXAS часто ховається під масками інших захворювань автозапального й аутоімунного генезу. Проведення диференційної діагностики між синдромом VEXAS і окремими хворобами зі схожою клінічною симптоматологією буває непростою завданням [19]. До групи рідкісних захворювань, стосовно яких необхідне проведення диференційної діагностики, належать: синдром Світа, синдром Шніцлера, MAGIC-синдром, рецидивний поліхондрит та ін.

Під час проведення діагностичного пошуку потрібно максимально зосередитися на отриманні необхідної інформації для встановлення діагнозу. Важливо враховувати паспортні дані. Зокрема, серед вищезазначених захворювань синдром Світа частіше діагностують у осіб жіночої статі (віком 30-60 років). На рецидивний поліхондрит хворіють як чоловіки, так і жінки (1:1) різних вікових груп, тоді як синдром VEXAS діагностують переважно в чоловіків старшої вікової групи та європеїдної раси [4, 19].

Наступним кроком у верифікації захворювання є виявлення обов'язкових і додаткових критеріїв, які найхарактерніші саме для цієї патології.

Синдром Шніцлера можна діагностувати за наявності двох обов'язкових критеріїв (хронічний уртикарний висип, моноклональна гаммапатія IgM або IgG) та трьох додаткових критеріїв (рекурентна лихоманка, об'єктивні ознаки аномального ремоделювання кісток з осталгіями, наявний лейкоцитоз) [5, 19].

Для встановлення діагнозу рецидивного поліхондриту використовуються критерії Мак-Адама. Діагноз є достовірним за наявності трьох із шести таких критеріїв: двобічне запалення вушних раковин (85-90 %), неерозивний серонегативний артрит (52-85 %), хондрит носової перегородки (48-72 %), запалення очей (50 %), ураження хрящових структур органів дихання (гортань, трахея, бронхи), вестибулярні порушення (близько 25 % випадків) [5, 18, 19].

Для підтвердження синдрому Світа потрібна наявність обов'язкових критеріїв: поява еритематозних пляшок або вузликів на шкірі, гістопатологічні дані про щільний нейтрофільний інфільтрат без ознак лейкоцитокластичного васкуліту. Серед додаткових критеріїв мають бути: пірексія (>38 °C), швидка відповідь на лікування системними глюкокортикоїдами, асоціація з гематологічними чи вісцеральними злоякісними новоутвореннями. Варто зазначити, що основним діагностичним критерієм синдрому Світа є гістопатологічні дані [15, 18].

MAGIC-синдром проявляється клінічними ознаками хвороби Бехчета та прогресивного рецидивного поліхондриту.

При проведенні диференційної діагностики вирішальним у підтвердженні синдрому VEXAS є наявність вакуолей у мієлоїдних клітинах [14, 17].

Лабораторно-інструментальна верифікація

У діагностиці синдрому VEXAS важливе місце належить лабораторним й інструментальним методам дослідження, серед яких:

- загальний аналіз крові (в динаміці): стійка макроцитарна анемія (MCV >100 фл), лімфопенія, тромбоцитопенія [5, 14, 17];
- визначення рівнів маркерів запалення: С-реактивний білок >100 мг/л, феритин >1000 мг/мл [15, 18];
- позитронно-емісійна томографія – комп'ютерна томографія: часто демонструє дифузне поглинання радіофарм-препарату в кістковому мозку та специфічне запалення в хрящах [7];
- дослідження кісткового мозку: патогномонічною ознакою є наявність вакуолей у цитоплазмі промієлоцитів, мієлоцитів і еритробластів [6, 15]. Вакуолі прозорі, чітко окреслені, їхня кількість зазвичай перевищує 10 % від загальної популяції мієлоїдних клітин [15, 17];
- молекулярне підтвердження: виконання секвенування за Сенгером або NGS (Next Generation Sequencing) для виявлення мутації в локусі р.Met41 гена UBA1. Важливо використовувати ДНК, виділену із цільної крові чи кісткового мозку [10, 11, 17].

Сучасна стратегія терапії

Наразі синдром VEXAS залишається важковиліковним станом з високим ступенем стероїдозалежності [13, 19]. Кортикостероїди лише у великих дозах є ефективними в лікуванні хворих, а спроби знизити добову дозу зазвичай призводять до клінічного рецидиву [3, 19].

Терапією першої лінії після стероїдів вважаються інгібітори Янус-кінази, наприклад руксолітиніб. Завдяки блокаді сигнальних шляхів ІЛ-6 та інтерферонів руксолітиніб у 40-60 % випадків сприяє досягненню стабільної ремісії [3, 11, 13].

Застосування біологічної терапії (анакінра, тоцилізумаб) демонструє обмежену та короточасну ефективність [11, 13].

Аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) пов'язана з високим ризиком летальності (15-25 %), але вона є єдиним методом ерадикації мутованого клону. Понад 80 % пацієнтів, які вижили після ТГСК, досягають повного одужання [2, 19].

Прогноз і виклики майбутнього

Прогноз синдрому VEXAS характеризується як несприятливий, з високим ризиком ускладнень і летальності. П'ятирічна виживаність становить від 50 до 70 % залежно від типу мутації (варіант Va1 є найагресивнішим) [17, 19]. Основними причинами летальності є:

- сепсис і опортуністичні інфекції;
- термінальна дихальна недостатність;
- трансформація в гострий мієлоїдний лейкоз.

Висновки

Синдром VEXAS, уперше описаний 2020 року, є новою нозологічною одиницею, що відображає перетин гематологічної та ревматологічної патології й підкреслює роль соматичних мутацій у розвитку системного автозапалення.

Стан характеризується гетерогенною клінічною картиною та несприятливим прогнозом, а також зумовлює труднощі ранньої діагностики через подібність клінічної картини з іншими хворобами.

Ключовими діагностичними ознаками VEXAS є поєднання системного запалення, макроцитарної анемії та резистентності до стандартної протизапальної терапії.

Терапією першої лінії після стероїдів (у високих дозах) є інгібітори Янус-кінази.

Література/References

1. Abumahal M., Leibovitch I., Zisapel M., et al. Ocular and orbital manifestations in VEXAS syndrome. *Eye (Lond)*. 2024; 38 (9): 1748-1754. DOI: 10.1038/s41433-024-03014-3.
2. Al-Hakim A., Poulter J.A., Mahmoud D., et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for VEXAS syndrome: UK experience. *Br.J. Haematol*. 2022; 199 (5): 777-781. DOI: 10.1111/bjh.18488.
3. Bahramian S., Fazeli P., Rafati A., et al. JAK inhibitors for treatment of VEXAS syndrome: a systematic review of 186 cases. *Dermatol. Res. Pract*. 2025; 2025: 9127126. DOI: 10.1155/drj.9127126.
4. Barba T., Jamilloux Y., Durel C.A., et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (11): e402-e403. DOI: 10.1093/rheumatology/keab392.
5. Beck D.B., Bodian D.L., Shah V., et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. *JAMA*. 2023; 329 (4): 318-324. DOI: 10.1001/jama.2022.24836.
6. Beck D.B., Ferrada M.A., Sikora K.A., et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (27): 2628-2638. DOI: 10.1056/NEJMoa2026834.
7. Bixio R., Bindoli S., Morciano A., et al. The role of 18FDG-PET imaging in VEXAS syndrome: a multicentric case series and a systematic review of the literature. *Intern. Emerg. Med*. 2024; 19 (8): 2331-2345. DOI: 10.1007/s11739-024-03763-9.
8. Bourbon E., Heiblig M., Valentin M.G., et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 2021; 137 (26): 3682-3684. DOI: 10.1182/blood.202010177.
9. Casal Moura M., Baqir M., Tandon Y.K., et al. Pulmonary manifestations in VEXAS syndrome. *Respir. Med*. 2023; 213: 107245. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107245.
10. Ferrada M.A., Sikora K.A., Luo Y., et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (10): 1886-1895. DOI: 10.1002/art.41743.
11. Heiblig M., Ferrada M.A., Koster M.T., et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. *Blood*. 2022; 140 (8): 927-931. DOI: 10.1182/blood.2022016642. Erratum in: *Blood*. 2023; 141 (13): 1647. DOI: 10.1182/blood.2023019982.
12. Hines A.S., Mohandes N.A., Lehman J.S., et al. Cutaneous involvement in VEXAS syndrome: clinical and histopathologic findings. *Int. J. Dermatol*. 2023; 62 (7): 938-945. DOI: 10.1111/ijd.16635.
13. Holden R., Jeelall Y., McLean-Tooke A., et al. VEXAS: a review of current understandings and emerging treatment strategies. *Front. Immunol*. 2025; 16: 1644404. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1644404. Erratum in: *Front. Immunol*. 2026; 17: 1807170. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1807170.
14. Kosmider O., Possémé C., Templé M., et al. VEXAS syndrome is characterized by inflammasome activation and monocyte dysregulation. *Nat. Commun*. 2024; 15 (1): 910. DOI: 10.1038/s41467-024-44811-4.
15. Koster M.J., Samec M.J., Warrington K.J. VEXAS syndrome – a review of pathophysiology, presentation, and prognosis. *J. Clin. Rheumatol*. 2023; 29 (6): 298-306. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001905.
16. Kucharz E.J. VEXAS syndrome: a newly discovered systemic rheumatic disorder. *Reumatologia*. 2023; 61 (2): 123-129. DOI: 10.5114/reum/163090.
17. Patel N., Dulau-Florea A., Calvo K.R. Characteristic bone marrow findings in patients with UBA1 somatic mutations and VEXAS syndrome. *Semin. Hematol*. 2021; 58 (4): 204-211. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.007.
18. Tan I.J., Ferrada M.A., Ahmad S., et al. Skin manifestations of VEXAS syndrome and associated genotypes. *JAMA Dermatol*. 2024; 160 (8): 822-829. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.1657.
19. Zhang Y., Dong X., Wang H. VEXAS syndrome – review. *Glob. Med. Genet*. 2023; 10 (3): 133-143. DOI: 10.1055/s-0043-1770958.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Дудка Петро Федорович

Професор кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Д-р мед. наук, професор.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6286-0178

Добрянський Дмитро Вікторович

Доцент кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук, доцент.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Тарченко Інна Петрівна

Асистентка кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2955-0201

Романчук Аліна Леонідівна

Студентка 6-го курсу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

34, просп. Берестейський, м. Київ, 03057, Україна.

Бондаренко Юрій Миколайович

Асистент кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0148-6095

Вознюк Віталій Васильович

Асистент кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0471-9237

Соколова Лариса Іванівна

Асистентка кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4564-2296

Dudka Petro Fedorovich

Professor of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

MD, professor.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6286-0178

Dobrianskyi Dmytro Viktorovich

Associate Professor of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine, Associate Professor.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Tarchenko Inna Petrivna

Assistant of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2955-0201

Romanchuk Alina Leonidivna

A Student of the 6th Year, Bogomolets National Medical University.

34, Beresteyskyi ave., Kyiv, 03057, Ukraine.

Bondarenko Yuriy Mykolaiovych

Assistant of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0148-6095

Vozniuk Vitalii Vasylovych

Assistant of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0471-9237

Sokolova Larysa Ivanivna

Assistant of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4564-2296

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Дудка Петро Федорович

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

E-mail: dpf48@ukr.net