

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**МЯЧИКОВА ВАЛЕНТИНА ЮРЬЕВНА**

**ИДИОПАТИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПЕРИКАРДИТ И БОЛЕЗНЬ  
СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ В СПЕКТРЕ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

3.1.20 – кардиология, 3.1.27 – ревматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
Моисеева Ольга Михайловна,  
доктор медицинских наук  
Маслянский Алексей Леонидович  
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1. Идиопатический рецидивирующий перикардит .....</b>	<b>18</b>
1.1.1 <i>Определение понятия и распространенность заболевания .....</i>	<i>18</i>
1.1.2 <i>Теории патогенеза идиопатического рецидивирующего перикардита .....</i>	<i>21</i>
1.1.2.1.    Инфекционная теория.....	21
1.1.2.2.    Аутоиммунная теория.....	23
1.1.2.3.    Аутовоспалительная теория.....	25
<b>1.2. Болезнь Стилла взрослых .....</b>	<b>27</b>
1.2.1 <i>Определение понятия и распространенность заболевания .....</i>	<i>27</i>
1.2.2 <i>Теории патогенеза болезни Стилла взрослых.....</i>	<i>28</i>
<b>1.3. Классификация аутовоспалительных заболеваний, общие черты инфламмасоматий и сложности дифференциальной диагностики между ними .....</b>	<b>30</b>
1.3.1 <i>Общие черты инфламмасоматий.....</i>	<i>31</i>
1.3.2 <i>Трудности проведения дифференциальной диагностики аутовоспалительных заболеваний.....</i>	<i>32</i>
1.3.2.1.    Болезнь Стилла взрослых и идиопатический рецидивирующий перикардит....	33
1.3.2.2.    Семейная средиземноморская лихорадка и идиопатический рецидивирующий перикардит 37	
1.3.2.3.    Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа и болезнь Стилла взрослых.....	41
1.3.2.4.    Криопирин-ассоциированные периодические синдромы и болезнь Стилла взрослых.....	46
1.3.2.5.    X-сцепленное аутовоспалительное заболевание, ассоциированное с геном UBA1(VEXAS) .....	50
<b>1.4. Эволюция фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых.....</b>	<b>51</b>
1.4.1 <i>Эволюция терапии идиопатического рецидивирующего перикардита.....</i>	<i>51</i>

1.4.1.1.	Колхицин.....	53
1.4.1.2.	Генно-инженерные биологические препараты .....	54
1.4.2	<i>Эволюция фармакотерапии болезни Стилла взрослых.....</i>	55
1.4.2.1.	Базисные противовоспалительные препараты .....	55
1.4.2.2.	Генно-инженерные биологические препараты .....	56
1.4.2.3.	Перспективные направления в стадии клинических исследований .....	61
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>		<b>65</b>
<b>Этап 1. Ретроспективное одноцентровое исследование: структура перикардитов в многопрофильном стационаре за период 2015 -2020гг .....</b>		<b>67</b>
<b>Этап 2. Проспективное исследование для выявления клинико-лабораторных особенностей идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых.....</b>		<b>68</b>
2.2.1.	<i>Стандартные показатели и воспалительные биомаркеры .....</i>	69
2.2.2.	<i>Генетическое исследование .....</i>	69
<b>Этап 3. Материалы и методы клинического исследования по эффективности и безопасности РРН-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. 70</b>		<b>70</b>
2.3.1.	<i>Дизайн клинического исследования.....</i>	70
2.3.2.	<i>Критерии разрешения рецидива и критерии нового рецидива.....</i>	73
2.3.3.	<i>Первичная конечная точка и основные вторичные конечные точки .....</i>	75
2.3.4.	<i>Критерии включения.....</i>	76
2.3.5.	<i>Критерии невключения .....</i>	78
2.3.6.	<i>Статистический анализ в клиническом исследовании .....</i>	81
<b>Этап 4. Материалы и методы ретроспективного исследования по оценке приема колхицина у пациентов с системной формой болезни Стилла взрослых .....</b>		<b>82</b>
<b>Статистический анализ.....</b>		<b>83</b>
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>		<b>84</b>

<b>3.1. Структура идиопатического рецидивирующего перикардита в многопрофильном стационаре: результаты ретроспективного одноцентрового исследования .....</b>	<b>84</b>
3.1.1. <i>Характеристика выявленных пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом.....</i>	<i>85</i>
<b>3.2 Клинико-лабораторные особенности пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых в период обострения заболевания: результаты проспективного исследования.....</b>	<b>87</b>
3.2.2. <i>Стандартные показатели и воспалительные биомаркеры .....</i>	<i>87</i>
3.2.3. <i>Результаты генетического исследования генов MEFV, TNFRSF1A, MVK у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых .....</i>	<i>92</i>
3.2.3.1. Пациенты с идиопатическим рецидивирующим перикардитом .....	94
3.2.3.2. Пациенты с болезнью Стилла взрослых .....	96
<b>3.3. Оценка эффективности и безопасности терапии RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: результаты клинического исследования .....</b>	<b>99</b>
3.3.1. <i>Характеристика группы .....</i>	<i>99</i>
3.3.2. <i>Подготовительный период .....</i>	<i>101</i>
3.3.3. <i>Рандомизационный период.....</i>	<i>103</i>
3.3.4. <i>Анализ безопасности терапии.....</i>	<i>105</i>
<b>3.4. Оценка приема колхицина у пациентов с воспалением перикарда в структуре болезни Стилла взрослых: результаты ретроспективного исследования.....</b>	<b>106</b>
<b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>112</b>
<b>Идиопатический рецидивирующий перикардит - особенности заболевания.....</b>	<b>112</b>
<b>Традиционные и новые биомаркеры у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых.....</b>	<b>113</b>
<b>Обсуждение результатов генетического исследования .....</b>	<b>118</b>
<i>Пациенты с идиопатическим рецидивирующим перикардитом .....</i>	<i>118</i>

<i>Пациенты с болезнью Стилла взрослых</i> .....	120
<b>Эффективность и безопасность терапии RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом</b> .....	122
<i>Эффективность терапии</i> .....	122
<i>Безопасность терапии RPH-104</i> .....	123
<b>Результативность колхицина при вторичном рецидивирующем перикардите у пациентов с БСВ</b> .....	123
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	125
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	126
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	127
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b> .....	128
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	129
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	131
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	153
<i>Шкала оценки интенсивности боли в грудной клетке пациентом</i> .....	153
<i>Шкала оценки общего состояния здоровья пациентом</i> .....	154
<i>Шкала оценки активности заболевания врачом</i> .....	155

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) представляют собой редкие воспалительные заболевания, у которых отсутствуют патогномоничные симптомы и специфичные биомаркеры. Это осложняет постановку диагноза, замедляет назначение патогенетической терапии и увеличивает риски формирования осложнений [1, 2]. Наиболее грозным осложнением ИРП вследствие неэффективности противовоспалительной терапии остается констриктивный перикардит, требующий проведения кардиохирургического вмешательства [3, 4]. Жизнеугрожающим осложнением БСВ является синдром активации макрофагов (синоним гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) – ургентное состояние, где промедление в тактике может негативно сказаться на исходах [5].

ИРП и БСВ являются заболеваниями - исключениями, что предполагает проведение широкого дифференциального поиска среди онкологических, аутоиммунных, иных аутовоспалительных и инфекционных заболеваний [2, 4]. Наиболее трудоемкой задачей считается проведение дифференциального диагноза в кругу аутовоспалительных заболеваний (АВЗ).

Особенностью БСВ является его гетерогенность. Различают по клиническому течению системную и суставную формы, а также моноциклическую, полициклическую и хроническую формы по течению воспалительного процесса [6]. Системная полициклическая форма БСВ вызывает наибольшие трудности в дифференциальной диагностике.

Симптомы БСВ неспецифичны для патологий из группы аутовоспалительных заболеваний, и включают в себя лихорадку, боль в горле, вовлечение опорно-двигательного аппарата (суставы, мышцы), поражение серозных оболочек. Перикардит при БСВ по данным литературы встречается более чем в 30 % случаев, и может выходить на первый план в клинической картине [7].

Особенностью клинических проявлений ИРП являются чередование эпизодов ремиссии и стерильного воспаления в окологердечной сумке в сочетании с лихорадкой и повышением белков острой фазы воспаления. У ряда пациентов ИРП сопровождается такими системными проявлениями, как полисерозит, артралгии, миалгии, поражение печени [1].

Среди моногенных аутовоспалительных заболеваний клинически и патогенетически близкими к ИРП и БСВ оказываются 3 нозологические формы, сопровождающиеся серозитами: семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа и дефицит мевалонаткиназы. В Российской Федерации исследований, изучающих наличие нуклеотидных замен генов, ответственных за развитие вышеперечисленных заболеваний у пациентов с ИРП и БСВ не представлено, а в международной литературе носят ограниченный и несистематический характер [8-11]. В клинической практике данное исследование позволит определить необходимость выполнения генетического тестирования в когорте пациентов с фенотипом ИРП или БСВ.

Лабораторные отклонения среди рутинных тестов при БСВ и ИРП неспецифичны. Во время обострения они характеризуются повышением уровня нейтрофилов, концентрации белков острой фазы воспаления и показателей повреждения печени – маркеров цитолиза. При этом отсутствует клинически-значимое повышение ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, изменений со стороны системы комплемента и др. Следует отметить, что количество поисковых работ по изучению спектра воспалительных биомаркеров в периферической крови больных ИРП и БСВ как в период обострения, так и во время ремиссии ограничено. В международных исследованиях по ИРП представлены данные лишь по концентрации С-реактивного белка (СРБ) [4], а при БСВ различные биомаркеры воспаления сопоставлялись только с группой аутоиммунных и инфекционных заболеваний [12, 13]. Исследования в этой области могут привести к разработке высокочувствительных и специфичных биомаркеров, применимых с целью дифференциальной диагностики и оценки активности.

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, ИРП и БСВ рассматриваются как орфанные заболевания, точная распространенность и заболеваемость патологий неизвестна вследствие определенных технических сложностей и особенностей циклического течения болезней. С этой целью в мире используются расчетные индикаторы [4, 13].

Хотя этиология ИРП и БСВ по-прежнему остаётся неизвестной [4, 13], фундаментальные исследования по изучению патогенеза обозначили ведущую роль аутовоспаления при обеих нозологических формах [13,14]. В 2015 году проведено молекулярно-генетическое исследование у пациентов с БСВ [15], а в 2021 году представлена модель перикардита на экспериментальных животных, с помощью которой продемонстрирована эффективность различных противовоспалительных препаратов [16]. На основании опубликованных данных доказано участие NLRP3 инфламмосомы в патогенезе ИРП и БСВ, перспективы таргетирования инфламмосомы и сигнального пути интерлейкина-1(ИЛ-1) как терапевтической мишени.

Таким образом, схожесть патогенеза, клинических проявлений, течения заболевания, лабораторных и инструментальных показателей, ответ на противовоспалительную и антицитокиновую терапию служат предпосылкой для проведения сравнительного исследования 2-х нозологических форм между собой.

С фундаментальной и практической точек зрения актуальным является оценка вклада ИРП в структуре перикардитов среди госпитализированных в многопрофильный центр пациентов, анализ патогенных вариантов генов *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* в исследуемых когортах, изучение динамики маркеров воспаления в периферической крови во время обострения заболеваний для лучшего понимания их патогенеза и методов диагностики, а также применение таргетной терапии, блокирующей интерлейкин-1, направленной на купирование обострения и поддержания ремиссии.



## Степень разработанности темы

Исследований по изучению распространённости ИРП в России не проводилось, в связи с чем первоочередной задачей диссертационного исследования было изучить долю ИРП в структуре перикардитов иных нозологических форм в исследовательском центре.

За последние годы отмечен существенный прогресс в понимании патогенеза ИРП: успешное применение таргетной терапии против ИЛ-1 (альфа и  $\beta$ ) [17] позволило выдвинуть гипотезу о связи гиперпродукции данных цитокинов с формированием характерной клинической картины заболевания, а первая биологическая модель перикардита показала важную роль инфламмосомы в развитии воспаления в перикарде. Таким образом аутовоспалительная природа заболевания была подтверждена в клинике и в эксперименте. Несмотря на успехи антицитокиновой терапии у пациентов с резистентными формами ИРП, лишь 1 препарат (рилонацепт) в США к 2022 году зарегистрирован по данному показанию (FDA, 2021), а исследования цитокинового профиля, различных белков острой фазы воспаления у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом в настоящее время отсутствуют.

Достигнуто понимание и в отношении патогенеза БСВ, при этом сравнение показателей биомаркеров воспаления в мировой литературе проводилось лишь с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, тогда как вопрос сопоставления данных с другими полигенными аутовоспалительными заболеваниями не поднимался.

В связи с важнейшими клинико-лабораторными симптомами ИРП и БСВ в период обострения — лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом, первостепенной задачей остается дифференциальный диагноз с бактериальными инфекциями. Невзирая на широкое применение прокальцитонина в качестве дополнительного лабораторного маркера генерализованного инфекционного процесса, концентрации данного показателя у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом во время рецидива до настоящего времени не

были изучены. Известно, что при большинстве аутовоспалительных и ряде аутоиммунных заболеваний прокальцитонин повышается неспецифично в качестве белка острой фазы, что необходимо учитывать при интерпретации данных [18-20].

Генетическое исследование (*MEFV* и *TNFRSF1A*) в группе ИРП выполнено в 2005 и 2009 году 2 независимыми группами исследователей в Италии на малых выборках (23 и 30 пациентов соответственно), с определенными методическими ограничениями; более того, ген *MVK* не исследован [21,22]. Подобные работы в Российской Федерации не проводились.

Генетическое исследование (*MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*) в группе БСВ систематически не выполнялось, представлена одна исследовательская работа на 40 пациентах [23]. Подобные работы в Российской Федерации также не проводились.

Хотя колхицин является золотым стандартом лечения ИРП и семейной средиземноморской лихорадки, терапевтический потенциал данного препарата у больных в рамках вторичных рецидивирующих перикардитов изучен недостаточно, особенно это касается перикардита в рамках БСВ, что определило одну из задач диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

Изучить клинические проявления, спектр маркеров воспаления и кандидатных генов аутовоспалительных заболеваний у больных с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых, как вариантами полигенных аутовоспалительных заболеваний, и разработать подходы к патогенетической терапии.

## Задачи исследования

1. Оценить процентное соотношение идиопатического рецидивирующего перикардита в структуре когортного исследования по обращаемости в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» МЗ РФ за период 2015-2020 гг.
2. Провести анализ клинических проявлений идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых для выявления паттернов, характерных для аутовоспалительных заболеваний.
3. Оценить концентрацию потенциальных маркеров аутовоспаления, параметров гемограммы и уровня аминотрансфераз у больных с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых в период обострения заболевания.
4. Исследовать гены моногенных аутовоспалительных заболеваний (*MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*) у больных с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых.
5. Оценить терапевтический потенциал колхицина у пациентов с болезнью Стилла взрослых, имеющих рецидивирующий перикардит в качестве ведущего клинического симптома.
6. Оценить эффективность и безопасность терапии блокатором интерлейкина-1 (гофликицепт, RPH-104) у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и динамику концентраций основных биомаркеров воспаления в процессе лечения.

## Научная новизна работы

Показано, что идиопатический рецидивирующий перикардит – редкое заболевание, на долю которого приходится лишь 5% пациентов, госпитализированных в центр с поражением перикарда при исключении постперикардиотомного синдрома.

Выявлены однонаправленные отклонения стандартных параметров крови, ряда воспалительных биомаркеров и цитокинов у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых, что свидетельствует о патогенетическом сходстве нозологий.

Выполнено исследование генов *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов в исследуемых группах. Показана более высокая встречаемость патогенных нуклеотидных замен в генах *MEFV*, *TNFRSF1A* среди пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых в сравнении с популяционными данными.

Продемонстрирован эффект терапии колхицином у пациентов с болезнью Стилла взрослых с системной формой заболевания, при которой ведущим клиническим симптомом был рецидивирующий перикардит.

Установлена эффективность и безопасность терапии новым блокатором интерлейкина-1 препаратом гофликицепт (RPH-104) у пациентов с ИРП.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Данные ретроспективного исследования позволили внести идиопатический рецидивирующий перикардит в перечень орфанных заболеваний РФ [24].

Выполнено исследование генов моногенных аутовоспалительных заболеваний *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* в исследуемых когортах. В 20% случаев (5/25) выявлены нуклеотидные замены в гене *MEFV* у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. В 20% случаев (6/30) у пациентов с болезнью Стилла взрослых выявлены нуклеотидные замены в гене *MEFV* (5/30) и в *TNFRSF1A* (1/30). Часть пациентов с выявленными нуклеотидными заменами была реклассифицирована из групп идиопатический рецидивирующий перикардит/болезнь Стилла взрослых в группу моногенных аутовоспалительных заболеваний. При этом клинико-лабораторные особенности пациентов с верифицированным моногенным аутовоспалительными заболеваниями не отличались от остальных пациентов исследуемой выборки, что определяет

необходимость рутинного исследования данных генов вне зависимости от эффективности противовоспалительной терапии, так как это кардинально влияет на длительность терапии и прогноз.

Сывороточный кальпротектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-18 (ИЛ-18) и антагонист рецептора интерлейкина-1 (антагонист рецептора ИЛ-1), оказались убедительными маркерами активности заболевания. Внедрение рутинного исследования в практике врача кардиолога и ревматолога таких недорогих и простых в использовании показателей позволит своевременно проводить коррекцию противовоспалительной терапии для сдерживания прогрессирования заболевания.

Определение концентрации интерлейкина-18 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве дополнительного лабораторного критерия болезни Стилла взрослых, наряду с гликозилированным ферритином (ГФ).

В рамках диссертационного исследования подтвержден терапевтический потенциал колхицина при болезни Стилла взрослых не только для лечения перикардита, но и системных проявлений заболевания. Целесообразно проведение дальнейших исследований, в том числе в рамках рандомизированных клинических исследований для валидации полученных данных.

Эффективность терапии новым блокатором интерлейкина-1 при идиопатическом рецидивирующем перикардите подтвердила важную роль ИЛ-1 в патогенезе заболевания.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования построена согласно принципу последовательного применения метода научного познания. Это включало формулирование проблемы с последующим обзором литературы и обоснованием актуальности работы, проведение ретроспективного исследования с формированием когорты пациентов для дальнейших проспективных исследований. В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы

исследования, отвечающие поставленной цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами математической статистики.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезни Стилла взрослых - орфанные полигенные заболевания, где одной из причин формирования фенотипа заболеваний могут быть нуклеотидные замены в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин.
2. Клинические характеристики и спектр биомаркеров воспаления при идиопатическом рецидивирующем перикардите и болезни Стилла взрослых отражают природу патологий и соответствуют паттерну полигенных интерлейкин-1 зависимых аутовоспалительных заболеваний.
3. Применение колхицина в комплексной терапии болезни Стилла взрослых с нестероидными противовоспалительными препаратами как препаратами первой линии позволяет достичь ремиссию в 65% случаев не только в отношении клинических проявлений перикардита, но и системных симптомов заболевания, демонстрируя стероид-сберегающий эффект.
4. Терапия гофликицептом – рекомбинантным белком, блокирующим интерлейкин-1(альфа и  $\beta$ ), продемонстрировала высокую эффективность и безопасность в лечении идиопатического рецидивирующего перикардита.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Материалы диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Российских и зарубежных научных конференциях и симпозиумах: III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Россия, Москва, 2018), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Россия, Санкт-Петербург, 2018,

2019, 2020), Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям (Россия, Москва, 2019), Научно-практической конференции с международным участием "Ревматология: характер системный" Школа ревматологов, (Россия, Москва, 2020), Европейском конгрессе ревматологов EULAR 2020 (on-line, 2020), Дни ревматологии в Санкт-Петербурге (Россия, Санкт-Петербург, 2020), Международном интерактивном воркшопе по редким аутовоспалительным заболеваниям Interactive Scientific Workshop on Rare AIDs (on-line 2020), Онлайн-Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020», IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов, (Россия, 2021), III Клинико-лабораторном форуме, (Россия, Санкт-Петербург, 2021), Санкт-Петербургской Медицинской школе врачам России Онлайн семинар «Диагностика и лечение иммуновоспалительных заболеваний: повторяем главное, узнаем новое» (Россия, 2022), V Всероссийской научно-практической он-лайн Конференции с международным участием «Междисциплинарные проблемы в ревматологии» (Россия, Санкт-Петербург, 2022), Европейском конгрессе ревматологов EULAR 2022 (докладчик и постерная сессия).

Результаты диссертационного исследования включены в отчет о научно-исследовательской работе «НЦМУ Центр персонализированной медицины» в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901) и гранта №А20-120092490041-0 «Транскриптомные биосигнатуры клеток периферической крови для оценки прогноза течения некоронарогенных заболеваниях миокарда».

### **Личный вклад автора**

Диссертант лично осуществлял все этапы планирования и организации исследовательской работы: разработал дизайн ретроспективных исследований,

организовал сбор и обработку медицинской информации, проводил отбор, консультирование и динамическое наблюдение за пациентами в проспективном исследовании, выполнил математико-статистическую обработку и анализ полученных результатов. Самостоятельно провел сбор информации для составления базы данных пациентов. Принимал участие в написании дизайна инициативного клинического исследования «Двойное слепое, рандомизированное, плацебо- контролируемое исследование с целью оценки эффективности и безопасности препарата RPH-104 для лечения пациентов с рецидивирующим перикардитом» и самостоятельно проводил этапы клинического исследования, регламентированные логом клинического исследования. Автор представлял результаты исследования на российских и международных симпозиумах, конгрессах, автору принадлежит ведущая роль в написании и публикации полноразмерных статей под руководством научных руководителей по теме диссертационного исследования в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Публикации результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 11 работ: в том числе 4 статьи на русском языке и 1 статья на английском языке в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, SCOPUS и Web of Science, одно описание клинического случая.

По теме диссертации получено 1 изобретение интеллектуальной собственности «Способ лечения системной формы болезни Стилла взрослых с применением колхицина» №2774778 от 22 июня 2022 (приоритет изобретения от 16 июля 2021 №2021121272).



## **Внедрение результатов исследования**

1. На основании проведенного ретроспективного исследования идиопатический рецидивирующий перикардит внесен в «Перечень редких (орфанных) заболеваний» Минздрава России 23 июня 2021 года [24]
2. Завершение инициативного клинического исследования CL04018068 позволило подать заявку на регистрацию первого российского блокатора интерлейкина-1 – препарата гофликицепт, для лечения идиопатического рецидивирующего перикардита.
3. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс отделения ревматологии и отделений кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.
4. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедры факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 155 страницах печатного текста и включает в себя введение, 4 главы - обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждения, а также заключение, выводы диссертационного исследования, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и использованной литературы. Текст диссертации дополнен 13 таблицами и 10 рисунками, 3 приложениями, 4 описаниями клинических случаев. В списке литературы указаны 200 источников, из них 12 отечественных и 188 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Идиопатический рецидивирующий перикардит

#### *1.1.1 Определение понятия и распространенность заболевания*

По современным представлениям ИРП представляет собой особую форму редкого аутовоспалительного заболевания, характеризующегося эпизодами рецидивирующего непровоцируемого стерильного воспаления перикарда, с рядом системных проявлений, к которым относят полисерозит, суставной синдром, лихорадку, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение маркеров острой фазы и aminотрансфераз [1]. Заболевание рассматривается в настоящее время как полигенное, т.к. единого генетического маркера заболевания в настоящее время не выявлено. Однако при ИРП могут встречаться нуклеотидные замены в известных генах аутовоспаления, недостаточные для верификации моногенных АВЗ, но, вероятно, имеющие весомый вклад в развитие клинической картины ИРП [25, 26].

Перикард человека представлен двумя слоями. Висцеральный листок перикарда состоит из одного ряда мезотелиальных клеток, который окружает все камеры сердца и проксимальную часть магистральных сосудов. Заворачиваясь, он выстилает внутреннюю поверхность фиброзной оболочки, состоящей из волокон коллагена. Фиброзная оболочка и обратная сторона серозной оболочки составляют париетальный листок перикарда. В норме между серозными листками перикарда накапливается перикардальная жидкость - ультрафильтрат плазмы, объемом 15-50 мл [27].

По термином перикардит понимают полиэтиологическое воспаление перикарда, включающее более 100 нозологий. Перикардит классифицируют по длительности и возвратности на острый, подострый, хронический и рецидивирующий. По характеру течения – на экссудативный и «сухой» [3].

Диагноз рецидивирующего перикардита вызывает наибольшие трудности для клинициста.

Они определяются не только необходимостью проведения широкого диагностического поиска, но и тактикой, которая должна исходить из патогенеза заболевания (Рис. 1). Однако, патогенез рецидивирующего перикардита еще до 2019 года был не определен.



**Рисунок 1** – Дифференциальный диагноз при рецидивирующем перикардите

Упоминания о рецидивирующем перикардите (РП) в единых медицинских информационных системах SCOPUS и PubMed датируются первым кварталом прошлого столетия. На представление о нозологической самостоятельности ИРП повлияли важные исторические факторы: открытие антибактериального свойства пенициллина, внедрение понятия аутоиммунитета, широкое использование полимеразной цепной реакции. Повсеместное и широкое применение антибактериальных препаратов с середины 20 века изменило структуру РП – бактериальные причины ушли на второй план, возросло количество

«криптогенных», «идиопатических» перикардитов. В попытках объяснить происхождение рецидивирующего перикардита формулировались различные теории на протяжении полувековой истории. В 1956 году *Dressler W.* [28] описывает серию клинических случаев у пациентов с рецидивной формой перикардита, возникшей после инфаркта миокарда (ИМ). В его концепции ИРП рассматривалось как одно из редких осложнений ИМ. Параллельно с теорией *Dressler W.*, была выдвинута гипотеза о связи ИРП с рядом наследственных лихорадок (периодическая болезнь, средиземноморская лихорадка) [29]. Однако, данная гипотеза не претерпела дальнейшего распространения. В последствии вектор вновь сместился в сторону инфекционной причины, в этот раз мишенью изучения стали вирусы. В 1966 году *Smith W.G.* подчеркивает необходимость рутинного обследования пациентов на вирусную этиологию ИРП, считая данную причину главенствующей [30]. С появлением полимеразной цепной реакции (ПЦР) и повсеместного рутинного использования метода с 1990г под синонимом «идиопатический» понимался «вирусный» рецидивирующий перикардит [3] вплоть до 2019 года. На смену данной теории пришла теория об аутовоспалении, которая в настоящий момент является лидирующей [1].

Изучение эпидемиологии ИРП является трудноосуществимой задачей по причине ряда факторов:

1. Наличие межприступного периода, в который у пациента могут отсутствовать жалобы и клинические проявления заболевания, длительность которого в настоящее время нельзя спрогнозировать
2. Невозможность ретроспективной диагностики заболевания (отсутствие патогномоничных маркеров, низкая информативность традиционных биомаркеров, и методов визуализации)
3. Низкая информированность медицинской общественности
4. Отсутствие единой базы данных
5. Отсутствие соответствующих кодов в международных классификациях 10 и 11 пересмотров, что затрудняет учет ИРП

Таким образом, во всем мире распространенность ИРП носит расчетный характер, высчитываемый из известного количества госпитализаций, количества пациентов с острым перикардитом и процента рецидива.

Процент госпитализаций, связанных с болью в грудной клетке вследствие различных перикардитов равен 0,1%. По данным европейского общества кардиологов в течение последующих 18 месяцев после острого перикардита рецидив развивают от 20 до 30% пациентов. По данным исследований, проведенных в Италии, распространенность острого перикардита оценивается в 27,7 на 100.000 населения [3]. Расчетное количество пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом в Европе варьирует от 5,4 до 8,1 на 100.000 населения. Полученные данные способствовали внесению ИРП в реестр орфанных заболеваний - orpha.net под кодом ОРФА: 251307 в разделе системные и ревматические заболевания взрослых и детей.

Распространенность ИРП в российской популяции на сегодняшний день неизвестна.

### ***1.1.2 Теории патогенеза идиопатического рецидивирующего перикардита***

#### ***1.1.2.1. Инфекционная теория***

С конца 50-х годов 20 века, с внедрением в практику антибактериальных препаратов, появилась потребность объяснения генеза рецидивирующих перикардитов. Выяснилось, что не все перикардиты, в особенности которые сопровождаются лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом, отвечают на различные классы антибактериальных препаратов, в то время как прием салицилатов и кортикостероидов улучшал клиническую картину заболевания [31]. Более того, у части пациентов симптомы регрессировали самостоятельно, а острое начало, высокая лихорадка, повышение СОЭ (в последствии и других показателей острой фазы) имитировали инфекционный процесс [32]. Так появилась вирусная теория.

Согласно постулатам *Koch R.*, которые не утратили своей значимости по сей день, наличие инфекционного агента не означает наличие заболевания, если данный агент встречается у здоровых людей, из него нельзя выделить чистую культуру и заразить биологический объект [33]. Действительно, единичные клинические случаи подтверждали роль вирусов в генезе перикардита [34]. Однако, если при остром перикардите соблюдение данных постулатов возможно, тогда как в случае ИРП попытки выявить инфекционный агент в большинстве случаев не увенчались успехом, что подтверждают многочисленные исследования, в том числе данные когортного исследования *Pankuweit S.* с соавторами [35]. Из 259 пациентов с перикардитом, которым был выполнен перикардиоцентез и/или биопсия перикарда, только у части пациентов была подтверждена вирусная этиология (14%). Вместе с тем, у 90 пациентов (35%), включенных в данное исследование, этиологический фактор не был выявлен. Кроме того, авторы приводят данные о присутствии кардиотропных вирусов в биоптатах перикарда или выпотной жидкости у пациентов с неинфекционной природой перикардита (онкологическим и травматическим поражением перикарда), значимость которых так и не была установлена. С появлением молекулярно-генетических исследований стало возможным выявление вирусных частиц в биологических средах. Широкое применение полимеразной цепной реакции позволило переоценить вклад вирусной инфекции в патогенезе перикардита. В исследовании *Johnson R.* с соавторами [36] среди 34 пациентов с острым перикардитом лишь у 5 пациентов идентифицирован вирус в биологических образцах и подтверждена этиологическая причина перикардита, остальные 29 случаев остались расцененными как идиопатические.

Известно, что при вирусной инфекции, особенно протекающей манифестно, характерен лимфоцитоз, и в ряде случаев, лимфотропные вирусы могут приводить к лимфо- и нейтропении, что идет в разрез с клиникой ИРП, в 95% сопровождающейся нормальными показателями лимфоцитов и абсолютным нейтрофилезом [1, 3].

Более того, данная теория не объясняла причины рецидива перикардита. Рядом авторов была выдвинута гипотеза о неполной элиминации вируса, широко

стало использоваться понятие «недолеченного» пациента [37]. Однако, как было отмечено ранее, попытки выявления вируса во время рецидивов ИРП не увенчались успехом.

Контраргументом является и то факт, что в биологических моделях на мышах, зараженных кардиотропным вирусом (энтеровирус рода Коксаки штамм В3) с имитацией миокардита, терапия колхицином приводила к летальности животных [38], в то время как в серии клинических исследований колхицин показал высокую безопасность и эффективность в лечении ИРП [37, 39, 40].

Таким образом, вирусная теория отвечала на ряд вопросов, однако, как любая несовершенная теория, требовала усовершенствования либо смены.

#### 1.1.2.2. Аутоиммунная теория

Основоположником концепции аутоиммунитета, и в то же время ярким его противником был немецкий ученый, лауреат Нобелевской премии *Ehrlich P.*, который на рубеже 20-го века ввел термин «*horror autotoxicus*», опровергая существование аутоиммунитета [41]. В работах ученого подчеркивалось, что у организма есть врожденная защита от иммунологического разрушения. Его авторитет и влияние несколько замедлили развитие данного направления. В 1938 году *Dameshek W.* и *Schwartz St.*, изучая аутоиммунную гемолитическую анемию, вводят термин «аутоиммунитет» вновь [42]. Но только к середине 20 века направление получило новый виток развития – формирование понятия иммунной толерантности.

Наряду с инфекционными заболеваниями, аутоиммунитет имеет свои постулаты, которые были сформированы сразу несколькими независимыми группами ученых: *Rose N.* и *Witebsky E.* в Нью-Йорке [43], *Roitt I.* и *Doniach D* в Англии [44].

Широкое распространение получили постулаты *Witebsky E.*, которые включали наличие 4 признаков:

1. наличие в крови аутоантител или сенсibiliзирoванных лимфоцитов

2. присутствие в организме аутоантигенов
3. экспериментальную индукцию аутосенсибилизации (аутоиммунизация экспериментальных животных)
4. возможность пассивной сенсибилизации здоровой особи по средством переноса аутоантител и/или лимфоцитов от больной

Расширили и дополнили концепцию иммунной толерантности *F. Burnet* и *Medawar P.* в 1959г, в 1960г были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытие приобретенной иммунологической толерантности» [45]. Именно представление о клональности лимфоцитов, уклонение от селекции (срыв толерантности к «своему»), легли в основу современных концепций аутоиммунных заболеваний.

**Т-лимфоциты и их рецепторы.** Иммунологическая толерантность подразделяется на центральную (наивные Т-лимфоциты взаимодействуют с антигенами в тимусе и др.) и периферическую (зрелые лимфоциты сталкиваются с аутоантигенами в периферических (вторичных) лимфоидных органах). Роль толерантности – контроль аутореактивности. Клетки, которые проявляют избыточную реактивность к собственным тканям элиминируются разными путями (в тимусе или на периферии) [46]. Рецепторы, через которые реализуется иммунная толерантность отличны от тех, что участвуют в аутоиммунитете. К ним относят Т-клеточные рецепторы, через которые происходит стимуляция и костимуляция лимфоцитов, и CTLA-4 и PD-1 – через которые реализуется ингибирование и коингибирование лейкоцитов. Эссенциальное значение этих ингибирующих рецепторов в формировании аутоиммунитета хорошо демонстрируется у пациентов, принимающих *checkpoint* ингибиторы [46].

**В-лимфоциты и их рецепторы.** В случае В-лимфоцитов также существует центральная и периферическая толерантность, реализуемая отличными от Т-лимфоцитов путями. Главная задача центральной толерантности В-лимфоцитов – редактирование рецептора наивного В-лимфоцита в случае, если рецептор показывает высокую аффинность к собственным антигенам. Если данный процесс невозможен, наивная клетка погибает в результате апоптоза. Периферическая



толерантность зрелых В-клеток реализуется 3 механизмами: анергией (когда зрелый В-лимфоцит, не получая костимуляции от Т-лимфоцита и покидая лимфоидный фолликул, быстро погибает), апоптозом (непосредственно в периферических лимфоидных органах) и взаимодействием с ингибирующим рецептором В-лимфоцита, предотвращающим активацию клетки.

Когда данные механизмы нарушаются, существует риск формирования того или иного аутоиммунного процесса. Известны факторы, способствующие срыву иммунной толерантности, к которым относят генетическую предрасположенность аллели человеческих лейкоцитарных антигенов (*HLA*), а также не связанные с *HLA*, например, гены, ассоциированные с менделеевским распределением, такие как *AIRE*, *FOXP3*, *FAS* и *CTLA4*; инфекции за счет костимулирования Т-лимфоцитов вследствие чрезмерной активации врожденного иммунитета. Важнейшим из таких костимуляторов является интерферон I типа; молекулярную мимикрию [46].

В 1960 г., когда концепция иммунной толерантности получила широкую огласку, *Dressler W.* выдвинул гипотезу аутоиммунной причины рецидивирующего перикардита, описав ряд клинических случаев дебюта РП после перенесенного инфаркта миокарда. Основа концепции – наличие большого количества высвободившихся аутоантигенов после массивного повреждения миокарда [47]. При этом аутоантитела выявлялись лишь у незначительного части пациентов и роль их в патогенезе до сих пор не уточнена, а биологическая модель вовсе отсутствует [48]. Теория аутоиммунитета не отвечала на ряд существенных вопросов, объясняющих генез фебрильной лихорадки, активацию нейтрофилов. Но самое главное, данная концепция не могла объяснить рецидивное течение заболевания.

### 1.1.2.3. Аутовоспалительная теория

В 1999г *McDermott M.* с соавторами сформулировали понятие аутовоспаления [49], описывающего дисрегуляцию врожденной иммунной системы (ее стерильную гиперактивацию). В этой же статье авторы опубликовали

идентифицированный ген гибернийской лихорадки и присвоили заболеванию новое имя – периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО-альфа.

Врожденный иммунитет служит первой линией защиты от микроорганизмов и поврежденных клеток хозяина. Ее основными компонентами являются физические и химические барьеры, циркулирующие эффекторные белки, а также клетки с врожденной фагоцитарной активностью: нейтрофилы, пул тканевых макрофагов, тучные клетки, антиген-презентирующие клетки (АПК) и «натуральные киллеры» (NK-клетки). В отличие от приобретенного иммунитета, при врожденном отсутствуют специфические антиген-распознающие рецепторы. Гипотеза активации неспецифических рецепторов путем взаимодействия с 2 видами антигенов в настоящее время считается ведущей в патогенезе АВЗ, в том числе ИРП [1]. К первым относят неспецифичные антигены инфекционных агентов, такие как липополисахарид, антигены жгутиков бактерий, РНК вирусных частиц, объединенных в группу патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (*pathogen-associated molecular patterns – PAMPs*). Ко вторым относят эндогенные стимулы, объединенные в группу ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (*damage-associated molecular patterns – DAMPS*), такие как поврежденные клетки, продукты жизнедеятельности клеток, их метаболиты, например, глюкоза, кристаллы холестерина, моноурата натрия, пирофосфатных кислот, некротические ткани после ишемического воздействия при ИМ). Активация Toll-подобных рецепторов (*TLR*) на поверхности клеток моноцитарного ряда запускает сборку макромолекулярного цитозольного комплекса – инфламмосомы, регулирующей протеолитический процессинг про-ИЛ-1бета и про-ИЛ-18 [50], обуславливающую симптомы болезни. В настоящее время описано 2 вида инфламмосом – канонические, реализующие свой сигналинг через каспазу-1 [51], и неканонические – через каспазы 4, 5 и др. [52].

Возвращение к концепции аутовоспаления в рамках патогенеза ИРП стало возможным после успешного завершения клинического исследования AIRTRIP по терапии стероидзависимых, резистентных к колхицину пациентов с ИРП блокатором ИЛ-1 анакинрой [17]. Эффективность таргетного блокирования одного

цитокина с полным регрессом симптомов привела к важному открытию – патогенетической роли ИЛ-1 (как бета, так и альфа) при ИРП. Понимание путей синтеза цитокина (путем сборки и активации инфламмосомы), его особенностей элиминации и циркуляции в дальнейшем привели к логической трактовке концепции аутовоспаления. В 2021 году опубликована работа по первой экспериментальной модели перикардита, где показана ведущая роль инфламмосомы в патогенезе заболевания и цитокинов семейства ИЛ-1, что окончательно подтвердило роль аутовоспаления при ИРП [16].

## **1.2. Болезнь Стилла взрослых**

### ***1.2.1 Определение понятия и распространенность заболевания***

БСВ — редкое системное заболевание, характеризующееся стерильными эпизодами рецидивирующей лихорадки в сочетании с такими симптомами, как боль в горле, суставах, мышцах. Еще в 1982 году рядом авторов высказано предположение о едином континууме ювенильного идиопатического артрита и БСВ [53]. Однако, только после проведения эпигенетического исследования в 2014 году [54] детская форма болезни Стилла (официальное название заболевания - системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)) и БСВ стали вновь рассматриваться как патологии одного спектра с 3 «пиками» дебюта – в возрасте 1-6 лет (детская форма), 20-30 лет и 30-50 лет (взрослая форма). Однако, единых классификационных критериев для детской и взрослой формы в настоящее время не существует.

Первое описание заболевания принадлежит сэру Джорджу Фредерику Стиллиу [55]. В 1897 он опубликовал серию клинических наблюдений у детей с артритами и системными проявлениями: лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, органомегалия и перикардит, что в последствии привело к появлению эпонима «болезнь Стилла». Подобный фенотип с началом во взрослом возрасте с

аналогичными клиническими признаками был описан в 1971 году *Bywaters E* у 14 пациентов [56].

Клиническая картина БСВ разнообразна. При отсутствии классических симптомов заболевания – сочетания лихорадки, «стилловской» сыпи и суставного синдрома разной степени выраженности (от артралгии до артрита), заподозрить БСВ трудно вследствие неспецифичности симптомов. Отсутствие патогномоничных признаков и лабораторных маркеров привело к созданию более 7 различных сетов классификационных критериев. Критерии *Yamaguchi M.* и соавторов [57] на сегодняшний день являются наиболее востребованными во всем мире.

БСВ удовлетворяет определению орфанного заболевания. Заболеваемость БСВ оценивается от 0,16 до 0,4 на 100 000 человек в зависимости от страны, где проводились исследования [58], а расчетные показатели распространенности колеблются от 1 до 34 случаев на 1 миллион человек в популяциях Японии и Европы соответственно [59, 60]. Распределение по полу оценивается как 1:1 [2].

Успехи в понимании патогенеза заболевания, расширение спектра заболеваний дифференциального диагноза, входящих в группу аутовоспалительных нозологий за последние два десятилетия подчеркивают необходимость переоценки распространенности и заболеваемости БСВ. Данные конца 20 века могут быть устаревшими, и для обновления этих цифр необходимы новые исследования. Данных по распространенности заболевания на территории Российской Федерации нет. Проблемы эпидемиологического исследования БСВ идентичны ИРП, описаны в соответствующей рубрике 1.1.1.

### ***1.2.2 Теории патогенеза болезни Стилла взрослых***

История БСВ схожа с ИРП, претерпевала идентичные этапы от трактовки инфекционной гипотезы заболевания до поиска генетических причин болезни. Несколько десятилетий главенствовала аутоиммунная теория заболевания, механизмы которых подробно изложены в рубрике 1.1.2. БСВ рассматривалась

долгое время как особая серонегативная форма ревматоидного артрита (РА) [61, 62]. В этом были свои преимущества и недостатки.

Рассмотрение БСВ в концепции ревматоидного артрита позволяло применять современную терапию, основанную на подходе «до достижения цели» (*англ.* «*treat-to-target*»). Отмечено, что пациенты с данной формой заболевания хорошо отвечают на определенные антицитокиновые препараты, такие как блокаторы ИЛ-1 [63, 64] и ИЛ-6 [65], и недостаточно на блокаторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) [66]. Было также отмечено, что классические базисные противовоспалительные препараты при «особой» форме РА либо работают недостаточно, либо вовсе неэффективны [2].

К недостаткам данного подхода относилось отсутствие изучения распространенности БСВ, и использование шкал активности, не отражающих истинную активность заболевания (DAS28 и ACR) [67]. Более того, как и в случае ИРП, концепция аутоиммунитета не могла ответить на фундаментальные вопросы развития заболевания.

В 2005 году были опубликованы данные экспериментальной работы по оценке цитокинового спектра, экспрессионного профиля у пациентов с сЮИА до и после лечения анакинрой, было впервые высказано предположение об аутовоспалительном генезе сЮИА [68, 69]. В 2009 году подобное предположение высказано в адрес БСВ [70]. В 2014 году проведено исследование экспрессионного профиля у пациентов с сЮИА и БСВ до и после терапии канакинумабом, где продемонстрирован идентичный экспрессионный профиль в обеих когортах, показав не только воспроизводимость данных предыдущих исследований, но и единый континуум патологий [15, 71]. В настоящее время БСВ рассматривается как полигенное (мультифакторное) аутовоспалительное заболевание [72].

### 1.3. Классификация аутовоспалительных заболеваний, общие черты инфламмасоматий и сложности дифференциальной диагностики между ними

Термин «аутовоспалительные заболевания» используется с 1999г, с целью иллюстрации патогенетической разницы между аутоиммунными заболеваниями и патологиями, возникающими вследствие дисфункции врожденной иммунной системы и характеризующимися системным воспалением, не имеющими доказанной аутоиммунной или инфекционной природы [49].

В настоящее время классификация АВЗ значительно расширилась, и включает в себя подклассификацию по основным механизмам развития заболеваний. *Gattorno M.* с соавторами выделяют следующие подклассы АВЗ [73]:

1. Инфламмасоматии (семейная средиземноморская лихорадка, БСВ, ИРП, подагра и др)
2. Иммунопротеинопатии (периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО альфа и др.)
3. Интерферонопатии (Синдром Синглтона-Мертена и др.)
4. Иммуноактинопатии (Синдром Вискотт — Олдрича и др.)
5. Дефекты рецепторов (генетически-детерминированный псориаз)
6. Релопатии/дефекты сигнального пути NF- $\kappa$ B (в том числе убиквитинопатии (например, X-сцепленное аутовоспалительное заболевание, вызванное соматической мутацией в гене *UBA1*)
7. Дефекты сигнального пути RANKL
8. Другие (например, дефицит аденозиндезаминазы 2)

Подобной классификации придерживается и автор термина «аутовоспаление» *McDermott M.* с соавторами [74]. К инфламмасоматиям относят такие моногенные АВЗ как семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированные заболевания, криопирин-подобные АВЗ, ассоциированные с инфламмасомами (NLR-P12 и NLR-C4); АВЗ, ассоциированное с дефицитом мевалонаткиназы. Среди полигенных заболеваний важнейшими

представителями являются БСВ и системная форма идиопатического ювенильного артрита, ИРП, синдром Шнитцлер и синдром Маршалла.

Принципиальным для диагностики инфламмасомапатий является углубленное обследование пациента, что включает в себя сбор анамнеза жизни и семейный анамнез, анамнез заболевания и непосредственное наблюдение за воспалительным эпизодом. Первым шагом в диагностическом процессе у взрослых пациентов с дебютом в позднем детском возрасте или после 18 лет является исключение других, более распространенных, причин рецидивирующего воспаления, включая инфекции, злокачественные новообразования и паранеопластические явления, а также аутоиммунные заболевания.

### ***1.3.1 Общие черты инфламмасомапатий***

1. Однотипное стерильное системное воспаление из-за чрезмерной активации определенных механизмов врожденной иммунной системы
2. Чередование обострения заболевания и «светлого» эпизода (ремиссии)
3. Отсутствие высоких титров аутоантител или антиген-специфических Т-лимфоцитов [75]

Симптомы инфламмасомапатий разнообразны и включают в себя различные высыпания на коже и слизистых оболочках, поражение опорно-двигательного аппарата от артралгии и миалгии до стойких деструктивных артритов, поражение серозных оболочек с выраженным болевым синдромом во время обострения. В момент атаки отмечается повышение различных острофазовых показателей, в клиническом анализе крови – сдвиг лейкоцитарной формулы влево с преобладанием нейтрофилов, тромбоцитоз и анемия [76].

Необходимо подчеркнуть, что от пациента к пациенту и от приступа к приступу степень вовлеченности органов, а также сила воспалительного процесса может варьировать [77]. За чередой «слабых» атак, не сопровождающиеся подъемом СРБ выше референтных показателей конкретной лаборатории, может последовать серьезная атака, требующая неотложной медицинской помощи.

### ***1.3.2 Трудности проведения дифференциальной диагностики аутовоспалительных заболеваний***

Как было сказано ранее, заподозрить конкретное АВЗ, в том числе инфламмасомапатии, можно уже исходя из клинической картины пациента. Однако, в большей степени это применимо в ситуации с моногенными заболеваниями при наличии патогенной нуклеотидной замены, где исходя из длительности приступа и поражения органов и тканей можно предположить конкретную патологию [78].

В контексте полигенных аутовоспалительных заболеваний наряду с моногенными заболеваниями, где выявлена замена неопределенной значимости или трактуемая как патогенная, но с более мягким фенотипом, границы между симптомами стираются – системное воспаление также является главенствующим признаком, но нозологическая очерченность становится менее выраженной. Проведение дифференциального диагноза становится сложной задачей без дополнительных лабораторно-инструментальных данных.

Более того, с возрастом меняется структура нозологий, с которыми проводится дифференциальный диагноз, а также изменяется характер воспалительного процесса (с потерей периодики приступов даже у пациентов моногенными АВЗ). Считается, что чем старше дебют АВЗ, тем меньше шанс выявить тяжелую патогенную нуклеотидную замену, так как они с высокой долей вероятности дебютируют в детском возрасте [77,79,80].

К АВЗ, которые могут сопровождаться серозитами у взрослых, относят полигенные – БСВ [81], синдром Шнитцлер [82], моногенные – VEXAS [83], средиземноморская лихорадка [85-87], криопирин-ассоциированные периодические синдромы [88-90], периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО-альфа [90], АВЗ, ассоциированное с дефицитом мевалонаткиназы [90,91].



### *1.3.2.1. Болезнь Стилла взрослых и идиопатический рецидивирующий перикардит*

Проблема дифференциальной диагностики ИРП и БСВ на первый взгляд может представляться неактуальной, поскольку исторически предполагалось, что облигатным признаком БСВ является артрит, в то время как при ИРП системные проявления не были охарактеризованы.

Клиническая картина при БСВ гетерогенна и подразделяется на 2 формы – преимущественно суставную и преимущественно системную [6]. Действительно, суставная форма БСВ мало напоминает ИРП в особенности при отсутствии детектируемых серозитов. Однако, системная форма БСВ и ИРП с системными проявлениями – подходят под критерии европейского общества кардиологов, опубликованные в рекомендациях по ведению пациентов с болезнями перикарда 2015 года [3], так и *Yamaguchi M.* и соавторов [57]. Несмотря на то, что существуют классификационные критерии БСВ, большая часть из них была разработана до появления аутовоспаления как определения и не включала проведение дифференциальной диагностики между разными АВЗ. Более того, БСВ рассматривалась как особая форма аутоиммунного заболевания, что во многом определяло спектр патологий, с которыми было необходимо сопоставлять клиническую картину. Все вышперечисленное требует своевременного совершенствования классификационных критериев заболеваний. Наибольшие сложности в дифференциальной диагностике ИРП представляет выявление отличий от системной формы БСВ в связи схожими фенотипическими характеристиками заболеваний. Критерии обоих заболеваний - субъективны, и лишь врач определяет клиническую значимость симптомов и интерпретирует отклонения. Например, повышение аминотрансфераз кардиологом закономерно может быть расценено как гепатотоксическое действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в то же время ревматолог может расценить это как один из малых классификационных критериев БСВ; жидкость в плевральных полостях одним врачом может быть расценена как проявления

сердечной недостаточности на фоне остро возникшего перикардита, другим исследователем – как проявление полисерозита; эритематозные высыпания – в качестве токсикодермии на антибактериальные препараты, которые часто эмпирически назначают на длительное неконтролируемое течение лихорадки с нейтрофилезом, либо как большой критерий БСВ. Проведение дифференциального диагноза осложняется тем, что у ИРП имеются внекардиальные (системные) симптомы, такие как вовлечение других серозных оболочек помимо перикарда (плеврит, асцит), повышение аминотрансфераз, нейтрофильный лейкоцитоз, лихорадка [1].

Указанные особенности находят отражение в клиническом случае пациента, который наблюдался в ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова с диагнозом ИРП.

**Клинический случай № 1.** Пациент мужского пола, 39 лет. Заболел остро весной 2019 года с клиники болевого синдрома за грудиной, в связи с чем был госпитализирован в стационар города, выписан через несколько дней с купированием симптомов на противовоспалительной терапии. Через 6 месяцев идентичный эпизод болей за грудиной с подъемом температуры до 39 градусов С, артралгическим синдромом, при госпитализации в стационар города при обследовании выявлены высокие показатели СРБ 156 мг/л, ферритин 1800 нг/мл (гликозилированная фракция 11%), в гемограмме отмечено наличие лейкоцитоза  $14 \cdot 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы «влево» (85% нейтрофилов), в биохимическом анализе крови - повышение концентраций аминотрансфераз до 3 норм. При инструментальном исследовании (ультразвуковая диагностика) выявлены выпот в полость плевры, перикарда, гепатомегалия. Исключены инфекционные, онкологические и аутоиммунные заболевания (ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) не обнаружены, система комплемента в норме). В рамках госпитализации на фоне терапии НПВП (ибупрофен 600 мг 3 раза в сутки) - тотальный регресс симптомов, по выписке пациент отменил терапию через 14 дней согласно рекомендациям выписного эпикриза. Плановое генетическое исследование гена *MEFV* не выявило патогенных нуклеотидных

замен в исследуемых экзонах. Третий эпизод через 3 месяца с идентичных симптомов болей за грудиной и лихорадкой до 39С, пациент самостоятельно начал терапию ибупрофеном в прежней дозе с регрессом симптомов в течение 4-5 суток, на фоне чего был осмотрен врачом ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова. Верифицирован диагноз ИРП согласно рекомендациям по болезням перикарда Европейского общества кардиологов 2015 года на основании следующих признаков: 1. двух клинично-инструментальных симптомов (типичная боль за грудиной, выпот в полость перикарда по данным ЭХО-КГ), 2. лабораторных показателей (повышение концентрации СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз) 3. Наличие 2 рецидивов симптомов со светлым бессимптомным периодом более 4-6 недель 4. отсутствии данных в пользу другого уточненного заболевания. Назначена терапия колхицином на срок 6 месяцев. На момент написания диссертации пациент находится в безмедикоментозной ремиссии.

Однако, если на пациента посмотреть с позиции БСВ и применить классификационные критерии заболевания, то согласно наиболее востребованным сетам (Cush J.J. и соавторы [6], Yamaguchi M. и соавторы [57], Fautrel B. и соавторы [92]) пациент может быть классифицирован как пациент с БСВ (таблица 1).

**Таблица 1** – Применение критериев болезни Стилла взрослых и идиопатического рецидивирующего перикардита у пациента с клиникой рецидивирующего перикардита (клинический случай №1)

Критерии	Облигатные/ большие	Дополнительные /малые	Критерии- исключения	Интерпретация
<b><i>ЕОК 2015</i></b> [4]	Типичная боль за грудиной Выпот в полости перикарда/плевры	СРБ Лихорадка Нейтрофилез	+	Удовлетворяет критерии (2 больших+ дополнительных )
<b><i>Cush J.J. и соавторы</i></b> [6]	Лихорадка Артралгии РФ, АНФ – отрицательные	Плеврит и перикардит гепатомегалия	+	Удовлетворяет критериям (4 облигатных+2 дополнительных )
<b><i>Yamaguchi M. и соавторы</i></b> [57]	Лихорадка Лейкоцитоз Более 80% нейтрофилов Артралгии	Изменение показателей трансаминаз РФ, АНФ отрицательные	+	Удовлетворяет критериям (3 больших и 2 малых)
<b><i>Fautrel B. и соавторы</i></b> [92]	Лихорадка Артралгии Нейтрофилы в гемограмме более 80% ГФ менее 20%	Лейкоцитоз более 10*10 <sup>9</sup> /л	Не требуется	Удовлетворяет критериям (4 больших и 1 малый)

**Примечание:** ЕОК 2015 –рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда, 2015г, РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор, ГФ – гликозилированный ферритин.

Необходимо отметить, что суставной синдром носил транзиторный характер, был детектирован лишь в 1 из 3 эпизодов обострения и был представлен в варианте болевого синдрома (артралгии). При этом симптомов, которые наиболее часто ассоциируются с БСВ, таких как синовиты, боль в горле и типичные высыпания, отмечено не было. Как было ранее продемонстрировано в начале главы 1.4.2.1, такие важные симптомы как гепатомегалия и ферментемия (повышение

аминотрансфераз), значимое повышение ферритина и снижение его гликозилированной фракции, наличие серозита не только в перикарде, но и в плевре, остались незамеченными. Данный клинический случай подчеркивает необходимость совершенствования классификационных критериев обоих заболеваний. В связи с тем, что данные патологии классифицируются в настоящее время как аутовоспалительные заболевания необходимым является проведение дифференциального диагноза с широким спектром моногенных и других полигенных аутовоспалительных заболеваний, так как тактика и прогноз могут отличаться.

### *1.3.2.2. Семейная средиземноморская лихорадка и идиопатический рецидивирующий перикардит*

Семейная средиземноморская лихорадка – наследственное (моногенное) заболевание из группы периодических болезней, вызванное изменением нуклеотидной последовательности в гене *MEFV*, расположенном в 16 хромосоме, кодирующего белок пирин. Выделяют 3 фенотипа заболевания – первый – классический, второй – атипичный (с преимущественно клиникой амилоидоза), третий – носители патогенной нуклеотидной последовательности гена *MEFV* без клинических и лабораторных проявлений заболевания [93].

При классической форме семейной средиземноморской лихорадки рецидивирующие серозиты, сопровождающиеся подъемом температуры и лабораторными отклонениями, схожими с таковыми при ИРП, являются кардинальными. В случае, если у пациента не развивается поражение опорно-двигательного аппарата и нет характерных высыпаний на коже, единственным методом дифференциальной диагностики между ИРП и семейной средиземноморской лихорадкой – генетическое исследование с поиском соответствующей нуклеотидной замены. Это важно с точки зрения необходимости определения длительности терапии заболевания и с позиции прогнозов. Перикардит любого генеза может стать причиной констрикции в случае, если есть

«красные» флаги констрикции, валидированные группой авторов в 2021г [4], но при семейной средиземноморской лихорадке добавляется еще одно грозное осложнение – амилоидоз. В случае ИРП минимальная длительность терапии составляет 6 месяцев [3]. В то время как при семейной средиземноморской лихорадке терапия колхицином пожизненная [94].

Указанные особенности находят отражение в следующем клиническом случае пациента, который обратился в ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова с диагнозом ИРП.

**Клинический случай № 2.** Пациентка женщина, 32 лет, славянской внешности, без семейного анамнеза аутовоспалительных заболеваний и упоминаний о близкородственных браках в семье, обратилась на амбулаторный прием с клиникой рецидивирующего перикардита (при этом длительность последнего эпизода более 3 месяцев согласно результатам ультразвуковой диагностики). Из анамнеза известно, что за 2 года до обращения в ФГБУ им В.А. Алмазова, после перенесенной респираторной вирусной инфекции появилась одышка (без отчетливого болевого синдрома за грудиной) при умеренной физической нагрузке, повышение температуры тела до максимальных значений 37,6С (аксиально), по данным ЭКГ сниженный вольтаж зубцов, циркулярный выпот в полость перикарда до 15 мм, в анализах крови (на фоне самостоятельного приема НПВП) умеренный лейкоцитоз до  $8.8 \cdot 10^9/\text{л}$  (референсные значения нормы  $8.0 \cdot 10^9/\text{л}$  по данным лабораторного отчета), СРб 6 мг/л (норма до 5мг/л), концентрация ферритина не превышала референтных значений, ОАМ без патологических изменений, функция почек сохранна. Пациентке проведено комплексное обследование для поиска причин вторичного перикардита, данных в пользу онкологического, аутоиммунного либо инфекционного перикардита не получено. Наблюдалась с диагнозом вирусного перикардита, на фоне терапии НПВП регресс симптомов (эпизод длился 4 недели). Через год вновь появление одышки, по данным ЭХО-КГ расхождение листков перикарда циркулярно до 11 мм, при возобновлении НПВП через месяц при контрольном ультразвуковом

исследовании выпот с регрессом (длительность эпизода не известна, субъективно одышка с регрессом через 5-7 дней), терапия отменена. Последний эпизод через 9 месяцев, когда при контрольном исследовании ЭХО-КГ вновь обнаружен выпот в полость перикарда до 15 мм. На фоне терапии НПВП при контрольных исследованиях ЭХОКГ выпот без динамики в течение 3 месяцев.

У пациентки отсутствовала типичная клиника периодической болезни: болевого синдрома в грудной или брюшной полости не было, поражение опорно-двигательного аппарата и кожи не зафиксировано, функция почек сохранна, периодики в клинической картине также не прослеживалось. Однако, необходимо учитывать, что моногенные аутовоспалительные заболевания, манифестирующие у взрослых, могут протекать более сглажено и без четкого деления на равные промежутки обострение-ремиссия [80, 95]. Рекомендовано выполнение генетического исследования на средиземноморскую лихорадку (ген *MEFV*). Инициирована терапия колхицином. Через месяц от начала терапии колхицином в стандартной стартовой дозе 0,5 мг 2 раза в сутки, согласно ультразвуковой диагностике, выпот регрессировал. Выявлена одна патогенная гетерозиготная замена 695 K>K/R (генотип N/K695R) в исследуемом гене.

#### ***Применение критериев семейной средиземноморской лихорадки.***

Наиболее востребованными критериями в настоящее время являются EULAR 2019 [96] и не утратившие актуальности модифицированные по *Livneh A.* с соавторами критерии *Tel-HaShomer* [97]. Согласно классификационным критериям EULAR 2019 наличие патогенной нуклеотидной замены в гетерозиготном состоянии является так называемым «неподтверждающим» генотипом семейной средиземноморской лихорадки, что требует наличия как минимум 2 клинических симптомов из нижеперечисленных:

1. Продолжительность эпизодов 1–3 дня.
2. Артрит
3. Боль в груди

## 4. Боль в животе

Даже если расценить одышку пациентки как эквивалент болей за грудиной, необходимо 2 клинических симптома. При этом для установления диагноза согласно критериям Livneh et al. [97] необходимо наличие одного большого (перикардит) или 2 малых критериев (неполный приступ + ответ на колхицин) либо одного малого и 5 дополнительных параметров.

**Таблица 2** – Применение критериев семейной средиземноморской лихорадки и идиопатического рецидивирующего перикардита у пациентки с клиникой рецидивирующего перикардита (клинический случай №2)

<b>Критерии</b>	<b>Большие критерии или результаты генетического исследования</b>	<b>Малые критерии либо Клинические критерии</b>	<b>Интерпретация</b>
<i><b>ЕОК, 2015 [4]</b></i>	Выпот в полости перикарда	Малые критерии: Повышенный СРБ Лихорадка Лейкоцитоз	Удовлетворяет критериям (1 большой + 3 дополнительных)
<i><b>EULAR, 2019 [96]</b></i>	Неподтвержденный генотип + 2 клинических симптома	Клинический критерий: Боль в груди	Не удовлетворяет критериям
<i><b>Критерии ССЛ по Livneh А. с соавторами [97]</b></i>	Большие критерии: Перикардит	Малые критерии: 1.ответ на терапию колхицином 2.неполные приступы	Удовлетворяет критериям 1 большой + 2 малых

**Примечание:** ЕОК 2015 –рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда, 2015г EULAR 2019- классификационные критерии для периодических лихорадок европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями , 2019 г , ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка, СРБ – С-реактивный белок.



Сложность проведения дифференциального диагноза между семейной средиземноморской лихорадкой и ИРП связана не только с отсутствием 100% специфичности и чувствительности классификационных критериев, но и с самим течением семейной средиземноморской лихорадки. Широко известно, что клиническая картина семейной средиземноморской лихорадки от приступа к приступу и от пациента к пациенту сильно варьирует. За чередой «мягких» эпизодов на протяжении десятков лет может последовать тяжелый, требующий госпитализации. Как было отмечено ранее, диагностика осложняется еще и тем, что в межприступный период, когда нет ни клинических, ни лабораторных отклонений, верификация диагноза становится невозможной так как в данный период пациента ничего не беспокоит – то есть ретроспективная диагностика заболевания невозможна. Таким образом, даже при наличии у пациента патогенной нуклеотидной замены, но в отсутствие 2 симптомов болезни одновременно, как в данном клиническом случае, верификация диагноза семейной средиземноморской лихорадки по классификационным критериям EULAR2019 [96] не представляется возможным. Клиническая картина пациента может быть расценена как проявления семейной средиземноморской лихорадки только по критериям *Livneh A.* с соавторами [97].

#### *1.3.2.3. Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа и болезнь Стилла взрослых*

Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа (TRAPS), является аутосомно-доминантным аутовоспалительным заболеванием и характеризуется рецидивирующими приступами лихорадки, длящимися более недели. Ген выявлен в 1998 году *McDermott M.* с соавторами [49].

Поражение серозных оболочек является частым клиническим симптомом, миалгии и артралгии могут протекать мягко, а поражение органа зрения (конъюнктивит, периорбитальный отек, увеит), а также поражение кожи, может

возникать не при каждом обострении. Заболевание может фенотипически протекать со сходной картиной ИРП или же БСВ.

При фенотипе ИРП заподозрить заболевание можно в случае резистентности к колхицину либо неполном контроле симптомов на фоне приема средних и субмаксимальных доз колхицина. Согласно рекомендациям ЕОК 2015 по ведению пациентов с болезнями перикарда [3], рекомендовано выполнение генетического исследования при рецидиве перикардита в случае неполного контроля заболевания при использовании колхицина.

При фенотипе БСВ верифицировать диагноз возможно только при выполнении генетического исследования. Необходимо отметить, что периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа наряду с семейной средиземноморской лихорадкой, помимо неблагоприятных исходов, связанных с поражением органов-мишеней (к примеру, констриктивный перикардит), частым осложнением является амилоидоз (что не характерно для ИРП, и крайне редко встречается при БСВ). Более того, концепция лечения периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа отлична от ИРП и БСВ, на колхицин отвечает лишь 12% пациентов, а в качестве первой линии терапии ГИБТ рассматривают блокатор интерлейкина 1 либо этанерцепт [98]

Подтверждением трудности дифференциальной диагностики между периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли-альфа и БСВ является представленный ниже клинический случай.

**Клинический случай № 3.** *Пациентка женщина, 23 лет, славянской внешности, без семейного анамнеза аутовоспалительных заболеваний, упоминаний о близкородственных браках в семье, обратилась на амбулаторный прием с представлением о БСВ для коррекции терапии (на момент осмотра пациентка была в ремиссии, на 20 мг преднизолона). Из анамнеза известно, что в декабре 2020 г после перенесенной новой коронавирусной инфекции, через месяц появление лихорадки, сопровождающейся артралгическим и миалгическим*

симптомами, в клинической и биохимическом анализе крови умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и повышение концентрации СРБ до 100 мг/л, терапевтом по месту жительства назначены глюкокортикостероиды (ГКС) (дозировки и конкретный препарат в выписке из амбулаторной карты не указан) №5 с регрессом симптоматики в течение 2 недель, после чего пациентка не обследовалась, симптомы не беспокоили до сентября 2021. Второе обострение дебютировало на фоне полного благополучия с продромального периода в виде слабости и субфебрильной температуры тела 15 сентября 2021, 17 сентября 2021 отмечено появление фебрильной лихорадки до 38С. На 7 день болезни врачом по месту жительства инициирована антибактериальная терапия амоксициллином в дозе 1 г 2 раза в сутки, на фоне чего состояние клинически не улучшилось. С 22 сентября 2021 появляются уртикарные высыпания с нарастанием поражения кожных покровов при подъеме температуры тела, появляются олигоартриты ЛЗС, артралгии и миалгии. С 27 сентября 2021 температура стала носить гектический характер с 2 пиками в течение суток — днем и к 23:00. Госпитализирована 01.10.21 в инфекционную больницу города. В клиническом анализе крови лейкомоидная реакция - лейкоциты  $25.56 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов 87%. СРБ 101 мг/л, АЛТ 82 Е/л, АСТ 26 Е/л, ЩФ 139 Е/л, ГГТП 112 Е/л, IgG 17.4 г/л, ферритин 2000 нг/мл. Расширенная инфекционная серология и многократные посевы гемокультуры, кала и мочи отрицательные, данных в пользу онкологического заболевания или аутоиммунной патологии не получены. По данным МСКТ органов грудной клетки выявлен выпот в полость перикарда, внутригрудная лимфоаденопатия. С представлением о БСВ пациентке выполнена пульс-терапия ГКС с эффектом, перорально назначены 20 мг преднизолона. Через месяц на фоне терапии ГКС (20 мг по преднизолону) у пациентки сохранялись клинически миалгический и артралгический синдром, в анализах крови сохранялся умеренный нейтрофильный лейкоцитоз уровень лейкоцитов  $13 \cdot 10^9$  нейтрофилы 73%, ферритин 164 нг/мл (норма менее 120), концентрация СРБ 3 мг/л. В качестве контроля перикардита и в дополнение к ГКС с целью стероидосберегательной функции добавлен колхицин в стартовой дозе 1 мг в сутки, выполнено

генетическое исследование на аутовоспалительные синдромы методом NGS по Сангеру. Нежелательных явлений на фоне терапии колхицином не отмечено. Снижение ГКС вплоть до полной отмены к марту 2022 не привело к рецидиву заболевания, с марта 2022 пациентка на монотерапии колхицином в клинико-лабораторной ремиссии.

У пациентки выявлена следующая нуклеотидная замена – в экзоне 4 гена TNFRSF1A с.362G>A, p.Arg121Gln. Несмотря на то, что данная замена описана в dbSNP (rs4149584), HGMD как патогенный вариант низкой пенетрантности (CM012483), в базе данных infervers она расценена как замена неизвестной значимости (валидирована), что нашло отражение в рекомендациях EULAR/ACR 2021 по диагностике, ведению и лечению ИЛ-1 зависимых моногенных аутовоспалительных заболеваний [98].

**Применение критериев периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа.** Согласно классификационным критериям EULAR 2019 [96] наличие нуклеотидной замены неизвестной значимости в гетерозиготном состоянии (аутосомно-доминантный тип наследования) является так называемым «неподтверждающим» генотипом заболевания, что требует наличия как минимум 2 клинических симптомов из нижеперечисленных:

1. Продолжительность эпизодов  $\geq 7$  дней
2. Миалгия
3. Мигрирующая сыпь
4. Периорбитальный отек
5. Семейный анамнез

У пациентки имеется 2 клинических симптома – лихорадка, длительностью более 7 дней, миалгии

**Таблица 3** – Применение критериев периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа и болезни Стилла взрослых у пациентки с клиникой болезни Стилла взрослых (клинический случай №3)

<b>Критерии</b>	<b>Облигатные/большие</b>	<b>Дополнительные/малые</b>	<b>Критерии-исключения</b>	<b>Интерпретация</b>
<b><i>EULAR, 2019</i></b> [97]	Неподтвержденный генотип + 2 клинических симптома Продолжительность эпизодов $\geq 7$ дней. Миалгия	-	-	Удовлетворяет критерии (Генотип + 2 клинических симптома)
<b><i>Cush J.J. и соавторы</i></b> [6]	Лихорадка Артралгии/артриты РФ, АНФ - отрицательные	Перикардит сыпь лейкоцитоз более $15 \cdot 10^9$	+	Удовлетворяет критериям (4 облигатных+2 дополнительных)
<b><i>Yamaguchi M. и соавторы</i></b> [57]	Лихорадка Лейкоцитоз Более 80% нейтрофилов Артралгии/артриты сыпь	Лимфоаденопатия Изменение показателей трансаминаз РФ, АНФ - отрицательные	+	Удовлетворяет критериям (4 больших и 3 малых)
<b><i>Fautrel B. и соавторы</i></b> [92]	Лихорадка Артралгии Нейтрофилы в гемограмме более 80%	Лейкоцитоз более $10 \cdot 10^9$ Макулопапулезная сыпь	Не требуется	Удовлетворяет критериям (3 больших и 2 малых)

**Примечание:** TRAPS – Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа, EULAR 2019 – классификационные критерии для периодических лихорадок европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями, 2019 г, РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор.

Клиническая картина и течение заболевания в данном клиническом случае отвечает всем вышеперечисленным критериям, и лишь генетическое исследование смогло выявить аутовоспалительное заболевание из группы моногенных.

*1.3.2.4. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы и болезнь Стилла взрослых*

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы – генетически детерминированная группа заболеваний, входящее в единый континуум патологий, различающихся по возрасту дебюта и тяжести течения. Ассоциированы с патогенной нуклеотидной заменой в гене NLRP3, кодирующем белок криопирин, входящий в состав NLRP3 инфламмосомы. Чем старше возраст дебюта заболевания, тем более атипичным он может быть. Предполагается, что это может быть связано либо с более доброкачественными нуклеотидными заменами в гене, либо же, спорадическими нуклеотидными заменами в ответственном гене. Описаны и семейные формы позднего дебюта синдрома Макл-Уэллса с серозитов [89] без крапивницы и поражения органа слуха. Лихорадка, серозиты, артралгии и снижение массы тела могут быть единственными симптомами заболевания, тогда как болезнь-специфические симптомы, такие как сенсоневральная тугоухость, крапивница и синдром «красного глаза» могут отсутствовать вовсе, что определяет необходимость генетического тестирования пациентов с явной аутовоспалительной природой ИРП и БСВ с системными проявлениями.

В качестве примера заболевания с поздним дебютом, представлен клинической случай №4.

**Клинический случай №4.** Пациентка женщина, 32 лет, славянской внешности, без семейного анамнеза аутовоспалительных заболеваний, упоминаний о близкородственных браках в семье, обратилась на амбулаторный прием с представлением о БСВ для коррекции терапии (на момент осмотра на фоне приема 40 мг преднизолона сохраняются симптомы заболевания). Считает себя больной с июня 2021 года, когда после гастроэнтерита инфекционного генеза (семейный эпидемиологический анамнез) через 2 недели отметила появление зуда в области верхний век, и скул (без высыпных элементов) в течение 5 суток, в дальнейшем на 5 день болезни появление фебрильной лихорадки 1 пиковой к вечеру,

на фоне чего появление высыпаний в зоне бедер симметрично в варианте крапивницы, сливные очаги (в зоне отличной от локализации зуда), тогда же появление миалгий, артралгий крупных суставов, синовит ЛЗС. Пациентка подчеркивала, что высыпаниям и лихорадке всегда предшествует кожный зуд в качестве продромального периода. Данная симптоматика сохранялась на протяжении месяца, после чего пациентка обратилась за медицинской помощью. В анализах крови повышение СРБ до 101 мг/л, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. Рекомендована симптоматическая терапия НПВП с полным регрессом симптомов (завершение цикла самопроизвольно? Эффект от НПВП?). Светлый промежуток до 14.01.22, когда после вакцинации от новой коронавирусной инфекции (гам-ковид-вак) вновь появление идентичного эпизода — зуд с дальнейшим появлением крапивницы, однопиковая лихорадка с максимумом в вечернее время, артралгии, миалгии. В дополнение к симптомам, появление нового признака - лимфоаденопатии затылочной, шейной области: лимфатические узлы умеренно увеличенные, мягко-эластичные без конгломератов незначительно болезненные при пальпации. Пациентка возобновила противовоспалительную терапию с недостаточным эффектом. В анализах крови ферритин 3800 нг/л, лейкоцитоз нейтрофильный до  $25 \cdot 10^9$ /л, СРБ 100 мг/л, ГГТП норма. Пациентка самостоятельно начала прием преднизолона в стартовой дозе 10 мг, без должного эффекта, в связи с чем самостоятельно увеличила дозировку преднизолона до 40 мг (вес 45 кг). На фоне данной терапии СРБ снизился до 32 мг/л, ферритин 1440 нг/л. С представлением о неуточненном аутовоспалительном заболевании (БСВ? семейная средиземноморская лихорадка? Криопирин-ассоциированный периодический синдром, криопирин-подобный синдром?) начата пробная терапия колхицином (04.03.22) в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки. Выполнено с согласия пациентки генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5. В анализ включено 65 генов.

В экзоне 4 гена NLRP3 (MIM 606416; RefSeq:NM\_004895.4) выявлена нуклеотидная замена с.410G>A, p.Arg137His в гетерозиготном состоянии (глубина

покрытия точки x828). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности описан в dbSNP (rs138946894), описан в HGMD как патогенный (CM108409).

***Применение критериев криопирин-ассоциированных периодических синдромов.*** Согласно классификационным критериям EULAR 2019 [96] наличие патогенной нуклеотидной замены в гетерозиготном состоянии (аутосомно-доминантный тип наследования) является так называемым «подтверждающим» генотипом заболевания, что требует наличия как минимум 1 клинического симптома из нижеперечисленных:

1. Крапивница
2. Синдром «красных глаз» (конъюнктивит, эписклерит, увеит и т.д.)
3. Нейросенсорная тугоухость

У пациентки имеется 1 клинический симптом – крапивница.



**Таблица 4** – Применение критериев криоиприн-ассоциированного периодического синдрома и болезни Стилла взрослых у пациентки 32 лет с клиникой болезни Стилла взрослых (клинический случай №3)

Критерии	Облигатные/ большие	Дополнительные/ малые	Критерии- исключения	Интерпретация
<b><i>EULAR, 2019 [97]</i></b>	Подтвержденный генотип + Крапивница	-	-	Удовлетворяет критерии (Генотип + 1 клинический симптом)
<b><i>Cush J.J. и соавторы [6]</i></b>	Лихорадка Артралгии/артриты РФ, АНФ - отрицательные	Сыпь Лимфоаденопатия Лейкоцитоз более 15*10 <sup>9</sup>	+	Удовлетворяет критериям (4 облигатных+3 дополнительных)
<b><i>Yamaguchi M. и соавторы [57]</i></b>	Лихорадка Лейкоцитоз Более 80% нейтрофилов Артралгии/артриты Сыпь	Лимфоаденопатия РФ, АНФ отрицательные	+	Удовлетворяет критериям (4 больших и 2 малых)
<b><i>Fautrel B. и соавторы [92]</i></b>	Лихорадка Артралгии/артрит Нейтрофилы в гемограмме более 80%	Лейкоцитоз более 10*10 <sup>9</sup> Макулопапулезная сыпь	Не требуется	Удовлетворяет критериям (3 больших и 2 малых)

**Примечание:** EULAR 2019- классификационные критерии для периодических лихорадок европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями, 2019 г, РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор.

Клиническая картина и течение заболевания в данном клиническом случае отвечает всем вышеперечисленным критериям, и лишь генетическое исследование смогло выявить аутовоспалительное заболевание из группы моногенных. Пациентка в настоящее время находится на монотерапии колхицином (ГКС отменены к июню 2022) в ремиссии 7 месяцев, отказалась и в настоящее время воздерживается от инициации генно-инженерными биологическими препаратами (блокаторы ИЛ-1), предупреждена о возможных рисках и осложнениях без

антицитокиновой терапии.

### 1.3.2.5. X-сцепленное аутовоспалительное заболевание, ассоциированное с геном *UBA1*(*VEXAS*)

X-сцепленное аутовоспалительное заболевания взрослых пациентов (чаще мужчин, реже женщин), вызванное соматической мутацией в гене *UBA1*, кодирующий фермент E1, инициирующий убиквитинирование [99].

**V** – Вакуоли (по биопсии костного мозга вакуоли в клетках моноцитарного ряда)

**E** – Энзим (фермент) E1

**X** - X-сцепленный (болеют мужчины, носители женщины либо же у женщин более мягкое течение)

**A** – Аутовоспалительный

**S** – Соматический (не передается по наследству, мутация не связана с гонадами, накапливается годами, дебютирует на 4-5 десятилетиях)

Симптоматика заболевания вариабельна. Существует 2 формы заболевания – с клиникой рецидивирующего полихондрита и с преимущественным системным фенотипом без рецидивирующего полихондрита. Частым симптомом обеих форм являются рецидивирующие тромбозы, которые во многих случаях определяют жизненный прогноз. Проблемы дифференциальной диагностики возникают во втором случае. Описаны варианты течения заболевания со Стилло-подобной клиникой [100], с ИРП-подобной клиникой, с явлениями васкулита. Особенностью данного заболевания является отсутствие ответа как на традиционные иммуносупрессивные препараты, так и на генно-инженерные [101]. Пациенты склонны отвечать только на высокие дозы ГКС. В анализах крови отмечается макроцитоз с диагностическим показателем  $MCV > 100 \text{ fL}$  [99]. Заподозрить диагноз можно на основании трепанобиопсии костного мозга с выявлением вакуолей в клетках миелоидного ростка, подтвердить заболевание – выявив нуклеотидную замену.

Моногенные аутовоспалительные заболевания с поздним дебютом имеют ограниченный спектр симптомов, и могут имитировать клинику ИРП либо же БСВ. В связи с быстро расширяющимся списком нозологий в группе аутовоспалительных заболеваний, необходимо вновь возвращаться к диагнозам пациентов с идиопатическими и/или неуточненными формами аутовоспалительных заболеваний, и применять критерии новых патологий для выявления конечной причины развития состояния, и, в том числе, выполнять генетическое исследование при необходимости [73,102].

#### **1.4. Эволюция фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых**

##### ***1.4.1 Эволюция терапии идиопатического рецидивирующего перикардита***

В прошлом лечение ИРП было в основном эмпирическим, поскольку ни этиология, ни патогенез не были известны. Лучшее понимание воспалительной основы перикардита привело к более рациональному подходу к терапии ИРП. В настоящее время лечение ИРП, как и многих других АВЗ, основывается на применении противовоспалительной терапии [103]. Та или иная стратегия лечения ИРП в прошлом определялась текущей версией патогенеза заболевания.

Практически все описания пациентов начала прошлого века с клиникой перикардита до эры антибактериальной терапии оставались без лечения, акцент авторов публикаций был лишь на течении заболевания [104]. После появления пенициллина, на фоне главенствующей в тот период инфекционной гипотезы развития РП с 30-х гг в лечебную тактику широко вошли антибактериальные препараты, при этом упоминания о противовоспалительной терапии в статьях отсутствуют. С середины прошлого века в практику входят ГКС [105], занимая второе место после назначения антибактериальных препаратов. Салицилаты же, несмотря на свою длительную историю существования, и, в последствии, ацетилированная форма стали широко применяться при разных воспалительных

процессах, вошли в рутинную практику среди врачей в качестве лечебной опции только к 60-м годам 20 века [106, 107]. В конце 60-х гг 20 века наблюдение за течением перикардита при других нозологических формах, либо же наблюдение пациентов с перикардитом, у которых сопутствующая терапия требовала иммуносупрессии, теория об аутоиммунитете, которой объясняли все неуточненные заболевания, позволило внедрить в практику иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид [108], азатиоприн [109]. И если первый препарат широко не использовался в виду его известной токсичности, то последний дошел до современных рекомендаций. Так, назначение азатиоприна основано на опыте его применения при резистентных формах рецидивирующих перикардитов у 46 пациентов, находящихся на стероидной терапии. Проведено лишь одно пилотное ретроспективное исследование [110], в которое включены 40 пациентов с разными по этиологии РП и 6 пациентов с ПКТС. В группе ПКТС ремиссии достигли все 6 пациентов без назначения ГКС, однако, в группе РП лишь у 50% пациентов.

Необходимо отметить, что многие иммуносупрессивные препараты обладают неспецифическим противовоспалительным эффектом, а циклическое течение заболевания с вероятностью купирования симптомов без терапии, могли наводить на некорректную трактовку результативности терапии.

С конца 20 века появляются данные о применении внутривенных иммуноглобулинов в качестве лечебной опции рефрактерных РП, назначение данной терапии также исходило из представлений о патогенезе РП – главенствовала вирусная терапия. В 2016 году *Imazio M.* с соавторами [111] опубликовали мета-анализ, включающий отдельные клинические случаи и серии клинических случаев, среди которых лишь 14 пациентов имели ИРП. В большинстве случаев эффект от терапии внутривенными иммуноглобулинами нестойк и обусловлен нейтрализацией большого спектра цитокинов при введении иммуноглобулинов высоких дозах.

В настоящее время таблетированные иммуносупрессанты и внутривенный человеческий иммуноглобулин уступили место колхицину и имеют ограниченный спектр применений.

#### 1.4.1.1. Колхицин

Колхицин использовался столетиями для купирования обострения подагры, в начале 20 века было показано его свойство накапливаться в лейкоцитах, описано влияние на тубулин и деление клеток [112,113]. В 1955 году *Mamou H.* [114] описывает первый случай эффективного лечения семейной средиземноморской лихорадки, с преимущественным поражением суставов. В последующем были описаны единичные наблюдения и серии клинических наблюдений эффективности колхицина у данной когорты пациентов, а в 1974 году проведено двойное-слепое исследование в Бостоне под руководством *Dinarello C.* [115], где была продемонстрирована высокая эффективность колхицина в качестве противорецидивного препарата. В конце 1980г *Guindo J.* назначает колхицин 3 пациентам с РП, отмечая эффект от терапии, он проводит проспективное исследование на 9 пациентах и в 1990 году [116] публикует результаты, где показывает эффективность колхицина у пациентов с РП, резистентным к НПВП и ГКС. В 1998 году *Guindo J.* совместно с *Adler Y.* публикуют 10-летнее проспективное наблюдение 51 пациента с РП, получающим колхицин [117]. Данная работа послужила поводом включить колхицин в рекомендации по ведению пациентов с РП 2004 года. В последствии под руководством *Imazio M.* проведены ряд клинических исследований, подтвердившие эффективность колхицина при разных формах РП: CORP-1 [39], CORP-2 [40], CORE [118]. Эти исследования позволили включить колхицин в текущие рекомендации ЕОК по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда 2015г в качестве первой линии терапии ИРП [3].

#### *1.4.1.2. Генно-инженерные биологические препараты*

Несмотря на успехи противовоспалительной терапии, оставались пациенты, которые по объективным причинам терапию колхицином не получали: либо в силу неэффективности, либо вследствие побочных явлений, либо противопоказаний, так как пути элиминации препарата напрямую ассоциированы с функцией почек и печени. Такие пациенты зачастую были зависимы от терапии ГКС, что при длительном приеме приводило к долгосрочным нежелательным явлениям - следствию гиперкортицизма. Первое клиническое упоминание эффективности анакинры при РП было описано в Италии у 3 детей в 2009 году коллективом авторов [119]. В статье авторы также отметили общность ИРП с аутовоспалительными заболеваниями, подняв вопрос об патогенезе ИРП с точки зрения АВЗ. Данная статья вызвала резонанс среди кардиологов [120]. К 2015 году было опубликовано более 100 упоминаний эффективности разных блокаторов ИЛ-1 (анакинра, рилонацепт) при резистентной к колхицину ИРП. В 2015 году завершилось моноцентровое клиническое исследование AIRTRIP [17], инициаторами которого были кардиологи, которые в 2009 году высказали сомнение в идее аутовоспаления. Исследование в рамках плацебо-контролируемого дизайна показало высокую эффективность данной терапии. За AIRTRIP последовало рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое, двойное-слепое исследование по оценке эффективности и безопасности лечения рилонацептом у пациентов с РП – RHAPSODY, которое также продемонстрировало положительные результаты [121]. Эти данные укоренили представление об ИРП как о интерлейкин-1 зависимом («ИЛ-1 driven») заболевании из группы аутовоспалительных патологий [79], дали предпосылки для развития подобного направления в РФ.

## ***1.4.2 Эволюция фармакотерапии болезни Стилла взрослых***

### ***1.4.2.1. Базисные противовоспалительные препараты***

Широкое освещение проблемы терапии БСВ берет свое начало с конца 1970-х годов. Основными лечебными опциями тогда были ГКС (вошедшие с 1950-х годов в терапевтический арсенал ревматологов) и салицилаты (в последствии широкий ряд НПВП). Было продемонстрировано, что у пациентов, получающих салицилаты, препарат не просто не обладает гепатотоксичностью, но наоборот, нормализует показатели печеночных ферментов, наряду с уменьшением активности самого заболевания [122].

В настоящее время считается, что лишь 20% пациентов с БСВ отвечают на терапию НПВП, тем не менее, данный класс терапии рассматривается как первая линия терапии БСВ, в особенности в тех случаях, где не завершен дифференциальный поиск, а БСВ является промежуточным диагнозом, пока не доказано обратное [2].

Будучи до настоящего времени особой формой серонегативного ревматоидного артрита, БСВ претерпевала те же пути развития фармакотерапии, что и ревматоидный артрит. В попытке найти базисный препарат для лечения заболевания применялись известные иммуносупрессанты: циклоспорин А, лефлуномид, азатиоприн, такролимус, а также гидроксихлорохин и Д-пеницилламин [123]. В ряде единичных клинических случаев был отмечен положительный результат терапии упомянутыми препаратами, однако, стоит рассматривать данный опыт скорее как исключение из правила, сделанного на основании более 50-летнего мирового опыта терапии БСВ – синтетические базисные противовоспалительные препараты не эффективны. Исключением из этого правила следует рассматривать и применение метотрексата. После завершения клинических исследований и одобрения препарата FDA в качестве препарата для лечения ревматоидного артрита в 1988 году, его стали применять в качестве стероид-сберегающего агента у пациентов с БСВ с резистентностью к

ГКС [123]. Комбинация метотрексата в сочетании с ГКС в некоторых случаях позволяла полностью отменить последние без нарастания активности заболевания [124]. Остается спорным важный момент, была бы эффективна монотерапия метотрексатом у пациентов с БСВ, получающих в качестве первой линии терапии комбинацию метотрексата в сочетании с ГКС, так как рандимизированных клинических исследований не проводилось.

Данные относительно внутривенного иммуноглобулина противоречивы: два рандомизированных открытых исследования показали улучшение при использовании на ранних стадиях БСВ [125], тогда как ретроспективные данные не подтвердили эффективность внутривенного иммуноглобулина при БСВ [126]. Внутривенный иммуноглобулин оказывает нестойкое улучшение, однако, в большинстве случаев хорошо переносится. В настоящее время данную терапевтическую опцию можно рассмотреть в качестве мост-терапии («*bridge-therapy*», *англ.*) в случае возникновения рецидива или дебюта БСВ во время беременности [127].

Информация о терапии колхицином ограничивается 4 литературными описаниями, при этом в одном случае колхицин использовался в дополнение для лечения вторичного АА амилоидоза, во втором случае у пациента была выявлена нуклеотидная замена в гене *MEFV*. Несмотря на то, что колхицин широко используется для лечения как моногенных, так и многофакторных (полигенных) аутовоспалительных заболеваний, а первые упоминания о том, что БСВ может рассматриваться как АВЗ, датируются 2008 годом, за 13 лет появилось всего 2 упоминания о применении колхицина у данной группы пациентов.

#### 1.4.2.2. Генно-инженерные биологические препараты

*Блокаторы фактора некроза опухоли альфа.* Исторически, таргетные биологические препараты рассматривались только для пациентов, резистентных к ГКС в сочетании с метотрексатом [128]. Первыми препаратами данного класса были блокаторы ФНО- $\alpha$ , применяющиеся с конца 1990-х годов. Схемы введения



были основаны на таковых для лечения ревматоидного артрита. Клинических исследований изолированно в отношении БСВ не проводилось, полученные данные основаны на данных ретроспективных исследований и одного проспективного открытого исследования [129-131]. В отличие от ревматоидного артрита, где терапия блокаторами ФНО- $\alpha$  оказалась высокоэффективной, ожидаемого положительного эффекта у пациентов с БСВ достигнуто не было, в особенности их системных проявлений [132]. Переключение с одной молекулы на другую не имело дополнительного эффекта [133]. Более того, у двух пациентов, начавших лечение этанерцептом и адалимумабом, на фоне терапии развился синдром активации макрофагов [66,134,135]. В настоящее время блокаторы ФНО- $\alpha$  представляют интерес только в качестве лечения хронической полиартикулярной формы БСВ [126].

*Блокаторы ИЛ-6.* Применительно к БСВ наибольшее количество данных накоплено по тоцилизумабу - гуманизированному моноклональному антителу против рецептора ИЛ-6, который впервые был использован для лечения рефрактерной БСВ в 2002 году [136]. Тоцилизумаб имеет относительно длительный период полувыведения и имеет две формы - для подкожных инъекций и для внутривенного введения. В первых описаниях клинических случаев было показано, что системные и суставные симптомы улучшались, а белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А), быстро достигли нормальных значений [137,138]. Положительный опыт использования тоцилизумаба у пациентов, резистентных к первой линии терапии, определил дальнейшие перспективы развития данного направления. В 2011 году *Puechal X.* с соавторами сообщили об опыте применения терапии у 14 пациентов с рефрактерным течением БСВ. 11 из 14 пациентов достигли ремиссии: 36% пациентов через 3 месяца, остальные 57% через 6 месяцев [139]. В дальнейшем, в ряде ретроспективных исследований были воспроизведены схожие результаты: улучшение как со стороны системных проявлений и артикулярных симптомов, так и лабораторных отклонений [140, 141]. В метаанализе *Ma Y.* С соавторами было показано, что ремиссия у пациентов с рефрактерным течением БСВ на фоне

терапии тоцилизумабом достигла 87,92% [142]. Немаловажным фактом является весомый стероид-сберегающий эффект терапии. Несмотря на отсутствие полноценных рандомизированных исследований, накопленный опыт позволяет сделать вывод о высокой эффективности и безопасности терапии. Олокизумаб, левилимаб (отечественные препараты) и сарилумаб в клинической практике используются для лечения резистентного к НПВП и ГКС БСВ. Однако, по отечественным препаратам данных в российских библиографических источниках, наряду с зарубежными, не представлено. К 2022 году опубликовано одно описание применения сарилумаба у пациента с БСВ [143].

*Блокаторы ИЛ-1.* Поскольку ИЛ-1 $\beta$ , наряду с ИЛ-18, является одним из ключевым цитокинов в иммунопатогенезе БСВ, предполагалась наибольшая вероятность достижения терапевтического эффекта. Анакинра представляет собой рекомбинантную форму человеческого антагониста рецептора ИЛ-1, которая блокирует биологическую активность как ИЛ-1 $\beta$ , так и ИЛ-1 $\alpha$ . Самое раннее сообщение об использовании анакинры при рефрактерном течении БСВ датируется 2005 г [144]. В 2007 г. во Франции и в последующем в Греции проведены проспективные исследования на 15 и 25 пациентах с БСВ соответственно с эффективностью от 73% [145] до 100% [146]. Первое многоцентровое рандомизированное исследование было проведено в 2012 году с участием 22 пациентов, и их результаты показали, что анакинра обладает большей эффективностью, чем БПВП [147]. Дальнейшие исследования по эффективности и безопасности анакинры дублировали первый опыт и демонстрировали схожие данные. Было выявлено несколько особенностей: во-первых, суставной синдром несколько хуже отвечает на терапию, нежели системные проявления; во-вторых, БПВП не влияла на эффективность анакинры; в-третьих, достижение ремиссии как в отношении системных симптомов, так и артикулярных проявлений выше, если данная терапия назначается максимально в короткие сроки от дебюта первых симптомов заболевания [148]. Канакинумаб является селективным ингибитором ИЛ-1 $\beta$  длительного действия. Длительный период полувыведения (26 дней) дает возможность введения препарата каждые 4 недели [149]. Первые описания

успешного применения канакиумаба опубликованы в 2012 году в двух клинических наблюдениях рефрактерной к стандартной терапии БСВ [150]. В 2020 году опубликованы данные исследования CONSIDER – двойного-слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового клинического исследования II фазы. И хотя первичная конечная точка не была достигнута, исследование показало, что 4 мг/кг канакиумаба с максимальным введением 300 мг подкожно каждые 4 недели способны улучшать течение системных проявлений наряду с лабораторными показателями активности БСВ [67]. Тем не менее, безопасность и эффективность канакиумаба еще предстоит изучить на более презентативных группах. В особенности это касается пациентов системной формой заболевания с серозитами в качестве ведущего проявления [151]. Рилонацепт растворимая молекула-ловушка ИЛ-1, с высокой аффинностью связывается как с ИЛ-1 $\alpha$ , так и с ИЛ-1 $\beta$ . Данные о рилонацепте ограничены: в описании серии клинических случаев в 2012 г. было показано, что он может облегчать как системные, так и суставные симптомы при БСВ [152]. Препарат к середине 2022 года не зарегистрирован на территории РФ.

*Малые синтетические молекулы.* В последние годы уделено внимание блокаторам янус-киназ в лечении рефрактерных форм БСВ. В экспериментальных моделях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза руксолитиниб и тофацитиниб продемонстрировали улучшение выживаемости биологических моделей, связанное с регрессом цитопении, уменьшением провоспалительных молекул и уменьшением явлений гемофагоцитоза в костном мозге [153-155]. В отличие от таргетного ингибирования одного цитокина, ингибиторы янус-киназ могут снижать синтез большого количества провоспалительных молекул посредством блокады передачи сигналов JAK/STAT. Ингибиторы янус-киназ снижают синтез таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон-гамма и альфа, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Снижение синтеза последнего приводит к блокированию активации NLRP3 инфламмосомы, и, как следствие, синтеза ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [156]. Барицитиниб и руксолитиниб являются более селективными в отношении янус-киназ 1 и 2 типа, в то время как тофацитиниб

более эффективен в отношении янус-киназ 1 и 3 типа. Успешное использование барицитиниба у двух пациентов с БСВ, рефрактерных к БПВП и другим биологическим препаратам было описано Касаг М. с соавторами [157]. Тофацитиниб недавно был одобрен FDA для лечения полиартикулярного ЮИА и в настоящее время проходит 3 фазу клинических исследований у детей и подростков с системной формой ЮИА (зарегистрированный номер исследования на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT03000439). Клинических исследований у взрослых с применением ингибиторов янус-киназ не зарегистрировано, опыт его использования ограничивается описанием единичных клинических случаев [158] и одноцентрового проспективного исследования, включавшего 14 пациентов с рефрактерным течением заболевания. Авторы отметили, что 50% пациентов достигло ремиссии, 6 пациентов – частичного ответа на терапию, и один пациент при достижении дозы преднизолона 2.5 мг обострился [159]. Руксолитиниб значительно снижает пролиферацию и активацию таких цитокинов, как интерферон-гамма и других на экспериментальных мышинных моделях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Таким образом, руксолитиниб можно рассматривать в качестве лечебной опции для пациентов с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Действительно, пилотное исследование у 12 детей с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом показало хороший клинический ответ после 28 дней лечения [160]. Ингибиторы янус-киназ фигурируют в обзорных статьях по ведению пациентов с БСВ и в настоящее время рассматриваются как препараты последней линии при исчерпанности антицитокиновой терапии [161]. Несмотря на это, их эффективность и безопасность должны быть подтверждены дополнительными исследованиями у конкретной когорты пациентов.

*Блокатор интерферона гамма.* Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, как было сказано ранее, ассоциирован с гиперпродукцией интерферона-гамма [162]. В 2018 году опубликованы результаты глобального многоцентрового открытого клинического исследования фазы 2/3 по безопасности и эффективности эмалумаба (блокатор интерферона-гамма) у пациентов с первичным

гемофагоцитарным лимфогистицитозом (зарегистрированный номер исследования NCT01818492 [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), в котором приняли участие 34 пациента. В конце 2018 года препарат был одобрен FDA по данному показанию в виду его высокой эффективности. В настоящее время завершается исследование EMERALD - двухкогортное, открытое, многоцентровое исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости эмапалумаба у детей и взрослых с синдромом активации макрофагов при болезни Стилла и системной красной волчанке. К 2022 году опубликовано одно описание клинического случая успешного применения эмапалумаба у пациента с вторичным гемофагоцитарным лимфогистицитозом на фоне БСВ [163]. В настоящее время препарат не зарегистрирован на территории РФ.

#### *1.4.2.3. Перспективные направления в стадии клинических исследований*

*Блокаторы ИЛ-18.* В 2018 году открытое многоцентровое клиническое исследование 2 фазы стало первым в своем роде исследованием безопасности и эффективности блокады ИЛ-18 – тадекинига альфа, в лечении БСВ. На фоне терапии через 3 недели у 50% пациентов была достигнута апирексия и отмечено снижение концентрации СРБ на 50% по сравнению с исходным уровнем через 3 недели [164]. В другом исследовании сообщалось о быстром и резком снижении концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов и клинических симптомов наряду с улучшением лабораторных показателей после терапии тадекинигом альфа, что позволяет предположить, что блокаду ИЛ-18 можно использовать для достижения терапевтического эффекта при БСВ [165]. В настоящее время продолжается 1b фаза многоцентрового, открытого исследования для оценки безопасности и переносимости, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики CERC-007 (ранее известного как AEVI-007) у пациентов с БСВ. Препарат представляет собой человеческое моноклональное антитело, блокирующее ИЛ-18. (Зарегистрированный номер исследования NCT04752371 на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

*Ингибиторы гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.* Другой мишенью, которая была исследована в последнее время, является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [166]. Он может активировать нейтрофилы и макрофаги и, в свою очередь, усиливать продукцию провоспалительных цитокинов путем связывания со своим рецептором [167]. Было продемонстрировано его влияние на активацию NLRP3 инфламмосомы *in vitro*. Маврилимуаб (СAM-3001), моноклональное антитело IgG4 и отилимаб (MOR-103), моноклональное антитело IgG1, могут связываться с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и его рецептором. Оба препарата доказали свою эффективность и безопасность у пациентов с ревматоидным артритом, обеспечивая значительное снижение DAS28-СРБ в клинических исследованиях, проведенных к настоящему времени. Исходя из механизма действия, можно предположить, что эти ингибиторы могут быть использованы для лечения как хронического суставного паттерна, так и системной формы БСВ [186].

*Блокаторы NLRP3 – инфламмосомы и ее пути активации.* Лучшее понимание патогенеза БСВ, делает перспективным направление по изучению таблетированных блокаторов NLRP3 инфламмосомы и ее сигнального пути как возможной мишени в борьбе с активностью БСВ. В настоящее время на стадии клинических исследований более 10 новых молекул данного класса по разным показаниям (в том числе подагре, криопирин-ассоциированных периодических синдромах, синдром Шнитцлер и др) [169].

*Дапансутрил (OLT1177)* действует как прямой ингибитор NLRP3. Во 2а фазе клинических исследований у пациентов старше 18 лет с обострением подагры дапансутрил (таблетированная форма для приема внутрь) назначался на 8 дней в различных дозах. Было продемонстрировано клиническое улучшение по суставному синдрому, снижение концентраций провоспалительных цитокинов [170]. Несмотря на ограничения этого предварительного исследования, сочетание его эффективности, хорошего профиля безопасности и перорального приема делает

дапансутрил многообещающим терапевтическим вариантом не только для пациентов с подагрой, но также других инфламмасомапатий, в том числе БСВ.

*MCC950* напрямую связывается с рецептором инфламмасы, ингибируя ее сборку [171]. В экспериментальной модели криопирин-ассоциированных периодических синдромов на мышах было продемонстрировано, что препарат эффективно блокирует дикий тип NLRP3. Однако, у биологической модели «*NLRP3 L351P*» (аналог нуклеотидной замены L353P) эффективной блокады инфламмасы не произошло. Был сделан вывод, что нуклеотидные замены, приводящие к конформационным изменениям белка при криопирин-ассоциированных периодических синдромах, могут снижать эффективное связывание препарата с мишенью и, как следствие, снижать эффективность терапии [172].

Аналогичный механизм был описан для *CY09*, который влияет на АТФазу NLRP3, тем самым препятствует сборке самой инфламмасы NLRP3. В экспериментальной модели криопирин-ассоциированного периодического синдрома на мышах была продемонстрирована высокая эффективность терапии [173].

Опубликованы данные 1 фазы клинических исследований по прямому ингибитору NLRP3 инфламмасы *ZYIL1*[174]. Продемонстрирован высокий профиль безопасности у здоровых добровольцев. В 2022 году началась 2 фаза клинических исследований у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (Зарегистрированный номер исследования NCT05186051 на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

На ранних стадиях клинических исследований у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами находится 3 препарата из этой группы: 1 фаза у *инзомелида* (Зарегистрированный номер исследования NCT04015076 на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), во второй фазе *траниласт* (Зарегистрированный номер исследования NCT03923140 на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) и *DFV-890* (Зарегистрированный номер исследования NCT04868968 на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

Вышеперечисленные препараты находятся на ранних стадиях клинических исследований у группы пациентов с генетически-детерминированной инфламасоматией, но возможно, что часть из них окажется эффективной опцией у пациентов с БСВ.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовательская работа была выполнена в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и состояла из трех этапов, представленных на рисунке 1.

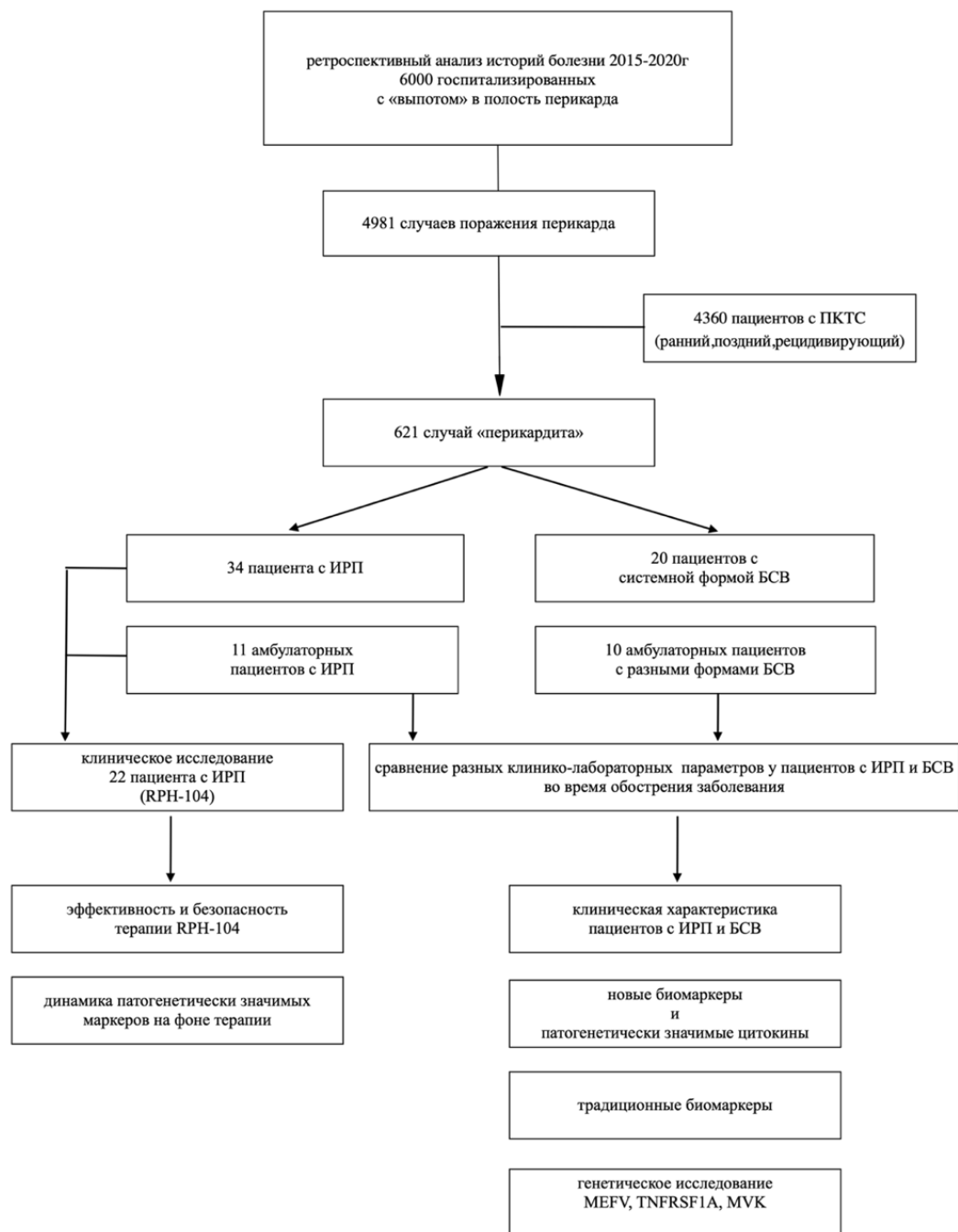


Рисунок 2 – Дизайн диссертационного исследования

Первым этапом проведен ретроспективный анализ медицинской документации 6000 историй болезни пациентов, госпитализированных с выпотом в полость перикарда вследствие различной этиологии с за период с 1 января 2015 года по 1 января 2020. Выявлено 4981 случаев поражения перикарда, среди которых постперикардиотомный синдром (ПКТС) составил 4360 пациентов, на долю «перикардита» приходился 621 случай. Выявлено 34 пациента с ИРП, 20 пациентов с БСВ с перикардитом в качестве ведущего симптома. Оценена структура перикардитов в многопрофильном стационаре, проанализированы случаи использования колхицина в купировании перикардита у пациентов с БСВ.

Второй этап был представлен динамическим наблюдением за пациентами с ИРП и БСВ из ретроспективного исследования, и выявление новых случаев заболевания с амбулаторного приема. У 15 пациентов с ИРП и 15 пациентов с БСВ, обострившихся в период с 2018 по 2020 гг, был выполнен забор крови с утра натощак до начала противовоспалительной терапии для исследования различных воспалительных биомаркеров и стандартных клинико-лабораторных параметров, описывалась клиническая картина в момент обострения. Генетическое исследование выполнено 25 пациентам с ИРП и 30 пациентам с БСВ вне зависимости от активности заболевания.

Третьим этапом было проведено инициативное клиническое исследование (КИ). В исследовании приняли участие 24 пациента, из них завершили исследование 20. Дизайн КИ представлен на рисунке 2. КИ включало 4 периода: Период скрининга (до 4 недель); Период подготовительной терапии (12 недель либо 42 недели в зависимости от получаемой до исследования терапии, целью которого было унифицировать терапию пациентов – отменить базисную терапию и продолжить монотерапию исследуемым препаратом в открытом режиме по следующей схеме: первая инъекция 160 мг в День 0, затем - в дозе 80 мг в День 7, День 14, и далее 1 раз в 2 недели; Период рандомизированной отмены (24 недели: День 0 с момента рандомизации - День 168 от рандомизации) – включал применение RPH-104 в дозе 80 мг или плацебо. Терапия распределялась рандомно через электронную систему в соотношении 1:1. Период последующего наблюдения

за безопасностью (8 недель после последнего введения исследуемого препарата). Максимальная продолжительность исследования – 60 недель. КИ на момент написания рукописи диссертационного исследования продолжается.

### **Этап 1. Ретроспективное одноцентровое исследование: структура перикардитов в многопрофильном стационаре за период 2015 -2020гг**

Проведено ретроспективное исследование случаев госпитализации с диагнозом «перикардит» для анализа структуры и выявления пациентов с диагнозом ИРП. На единой информационной медицинской базе данных ФГБУ «НМИЦ им. В.А Алмазова» за период с 1 января 2015 года по 1 января 2020 года проанализированы все случаи госпитализации с выпотом в полость перикарда различной этиологии у пациентов, достигших возраста 18 лет. Больные, перенесшие трансплантацию сердца, были исключены из исследования. В зависимости от причины поражения перикарда, пациенты были поделены на 13 групп. Исследование проводилось согласно принципам Хельсинской Декларации. Было проанализировано 6000 историй болезни за указанный период. Выявлено 4981 новых случаев поражения перикарда различной этиологии, среди которых на постперикардитомный синдром (ПКТС) приходится 4360 всех случаев. На долю же воспалительных заболеваний перикарда приходилось 621 случай. Описывались демографические характеристики пациентов, активность заболевания с применением системного счета, предложенного *Pouchot J.* с соавторами для БСВ [175]. В системный счет входит 12 показателей: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перикардит, гепатомегалия или нарушение функции печени, спленомегалия, лимфаденопатия, лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9/\text{л}$ , боли в горле, миалгии, абдоминальные боли, каждый из которых весит 1 бал. Бал складывался путем подсчета имеющихся признаков у пациента на момент осмотра. Оценивался риск неблагоприятного исхода перикардита (the Torino pericarditis score) предложенный *Itacio M.* с соавторами [4] В шкалу входило 5 параметров: пол (женский пол 18 баллов), наличие лихорадки (более  $38^{\circ}\text{C}$  20 баллов), эхокардиографических

признаков (16 баллов), прием преднизолона (21 балл) и неназначение колхицина (22 балла). Максимальное количество баллов для женщин 97, максимальное количество баллов для мужчин – 79. Предиктором неблагоприятного исхода течения перикардита считалось наличие более 40 баллов.

## **Этап 2. Проспективное исследование для выявления клинико-лабораторных особенностей идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых**

В поперечное исследование включены пациенты с ИРП и БСВ в возрасте старше 18 лет, обследованные в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2018 по 2020 гг. Диагноз ИРП установлен согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015 [3]. Диагноз БСВ подтвержден на основании классификационных критериев *Yamaguchi M.* с соавторами [57]. Пациенты были включены в исследование во время высокой активности заболевания. Обострение ИРП подтверждалось при наличии всех 3 симптомов - повышение концентрации СРБ, новый выпот в полость перикарда либо ухудшение предыдущего и типичная боль за грудиной. БСВ расценивался как рецидив при повышении концентрации СРБ выше референса (при исключении других причин, которые могли объяснить повышение данного показателя) и не менее 1 клинического симптома, к которым были отнесены артриты, сыпь, перикардит/и или плеврит. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» в Санкт-Петербурге (№28, версия 1.0 от 12.02.2018). Взятие крови у всех пациентов было выполнено с утра натощак в период обострения заболевания до начала противорецидивной терапии.

### **2.2.1. Стандартные показатели и воспалительные биомаркеры**

Изменение концентраций ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, прокальцитонина выполнено с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства «Вектор-Бест», Россия). Ферритин – методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter США). Методология определения ГФ описана в статье *Потапенко В.Г.* с соавторами [176]. Исследование клинического анализа крови, СРБ и аминотрансфераз проводилось с использованием стандартных коммерческих реагентов.

### **2.2.2. Генетическое исследование**

В проспективное исследование включены пациенты с ИРП и БСВ в возрасте старше 18 лет, обследованные в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с сентября 2018 года по март 2022 года. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» в Санкт-Петербурге (№28, версия 1.0 от 12.02.2018). Генетическое исследование было выполнено на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПБГМУ им. ак. И.П. Павлова. Для определения патогенных вариантов генов *MEFV*, *TNFRSF1A* и *MVK* использовалась методика прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Выделение и очистка ДНК пациентов проводилась из цельной крови с использованием QIAamp® DNA Mini Kit согласно инструкции производителя. Для определения концентрации и чистоты выделенной ДНК использовался BioDrop UV/VIS Spectrophotometer. В соответствии с рекомендациями молекулярно-генетического подтверждения наследственных периодических лихорадок (Y Shinar et al., 2012) исследования патогенных вариантов в гене *MEFV* проводилось в экзонах 2,3,5,10, в гене *TNFRSF1A* – в экзонах 2,3,4, в гене *MVK* – в экзонах 2-11. В исследовании применялись праймеры с модифицированной последовательностью, использованные в работе Carlo De Pieri et al., 2015. Проведение реакции ПЦР проводилось с использованием набора

Encyclo Plus PCR kit (Евроген, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Наличие продукта ПЦР подтверждалось на 2% агарозном геле после проведения электрофореза. Перед проведением реакции секвенирования ПЦР продукт с достаточной концентрацией очищался с использованием ExS-Pure™ Enzymatic PCR Purification Kit (Nimagen, Голландия) в соответствии с инструкцией производителя. Реакция секвенирования очищенного продукта ПЦР реакции, а также последующая очистка продуктов секвенирования проводилась с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, BigDye XTerminator® Purification Kit (Applied Biosystems, США) в соответствии с инструкцией производителя. Разделение продуктов реакции секвенирования проводилось с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Mutation Surveyor® (SoftGenetics, США).

### **Этап 3. Материалы и методы клинического исследования по эффективности и безопасности RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом**

#### ***2.3.1. Дизайн клинического исследования***

**Название исследования:** «Двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование с целью оценки эффективности и безопасности препарата RPH-104 для лечения пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом»

**Исследование включало следующие периоды:**

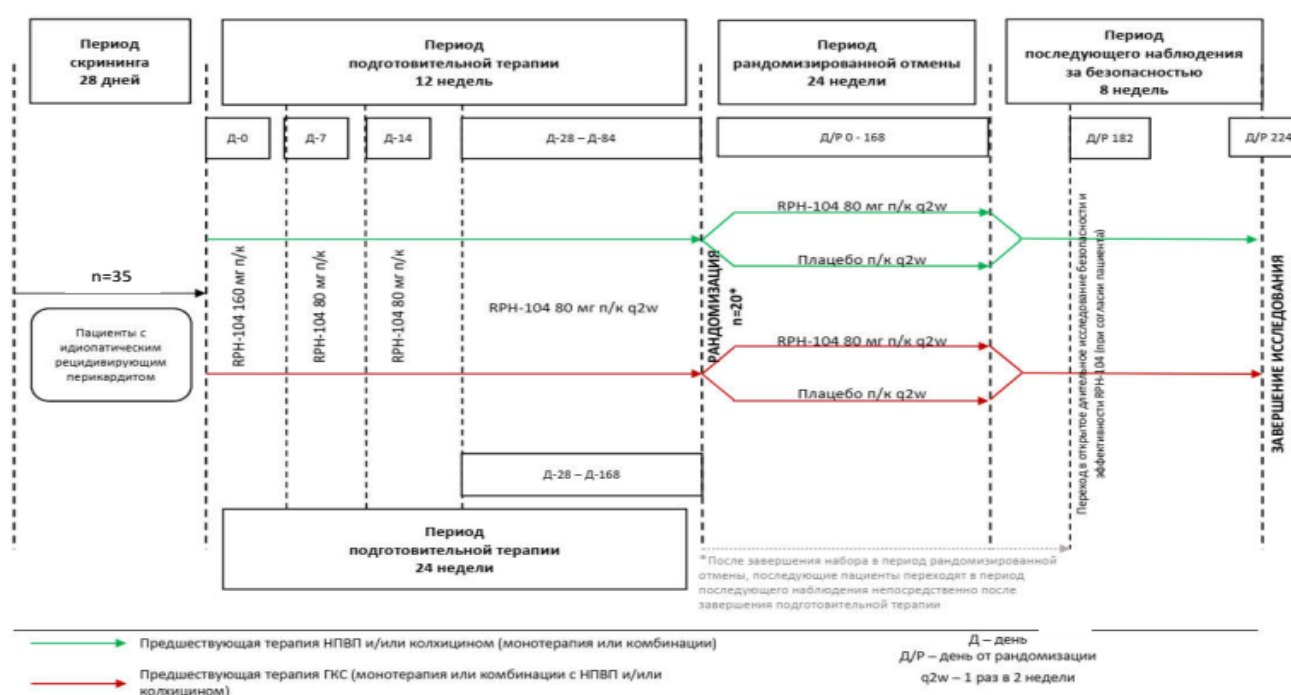
1. Период скрининга (до 4 недель);
2. Период подготовительной терапии (12 недель, Дни 0 - 84 – для пациентов, принимавших в качестве терапии основного заболевания НПВП и/или колхицин, либо 24 недели, Дни 0 - 168 – для пациентов, принимавших ГКС в виде

монотерапии или комбинации с НПВП и/или колхицином) – включает применение RPH-104 в виде подкожных (п/к) инъекций 1 раз в 2 недели в открытом режиме для всех пациентов и процедуры мониторинга эффективности и безопасности;

3. Период рандомизированной отмены (24 недели: День 0 с момента рандомизации - День 168 от рандомизации) – включает применение RPH-104 в дозе 80 мг или плацебо в зависимости от группы рандомизации 1 раз в 2 недели и процедуры мониторинга эффективности и безопасности;

4. Период последующего наблюдения за безопасностью - включает мониторинг безопасности в течение 8 недель после последнего введения исследуемого препарата. Максимальная продолжительность исследования – 60 недель.

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке №3.



**Рисунок 3** – Дизайн клинического исследования «Двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование с целью оценки эффективности и безопасности препарата RPH-104 для лечения пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом»

В диссертационном исследовании проанализированы первый (скрининг), 2 (подготовительный) и 3 (рандомизационный) периоды.

Проведение исследования, а также все поправки к протоколу исследования, были одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), Советом по Этике МЗ РФ и Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Все пациенты подписали форму информированного согласия для принятия участия в клиническом исследовании. В исследование было включено 25 человек. Из них на скрининге выбыло три пациента. 22 пациента были включены в период подготовительной терапии. На протяжении периода скрининга оценивалось соответствие пациентов критериям включения/невключения в исследование. Пациенты, удовлетворяющие критериям, были включены в период подготовительной терапии, в течение которого получали RPH-104 в открытом режиме в виде подкожных (п/к) инъекций. Подход к подбору дозы применяли в течение вводного периода. Пациенты из первой когорты (n=10) получали гофликицепт 80 мг п/к каждые 2 недели, из второй когорты (n=12) - 240 мг нагрузочно в течение первой недели, 80 мг в течение второй недели, затем 80 мг каждые 2 недели в дополнение к фоновой терапии НПВП, колхицином и/или кортикостероидами. Длительность этого периода зависела от предшествующей терапии основного заболевания и составила 24 недели для пациентов, которые ранее принимали ГКС в виде монотерапии или комбинации с НПВП и/или колхицином- пациент 1 и пациент 20, и 12 недель для пациентов, принимавших НПВП и/или колхицин – все остальные.

Эффективность применения исследуемого препарата (т.е. ответ пациентов на лечение RPH-104) оценивалась по клиническим (боль в грудной клетке), лабораторным (концентрация СРБ) и инструментальным (Эхо-КГ) параметрам. Оценки проводилась в День 0 - исходные значения; в День 3 и День 7 – оценка наличия ответа на терапию; в День 14, после начала периода подготовительной терапии - первая оценка эффективности, затем в День 28, и далее - каждые 4 недели во время запланированных визитов. Ответом на терапию в течение периода



подготовительной терапии являются разрешение рецидива, наблюдаемого при включении в исследование, и отсутствие новых рецидивов перикардита у пациентов, включенных в исследование с признаками рецидива перикардита; отсутствие новых рецидивов перикардита у пациентов, включенных без признаков рецидива. При отсутствии ответа на терапию по оценке в День 14 исследования и далее в течение подготовительного открытого периода пациентам будет прекращено применение RPH-104 и назначено лечение иными препаратами по выбору врача-исследователя.

1. Интенсивность боли в грудной клетке измерялась пациентом с помощью цифровой рейтинговой шкалы, содержащей 11 значений - от 0 до 10 баллов, где 0 - отсутствие боли, 10 - невыносимая боль (Приложение 1).
2. Общее состояние здоровья оценивалось пациентом с помощью цифровой рейтинговой шкалы, содержащей 11 значений - от 0 до 10 баллов, где 0 - очень хорошее состояние, 10 - очень плохое состояние (Приложение 2).
3. Общая активность заболевания оценивалась врачом при помощи цифровой рейтинговой шкалы, содержащей 11 значений - от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие активного заболевания, 10 – максимальная активность заболевания (Приложение 3).

Эхо-кардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводилось для оценки наличия и размеров выпота в полости перикарда. ЭХО-КГ выполнялось на приборе VIVID 7 Dimension (General Electric, США) по стандартизованному протоколу согласно рекомендациям Европейского общества по эхокардиографии [177].

### ***2.3.2. Критерии разрешения рецидива и критерии нового рецидива***

В качестве критерией разрешения рецидива заболевания принималось наличие всех следующих признаков одновременно:

1. Балл интенсивности боли в грудной клетке по цифровой рейтинговой шкале  $\leq$  3;

2. Концентрация СРБ  $\leq 5$  мг/л;
3. Отсутствие или малый ( $<10$  мм) выпот в полость перикарда в диастолу по данным Эхо-КГ.

Критерием развития нового рецидива заболевания являлись появление как минимум двух из следующих признаков:

1. Балл интенсивности боли в грудной клетке по цифровой рейтинговой шкале  $> 3$  (при отсутствии других возможных причин повышения интенсивности боли);
2. Уровень СРБ  $> 5$  мг/л (при отсутствии других возможных причин повышения уровня СРБ);
3. Появление нового или прогрессирование имевшегося выпота в полости перикарда в диастолу по данным Эхо-КГ.

Через две недели «открытой» терапии (со Дня 14 периода подготовительной терапии) у пациентов, ответивших на терапию исследуемым препаратом, отменялась предшествующая терапия основного заболевания. Монотерапия НПВП, колхицином, либо их комбинация отменялись одномоментно. Доза ГКС снижалась постепенно в течение 12 недель с последующей полной отменой (таким образом, эти пациенты 14 недель получали RPH-104 в комбинации с ГКС и последующие 10 недель - RPH-104 в виде монотерапии). 20 пациентов, ответившие на терапию RPH-104 в течение периода подготовительной терапии, перешли в период рандомизированной отмены, где в случайном порядке распределялись в соотношении 1:1 в одну из групп терапии: группу исследуемого препарата, в которой продолжили получать препарат RPH- 104 в дозе 80 мг в виде п/к инъекций, или в группу плацебо, в которой получали эквивалентный объем плацебо также в виде п/к инъекций, каждые 2 недели в течение 24 недель. По завершении периода рандомизированной отмены пациенты в период последующего наблюдения за безопасностью. При развитии рецидива перикардита в течение периода рандомизированной отмены (расценивается как отсутствие ответа) пациенты были расслеплены. Пациентам из группы плацебо назначалась терапия RPH-104 в виде п/к инъекций в дозе 160 мг однократно (первая инъекция), с последующим введением в дозе 80 мг через 7 дней, 14 дней после первой инъекции. Оценка ответа

на терапию у таких пациентов производилась через 3 дня и 7 дней после выполнения первой инъекции исследуемого препарата в открытом режиме, Оценка эффективности применения препарата у этих пациентов производилась через 14 дней после перевода на активную терапию исследуемым препаратом. В случае разрешения развившегося рецидива применение НПВП/колхицина или их комбинации отменялась одномоментно, применение исследуемого препарата продолжалось в дозе 80 мг 1 раз в 2 недели с проведением оценки эффективности каждые 4 недели до завершения периода рандомизированной отмены в исследовании. Пациенты из группы RPH-104 (а также пациенты из группы плацебо, переведенные на терапию исследуемым препаратом в связи с развитием рецидива, у которых рецидив не разрешился через 14 дней, либо после разрешения подобного рецидива развился новый рецидив), переводились на терапию иными препаратами по выбору врача-исследователя; эти пациенты посещали визиты последующего наблюдения за безопасностью через 2 и 8 недель после введения последней дозы исследуемого препарата. Таким образом, максимальная продолжительность терапии в рамках данного исследования составила 36 недель (для пациентов, принимавших при включении в исследование НПВП и/или колхицин) и 48 недель (для пациентов, принимавших ГКС в виде монотерапии или комбинации с НПВП и/или колхицином).

### ***2.3.3. Первичная конечная точка и основные вторичные конечные точки***

**Первичная конечная точка** – это количество дней до развития рецидива в течение 24 недель после рандомизации при применении препарата RPH-104 в сравнении с плацебо у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом.

#### **Основные вторичные конечные точки:**

1. Доля пациентов с наличием ответа на терапию RPH-104 на День 14 периода подготовительной терапии.

2. Доля пациентов, переведенных на активную терапию RPH-104 в связи с развитием рецидива в течение периода рандомизированной отмены, с наличием ответа на терапию через 14 дней после назначения исследуемого препарата.
3. Доля пациентов, у которых развился рецидив перикардита в течение подготовительного периода исследования.
4. Доля пациентов, получавших терапию RPH-104, у которых развился рецидив перикардита в течение 24 недель после рандомизации в сравнении с плацебо.
5. Доля пациентов, полностью прекративших прием ГКС в течение 12 недель после ответа на терапию в течение периода подготовительной терапии.
6. Изменение относительно исходной оценки (День 0 периода подготовительной терапии) уровня С-реактивного белка (СРБ) в течение периода подготовительной терапии.
7. Изменение относительно исходной оценки (День 0 периода подготовительной терапии) размеров перикардального выпота по данным Эхо-КГ в течение периода подготовительной терапии.

#### ***2.3.4. Критерии включения***

1. Пациент - мужчина или женщина в возрасте от 18 лет и старше (на момент начала периода скрининга).
2. Наличие добровольно подписанной и датированной Формы информированного согласия пациента на участие в настоящем исследовании.
3. Достоверный диагноз ИРП, установленный на основании диагностических критериев 2015 г, опубликованных в рекомендациях европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда
  - 3.1 Пациенты могут быть включены в исследование при наличии или отсутствии признаков рецидива (на фоне предшествующей терапии НПВП/ГКС/колхицином: любым из препаратов либо их комбинацией), однако в анамнезе должны иметься как минимум 2 эпизода перикардита с интервалом не

менее 4-6 недель, подтвержденные документально (допустима верификация 2-го эпизода на момент визита в исследовательский центр).

3.2 Для пациентов с признаками рецидива - стабильная терапия (т.е. неизменные дозировки и режим применения) НПВП/ГКС в течение не менее 3 дней и/или колхицином - не менее 7 дней до скрининга.

3.3 Для пациентов без признаков рецидива - постоянная терапия НПВП/ГКС/колхицином (любым из препаратов либо их комбинацией).

4. Способность пациента и наличие у него желания, по обоснованному мнению врача-исследователя, прибывать в исследовательский центр на все запланированные визиты, выполнять процедуры исследования и соблюдать требования протокола, в том числе соглашаться на выполнение подкожных инъекций квалифицированным персоналом центра.

5. Согласие женщин-участниц, способных к деторождению, определяемых как все женщины с физиологической способностью забеременеть, использовать высокоэффективные средства контрацепции на протяжении всего исследования, начиная с момента начала этапа скрининга (подписания Формы информированного согласия) и в течение минимум 8 недель после прекращения применения исследуемого препарата; а также наличие отрицательного результата теста на беременность (сывороточный тест на хорионический гонадотропин) ИЛИ Согласие ведущих половую жизнь мужчин-участников клинического исследования использовать высокоэффективные средства контрацепции на протяжении всего исследования, начиная с момента начала этапа скрининга и в течение минимум 8 недель после прекращения применения исследуемого препарата.

### **2.3.5. Критерии не включения**

1. Гиперчувствительность к исследуемому препарату (РН-104), и/или его компонентам/вспомогательным веществам и/или препаратам того же химического класса.
2. Наличие в анамнезе тяжелых аллергических или анафилактических реакций на человеческие, гуманизированные или мышьиные моноклональные антитела.
3. Диагноз перикардита установленной этиологии (туберкулезной, неопластической, бактериальной или ревматологической природы)
4. Наличие прочих ранее установленных аутовоспалительных заболеваний.
5. Предшествующее применение препаратов: – рилонацепта - менее чем за 6 недель до исходной оценки (Дня 0 периода подготовительной терапии), – канакинумаба - менее чем за 12 недель до исходной оценки (Дня 0 периода подготовительной терапии), – анакинры - менее чем за 5 дней до исходной оценки (Дня 0 периода подготовительной терапии), – препаратов класса ингибиторов ФНО, ингибиторов ИЛ-6, ингибиторов янус-киназ - менее чем за 12 недель до исходной оценки (Дня 0 периода подготовительной терапии), иммуносупрессоров (азатиоприна, циклосоприна, микофенолата, мофетила, такролимуса, сиролимуса, меркаптопурина) - менее чем за 24 недель до исходной оценки (Дня 0 периода подготовительной терапии), метотрексата - менее чем за 2 недели до исходной оценки (Дня 0 периода подготовительной терапии), – любых других биологических препаратов менее чем за 5 периодов полувыведения до начала терапии (Дня 0 периода подготовительной терапии).
6. Применение живой (аттенуированной) вакцины менее чем за 3 месяца до Дня 0 периода подготовительной терапии и/или необходимость использовать такую вакцину в течение 3 месяцев после окончания применения исследуемого продукта. К живым аттенуированным вакцинам относятся вакцины против вирусов: кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы, ротавируса, гриппа (в виде назального спрея), желтой лихорадки, полиомиелита (пероральная полио-вакцина);

вакцины против туберкулеза (БЦЖ), брюшного (пероральная брюшнотифозная вакцина) и сыпного тифа (эпидемическая тифозная вакцина). Иммунокомпетентные члены семьи пациента должны отказаться от применения пероральной полио-вакцины на время участия пациента в исследовании.

7. Наличие у пациента состояний или признаков, которые по заключению исследователя, свидетельствуют о нарушении (ослаблении) иммунного ответа у пациента и/или значительно повышают риск применения иммуномодулирующей терапии, включая, но, не ограничиваясь следующими: о наличие активной бактериальной, грибковой, вирусной или протозойной инфекции на момент начала периода скрининга; о наличие оппортунистических инфекций и/или саркомы Капоши на момент начала периода скрининга; о наличие хронической бактериальной, грибковой или вирусной инфекции, требующей применения системной терапии, на момент начала периода скрининга; наличие ВИЧ, вируса гепатита В или С (пациенты с пролеченным гепатитом С и отрицательными анализами ПЦР исследования через 3 и 6 месяцев расцениваются как излеченные от гепатита С и могут быть включенными в данное исследование); о наличие диссеминированного опоясывающего герпеса, герпетического энцефалита, менингита и других не склонных к самоограничению инфекций, вызываемых вирусом герпеса, в течение 6 месяцев до начала периода скрининга;

8. Активный туберкулез в анамнезе или наличие факторов риска или признаков, указывающих на наличие активной или латентной инфекции *M. Tuberculosis*, включая, но не ограничиваясь следующими: о проживание в специфических условиях, повышающих риск контакта с больными туберкулезом, таких как места лишения свободы, скопления лиц без особого места жительства и пр. в течение последнего года до момента начала периода скрининга; о опыт работы в медицинском учреждении в условиях незащищенного контакта с пациентами с высоким риском туберкулеза или больными туберкулезом в течение последнего года до момента начала периода скрининга; о тесный контакт, т. е. нахождение в одном помещении (дома или в другой замкнутой среде) в течение длительного периода времени (несколько дней или недель, а не минут или часов) с человеком,

страдающим активным легочным туберкулезом в течение последнего года до момента начала периода скрининга; о результаты обследований, указывающие на наличие активной или латентной инфекции *M. Tuberculosis*: положительный результат при проведении теста QuantiFERON-TB/T-SPOT.TB во время периода скрининга; данные рентгенографии грудной клетки в двух проекциях, подтверждающие наличие туберкулеза легких во время периода скрининга.

9. Наличие любых других значимых сопутствующих заболеваний (со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, нарушения свертываемости крови, щитовидной железы других аутоиммунных заболеваний и пр.) или состояний, которые могут, по обоснованному мнению врача-исследователя, негативно повлиять на участие и благополучие пациента в исследовании и/или исказить оценку результатов исследования.

10. Трансплантация органов в анамнезе, либо необходимость трансплантации на момент начала периода скрининга, либо планируемая трансплантация во время исследования.

11. Наличие любых злокачественных новообразований во время периода скрининга или в течение 5 лет до его начала, за исключением нематастатического базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи после полной резекции или карциномы *in situ* любого типа после полной резекции.

12. Наличие психических расстройств, которые, по обоснованному мнению врача-исследователя, могут повлиять на участие пациента в исследовании и на его способность выполнять процедуры протокола.

13. Беременность или грудное вскармливание.

14. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в анамнезе, согласно оценке врача-исследователя

15. Тяжёлая почечная недостаточность: клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта  $<30$  мл/мин на скрининге

16. Наличие любого из нижеперечисленных отклонений лабораторных показателей на скрининге: – абсолютное число нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9$  /л, – число



лейкоцитов  $< 3,5 \times 10^9$  /л, – число тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$  /л, – уровень гемоглобина  $\leq 80$  г/л, – гликированный гемоглобин (HbA1c)  $\geq 8\%$  (необходимо оценивать только у пациентов с сахарным диабетом), – АЛТ и/или АСТ  $\geq 3,0$  x ВГН, – общий билирубин  $> 1,5$  x ВГН (за исключением случаев подтвержденного синдрома Жильбера).

17. Параллельное участие в других клинических исследованиях на момент начала скрининга или применение любых незарегистрированных (исследуемых) лекарственных препаратов менее чем за 4 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до исходной оценки (Дня 0 периода подготовительной терапии).

18. Предшествующее участие в данном клиническом исследовании при условии получения хотя бы одной дозы исследуемого препарата.

### ***2.3.6. Статистический анализ в клиническом исследовании***

Размер выборки 20 пациентов был оценен как достаточный для получения мощности исследования 90%, принимая во внимание ошибку I рода на уровне 0,05 и предполагая эффект плацебо на уровне 20% и RPH-104 на уровне 80%. При выявлении ненормального характера распределения результаты описывались в виде медианы и 25-й; 75-й перцентилей. В случае нормального характера распределения результаты описывались в виде средних значений со стандартным отклонением. Безрецидивная выживаемость оценивалась при помощи метода Каплана Мейера. Для сравнения времени до рецидива в течение 24 недель после рандомизации был использован лог-ранговый тест. Для оценки частоты рецидивов в рандомизированном периоде использовался точный критерий Фишера. Различия между группами были рассчитаны с использованием U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных. Значимость изменения по сравнению с исходным уровнем была проверена с использованием парного критерия знакового ранга Уилкоксона. Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ .

#### **Этап 4. Материалы и методы ретроспективного исследования по оценке приема колхицина у пациентов с системной формой болезни Стилла взрослых**

Проведено ретроспективное исследование по выявлению приема колхицина и его эффектов на перикардит и системные проявления заболевания у пациентов, страдающих рецидивирующим перикардитом как ведущим симптомом БСВ. За период с 1 января 2015 г. по 1 января 2021 г среди госпитализированных пациентов с клиникой рецидивирующего перикардита в ФГБУ «НМИЦ им. Алмазова». Среди них выявлено 20 пациентов старше 18 лет с БСВ, где ведущим симптомом был рецидивирующий перикардит. В качестве препарата для купирования и контроля перикардита все пациенты получали колхицин либо в монотерапии либо в сочетании с НПВП.

Активность заболевания оценивалась с применением системного счета, предложенного *Pouchot J.* с соавторами [175], валидированного *Ruschitti P.* с соавторами [178]. В системный счет входит 12 показателей: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перикардит, гепатомегалия или нарушение функции печени, спленомегалия, лимфаденопатия, лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9/\text{л}$ , боли в горле, миалгии, абдоминальные боли, каждый из которых весит 1 бал. Бал складывался путем подсчета имеющихся признаков у пациента на момент осмотра. Согласно классификации *Cush J.* с соавторами, все пациенты имели полициклическое течение заболевания, системную форму [6]. До терапии колхицином в сочетании с НПВП пациенты получали следующую терапию:

1. монотерапия средними дозами ГКС: 10-20 мг преднизолона
2. НПВП
3. НПВП в сочетании со средними дозами ГКС
4. комбинированная терапия ГКС в сочетании с метотрексатом

Поскольку критерии ремиссии при БСВ не регламентированы рекомендациями, ремиссия считалась подтвержденной при соблюдении следующих критериев: стойкая апирексия, отсутствие сыпи, отсутствие суставного

синдрома и боли в горле, перикардиальный выпот менее 7 мм по данным трансторакальной эхокардиографии, отсутствие боли в грудной клетке, концентрация СРБ менее 5 мг/л, концентрация АСТ, АЛТ ферритина и уровня лейкоцитов в пределах референтных значений. Частичный ответ трактовался при соблюдении следующих условий: отсутствие или незначительное повышение температуры тела (не выше 37.6 С, измеренной в аксиальной области), перикардиальный выпот менее 7 мм по данным трансторакальной эхокардиографии, отсутствие болей в грудной клетке, снижение концентрации СРБ более чем на 50% от исходного уровня, нормализация количества лейкоцитов, уменьшение клинических проявлений на 50%.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ результатов проведен с использованием лицензионных прикладных статистических программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), Prisma GraphPad 6.0 (GraphPad Software, США). При выявлении ненормального характера распределения результаты описывались в виде медианы и 25-й; 75-й перцентилей. Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ между исследуемыми признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической значимости определения концентрации провоспалительных белков проводился ROC-анализ.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Структура идиопатического рецидивирующего перикардита в многопрофильном стационаре: результаты ретроспективного одноцентрового исследования

В ходе ретроспективного исследования было выявлено выявлено 4981 новых случаев поражения перикарда различной этиологии. На ПКТС пришлась большая часть поражений перикарда - 4360 всех случаев. В данную группу вошли как ранний, так и поздний ПКТС. 621 случай составили поражения перикарда вследствие других причин, подразделенные на 11 подклассов: гемоперикард, гидроперикард, ранний лучевой перикардит, констриктивный перикардит, доброкачественные образования перикарда, злокачественные образования перикарда и метастазы в него, ИРП, перикардит на фоне известного ревматологического заболевания, в том числе БСВ, хронический перикардит, специфический перикардит и лекарственно-индуцированное поражение перикарда. В дальнейшем анализ проводился без случаев ПКТС. Структура различных по этиологии перикардитов представлена в таблице 5.

**Таблица 5** – Структура поражения перикарда у пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2015 г по 1 января 2020г в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗРФ

<b>Общее число пациентов, n</b>	<b>n= 4981</b>
ПКТС (ранний, поздний, рецидивирующий), n	n=4360
Поражение перикарда различного генеза, n (%)	621(100%)
Гемоперикард, n (%)	113 (18,2%)
Гидроперикард, n (%)	224 (36%)
Ранний лучевой перикардит, n (%)	5 (0,8%)
Констриктивный перикардит, n (%)	14 (2,3%)

Метастатическое поражение перикарда и первичное злокачественное новообразование перикарда, n (%)	63 (10 %)
Доброкачественное образование перикарда, n (%)	30(4,8%)
Идиопатический рецидивирующий перикардит, n (%)	34 (5,4%)
Перикардит на фоне ревматического заболевания, n (%)	112 (18%)
Лекарственно-индуцированные поражения перикарда, n (%)	5 (0,8%)
Хронический перикардит, n (%)	14 (2,3%)
Туберкулезный перикардит, n (%)	7 (1,1%)

**Примечание:** ПКТС - постперикардиотомный синдром

### ***3.1.1. Характеристика выявленных пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом***

Выявлено 34 пациента с ИРП; 112 пациентов с ревматическими заболеваниями (что составило 1/5 всех пациентов с перикардитом), среди них 20 пациентов с БСВ. Пациенты с ИРП были распределены по полу в соотношении 1:2 (12 мужчин, 22 женщины). Медиана возраста составила 48 лет [38;58]. Медиана количества обострений ИРП до госпитализации составила 3[3;4].

Во время обострения ИРП у всех пациентов анамнестически отмечено наличие таких клинико-лабораторных симптомов, как повышение температуры тела, повышение острофазовых показателей, нейтрофильный лейкоцитоз. У 60% пациентов была зафиксирована ферментемия (повышение концентрации АСТ и АЛТ). В 95% случаев у пациентов помимо перикардита был документирован плеврит.

Угроза тампонады перикарда с последующим экстренным дренированием полости перикарда в анамнезе была у 18 пациентов (53%). В связи с отсутствием шкалы активности ИРП, был использован системный счет, предложенный *Pouchot J.* с соавторами [175], при этом заболевание считается активным при наличии 4 баллов. Медиана системного счета составила 5 баллов [3;6]. Риск неблагоприятного исхода перикардита оценивалась по шкале the Torino pericarditis score [4], представленной в таблице 6. Риск неблагоприятного исхода перикардита

оценивался как низкий ( $\leq 20$  баллов), промежуточный (20-40 баллов) и высокий (более 40 баллов). У 5 пациентов детектирован низкий риск, у 17 пациентов – промежуточный, у 12 пациентов – высокий риск. Констриктивный перикардит как исход ИРП развился у 2 пациентов высокого риска.

**Таблица 6** – Риск неблагоприятного исхода перикардита (the Torino pericarditis score)

Женский пол	18 баллов
Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$	20 баллов
Эхокардиографические признаки констрикции	16 баллов
Использование глюкокортикостероидов	21 балл
Неприменение колхицина	22 балла

Из 34 пациентов 3 пациента не принимали колхицин (одна пациентка в связи с развитием нежелательного явления в виде диареи на дозе 0,5 мг в сутки с невозможностью достижения терапевтической дозы препарата, двое – по парамедицинским причинам). Среди получавших колхицин пациентов 58% (18 из 31) достигли ремиссии на терапии (в сочетании или без приема НПВП).

Пациенты, не ответившие на терапию колхицином, в качестве следующей линии терапии получили: ГКС (в сочетании с продолжающейся терапией колхицином) 1 пациент, анакинру 2 пациента, 13 пациентов приняли участие в клиническом исследовании RPH-104 (гофликицепт).

14 пациентов находятся в ремиссии на медикаментозной терапии. У 2 пациентов с развившимся констриктивным перикардитом были определены показания к оперативному вмешательству. У первого пациента в объеме тотальной перикардэктомии, пациент прооперирован, в настоящее время находится в ремиссии, второй пациент по сопутствующей кардиологической патологии в листе ожидания на трансплантацию сердца.

### ***3.1.2. Расчетные показатели распространенности идиопатического рецидивирующего перикардита.***

В ходе проведенного ретроспективного исследования выявлено, что 5,4% от всех поражений перикарда приходится на ИРП. Если экстраполировать полученные данные на общую популяцию взрослого населения (2016 год) число госпитализаций в России составило 29 351 395, а численность населения 146 544 710 человек. Тогда количество пациентов с поражением перикарда расчетным методом составит 29 351. Используя данные, полученные при анализе госпитализаций всех случаев поражения перикарда, количество пациентов с ИРП (5,4%) в России должно быть около 1585 человек. Таким образом, расчетная распространенность ИРП в Российской Федерации может составлять 1,1 случай на 100000 населения.

## **3.2 Клинико-лабораторные особенности пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых в период обострения заболевания: результаты проспективного исследования**

### ***3.2.2. Стандартные показатели и воспалительные биомаркеры***

В проспективное исследование включены 15 с БСВ, 15 с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. Медиана возраста составила у пациентов в группе БСВ 28 лет [25;42], ИРП – 55 лет [44;66]. Клинико-лабораторная характеристика групп, медианы анализируемых показателей представлены в сводной таблице №7.

**Таблица 7** – Клинические и лабораторные характеристики пациентов с болезнью Стилла взрослых и идиопатическим рецидивирующим перикардитом

Показатель (нормы)	БСВ, n (%)	ИРП, n (%)	p
Количество пациентов	15 (100%)	15 (100%)	-
Женский пол	12 (80%)	11 (73%)	-
Возраст, лет	28 [25;42]	55 [44;66]	-
Лихорадка	15 (100%)	15 (100%)	1
Перикардит	6 (40%)	15 (100%)	<0,001
Плеврит	5 (33,3%)	14 (93,3%)	0,001
Артрит	13 (86,6%)	3 (20%)	<0,001
Артралгия	13 (86,6%)	9 (60%)	0,099
Сыпь	12 (80%)	1 (6,6%)	<0,001
Лимфоаденопатия	11 (73,3%)	4 (26,6%)	0,011
Спленомегалия	8 (53,3%)	0 (0%)	0,001
Гепатомегалия	5 (33,3%)	5 (33,3%)	1
Боль в горле	11 (73,3%)	4 (26,6%)	0,011
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л, (4,0 – 9,0)	13,5 [8,4;17,4]	9,7 [8,2;12,8]	0,158
Нейтрофилы, *10 <sup>9</sup> /л, (2,00 – 5,80)	8,8 [4,8;13,4]	6,1[5,0;9,0]	0,217
АСТ, ЕД/л, (5,0 – 34,0)	24[14;52,5]	26,0[20,5;45,5]	0,650
АЛТ, ЕД/л, (0,0 – 33,0)	61,3[12;82]	41,0[29,5;50,0]	0,801
СРБ, мг/л, (0,0 – 5,0)	90 [25;160]	104,0 [57,0;170,0]	0,836
Ферритин, нг/мл, (13,0 – 150,0)	1416,5 [591;2000]	408 [239;643]	0,008
СОЭ, мм/час, (2 – 25)	47 [22;65]	55 [32;65]	0,684
Фибриноген, г/л, (1,9 – 4,3)	4,5 [2,8;6,1]	4,6 [4,0;6,1]	0,442
ГФ, %	12,0 [0,1;29,1]	33,9[29;38]	0,067
S100A8/A9, мкг/мл, (1,14-2,9)	18,7[9,7;27,9]	5 [3,6;11,6]	0,05
ИЛ-6, пг/мл, (0,0 – 10,0)	33,9 [10,7;56,7]	24,9 [9,9;43,3]	0,4
ИЛ-18, пг/мл, (104,0 – 270,0)	26812 [5907;47772]	225[123;313]	<0,001
ИЛ-1, пг/мл, (0,0 – 11,0)	0,01 [0,01;0,77]	0,39[0,01;1,03]	0,362
ПКТ, нг/мл, (0,0 – 0,05)	0,08 [0,03;0,22]	0,06 [0,05;0,09]	0,541

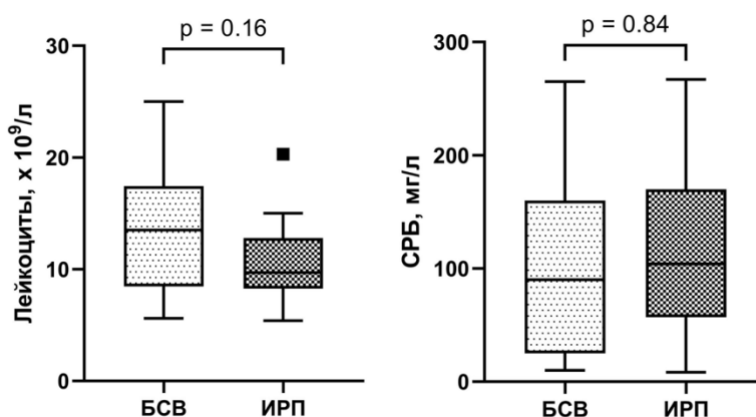
**Примечание:** АСТ – аспаргатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – с-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроитов, ГФ – гликозилированный ферритин, ( $\geq 78,3\%$  - норма,  $30,5-78,2\%$  - умеренное снижение,  $\leq 30,4\%$  - выраженное снижение),



ИЛ-1 -интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-18 – интерлейкин-18, ПКТ – прокальцитонин, S100A8/A9 – сывороточный кальпротектин.

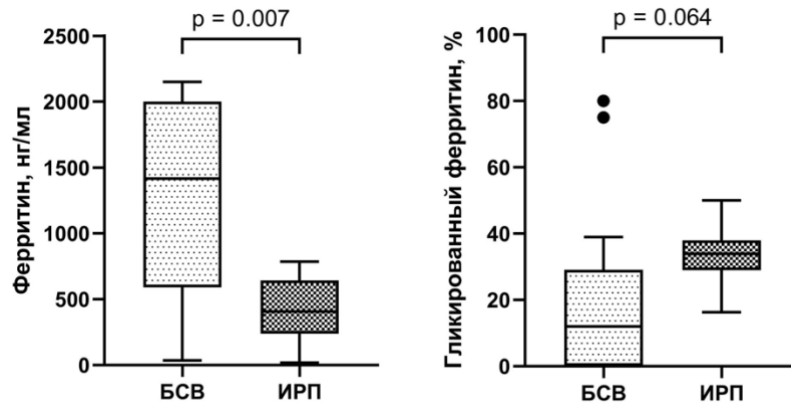
Отличия выявлены по следующим показателям – медиана возраста, концентрация ферритина и процент гликозилированного ферритина и концентрация интерлейкина-18.

Нейтрофильный лейкоцитоз более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$  выявлен у 10 пациентов с БСВ и у 9 пациентов с ИРП. Медианы концентрации острофазовых маркеров (Рис.4), АСТ, АЛТ повышены у всех пациентов и статистически не отличалась в исследуемых группах.



**Рисунок 4** – Концентрация С-реактивного белка и количество лейкоцитов у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

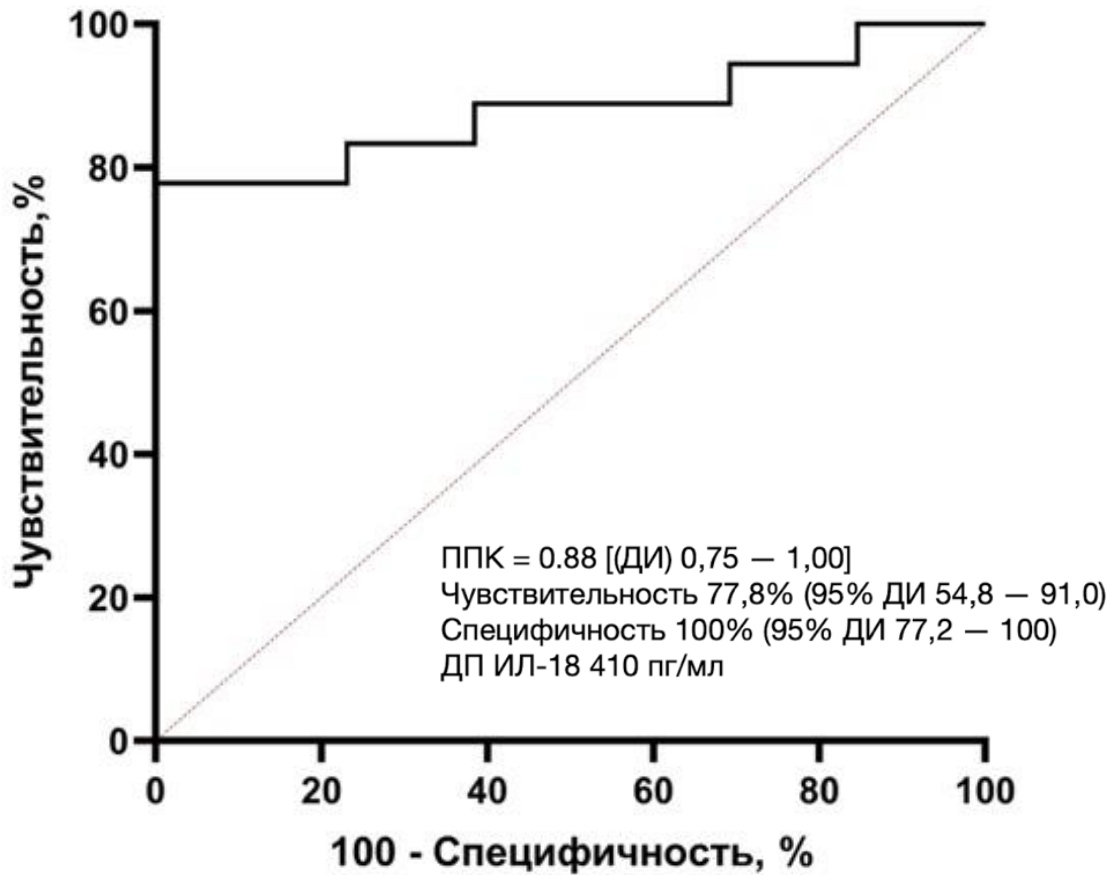
Концентрация ферритина повышена в обеих группах. В группе БСВ взрослых повышение концентрации ферритина статистически более значима (1416 пг/мл против 408 пг/мл  $p=0.008$ ), в равной степени, как и снижение его гликозилированной фракции (12% против 33,9%  $p=0,067$ ) (Рис. 5).



**Рисунок 5** – Сравнение концентрации ферритина и процента гликозилированного ферритина в сыворотке крови у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

**Примечание:** БСВ – болезнь Стилла взрослых, ИРП – идиопатической рецидивирующей перикардит.

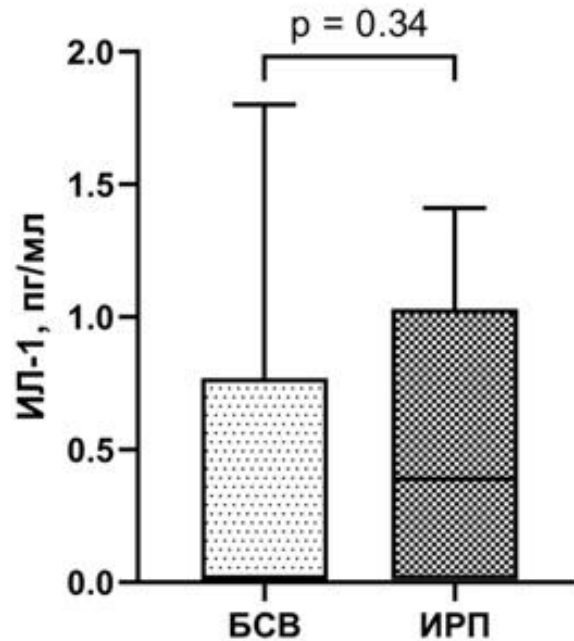
Концентрации сывороточного кальпротектина, ИЛ-6, ИЛ-18 повышены в обеих группах, наряду с другими воспалительными маркерами, что отражало активность воспалительного процесса. При этом концентрация ИЛ-18 статистически значимо выше в группе БСВ (26812 пг/мл vs 225 пг/мл  $p < 0,001$ ). Для оценки диагностической значимости определения концентрации провоспалительных белков для БСВ и ИРП проводился ROC-анализ (Рис. 6). Наибольшая площадь под кривой (ППК) наблюдалась для определения концентрации ИЛ-18 – 0,88 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,75 — 1,00], что при заданном диагностическом пороге 410 пг/мл соответствовало чувствительности 77,8% (95% ДИ 54,8 — 91,0) и специфичности 100% (95% ДИ 77,2 — 100).



**Рисунок 6** – ROC-анализ для определения диагностического порога интерлейкина-18 у пациентов с болезнью Стилла взрослых

**Примечание:** ППК – площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал, ДП – диагностический порог, ИЛ-18 – интерлейкин-18.

Концентрация интерлейкина-1бета в сыворотке крови не превышала референсных значений и не отличалась в исследуемых группах (Рис. 7)



**Рисунок 7** – Сравнение концентрации интерлейкина-1бета в сыворотке крови у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

**Примечание:** БСВ – болезнь Стилла взрослых, ИРП – идиопатической рецидивирующей перикардит, ИЛ-1 – интерлейкин-1.

В когорте БСВ медиана уровня прокальцитонина составила 0,08 [0,03; 0,1] нг/мл, ИРП 0,06 [0,05; 0,09]. Статистических различий между группами не выявлено ( $p=0,541$ ). Прокальцитонин в 60% случаев у пациентов с обострением БСВ/ИРП оказался выше референтных значений лаборатории.

### ***3.2.3. Результаты генетического исследования генов MEFV, TNFRSF1A, MVK у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых***

Генетическое исследование (*MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*) выполнено 25 пациентам с ИРП и 30 пациентам с БСВ.

Диагноз семейной средиземноморской лихорадки и периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа

согласно критериям Eurofever/PRINTO 2019 г [96] подтверждается при наличии характерных клинических симптомов (Таблица 8) и выявления определенных нуклеотидных замен гена *MEFV/TNFRSF1A*. При этом, в зависимости от выявленного генотипа критерии подразделяются на 2 группы:

1. При выявлении подтверждающего генотипа, который классифицируется как наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной замены в гомозиготном состоянии или компаунд-гетерозиготном состоянии для семейной средиземноморской лихорадки и в гетерозиготном состоянии для периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа необходим всего лишь 1 клинический симптом.
2. При выявлении «неподтверждающего» генотипа, который характеризуется наличием следующих нуклеотидных замен для семейной средиземноморской лихорадки: компаунд гетерозиготная замена 1 патогенного варианта и 1 варианта неизвестной значимости либо биаллельная замена неизвестной значимости либо же наличие 1 гетерозиготного патогенного варианта гена; для периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа: наличие нуклеотидной замены неизвестной значимости. В этом случае для верификации диагноза семейной средиземноморской лихорадки и периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа необходимо как минимум 2 клинических симптома.

**Таблица 8** – Признаки и симптомы, входящие в классификационные критерии Eurofever/PRINTO 2019г для постановки диагноза семейной средиземноморской лихорадки и периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа

ССЛ	TRAPS
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Продолжительность эпизодов 1–3 дня.</li> <li>▶ Артрит</li> <li>▶ Боль в груди</li> <li>▶ Боль в животе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Продолжительность эпизодов <math>\geq 7</math> дней</li> <li>▶ Миалгия</li> <li>▶ Мигрирующая сыпь</li> <li>▶ Перiorбитальный отек</li> <li>▶ Семейный анамнез</li> </ul>

**Примечание:** ССЛ - семейная средиземноморская лихорадка, TRAPS - периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли - альфа

### 3.2.3.1. Пациенты с идиопатическим рецидивирующим перикардитом

В группе ИРП выявлено 5/25 пациентов (20%), нуклеотидные замены у которых были локализованы в гене *MEFV*. Классификационным критериям семейной средиземноморской лихорадки отвечали 4 из 5 пациентов, у которых выявлены изменения в гене *MEFV*.

Все пациенты женского пола. У 3 пациентов нуклеотидные замены локализованы в экзоне 10, у 1 пациента обе нуклеотидные замены в гетерозиготном состоянии, локализованные в экзоне 3 и 1 пациент с нуклеотидной заменой в экзоне 2. Задержка в постановке диагноза у пациентки с дебютом лихорадки в детстве составила 47 лет, у остальных 4 пациентов диагноз был поставлен в первый год заболевания. Поздний дебют (после 40 лет) отмечен у двоих пациенток. (Таблица 9). Клиническая картина заболевания у пациентов с выявленной нуклеотидной заменой гена *MEFV* не отличалась от пациентов без нее.

**Таблица 9** – Характеристика пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и выявленной нуклеотидной заменой гена *MEFV*

Год рождения	Критерии ССЛ	Возраст дебюта заболевания	Полисерозит	Системные проявления	Локус и экзон	dbSNP	Классификация	Название нуклеотидной замены	Ответ на колхицин
1982	да	24	да	Лихорадка Лейкоцитоз нейтрофильный	16:3249468 Экзон 3	rs11466023	гетерозиготный вариант	P369S ВНЗ валидирован	да
					16:3249468 Экзон 3	rs11466024	гетерозиготный вариант	R408Q ВНЗ	
1972	да	4	да	Лихорадка 3 дня Лейкоцитоз нейтрофильный Эритематозные высыпания	16: 3243407 Экзон 10	rs61752717	гомозиготный вариант	M694V ПНЗ валидирован	нет
1989	да	27	нет	Олигоартриты	16:3243403 Экзон 10	rs104895094	гетерозиготный вариант	K695R Вероятно ПНЗ валидирован	да
1970	да	50	да	Лихорадка Лейкоцитоз нейтрофильный Повышение аминотрансфераз олигоартрит	16:3243403 Экзон 10	rs104895094	гетерозиготный вариант	K695R Вероятно ПНЗ, валидирован	да
1974	нет	47	да	Лихорадка Лейкоцитоз нейтрофильный	16:3254626 Экзон 2	rs3743930	гетерозиготный вариант	E148Q ВНЗ, валидирован	да

**Примечание:** ВНЗ – вариант неизвестной значимости, ПНЗ – патогенная нуклеотидная замена, *MEFV* - ген, ответственный за развитие ССЛ (семейной средиземноморской лихорадки).

### 3.2.3.2. Пациенты с болезнью Стилла взрослых

В группе БСВ из 30 обследованных пациентов у 6 выявлены нуклеотидные замены (20%): в гене *MEFV* (5/30) и в *TNFRSF1A* (1/30). Классификационным критериям семейной средиземноморской лихорадки отвечали 2 из 5 пациентов, у которых выявлены изменения в гене *MEFV*, 1 пациентка ответила классификационным критериям периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа.

Все пациенты женского пола. Пациенты имеют разные нуклеотидные замены, у 3 – замены в экзоне 10, 1 пациента две нуклеотидные замены в гетерозиготном состоянии, локализованные в экзоне 3, у 1 пациента – гетерозиготная нуклеотидная замена в экзоне 2. Пациентка с нуклеотидной заменой в гене *TNFRSF1A* имеет вариант неизвестной значимости в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 (Таблица 10).



**Таблица 10** – Характеристика пациентов с болезнью Стилла взрослых и выявленной нуклеотидной заменой в генах *MEFV* и *TNFRSF1A*

Год рождения	Критерии ССЛ	Возраст дебюта заболевания	серозит	Системные проявления	ген	Локус и экзон	dbSNP	классификация	Название нуклеотидной замены	Ответ на колхицин
1982	нет	36	да	Лихорадка сыпь олигоартриты, синдром активации макрофагов, гиперферретинемия, лимфоаденопатия нейтрофильный лейкоцитоз	<i>MEFV</i>	16: 3254463 Экзон 2	rs224222	гетерозиготный вариант	R202Q Доброкачественная НЗ, валидирована	да
1981	да	39	да	Лихорадка Сыпь Полиартриты Лейкоцитоз Повышение аминотрансфераз нейросенсорная тугоухость	<i>MEFV</i>	16:329340 3 Экзон 10	rs104895094	гетерозиготный вариант	K695R Вероятно ПНЗ, валидирован	нет
1992	нет	27	нет	Лихорадка 3 дня Олигоартриты Лимфоаденопатия	<i>MEFV</i>	16:329328 6 Экзон 10	rs1329586414	гетерозиготный вариант	V734G ВНЗ	да
1960	нет	35	да	Лихорадка Сыпь Полиартриты Лейкоцитоз Повышение аминотрансфераз	<i>MEFV</i>	16:325462 6 Экзон 2	rs3743930	гетерозиготный вариант	E148Q ВНЗ, валидирован	да

1998	да	18	да	Лихорадка Сыпь Полиартриты Боли в животе Гепатомегалия Лейкоцитоз гиперферритинемия	MEFV	16: 3243407 Экзон 10	rs61752717	гомозиготный вариант	M694V ПНЗ, валидирован	нет
1998	да	22	да	Лихорадка Сыпь Артриты Миалгии боль в горле, лимфаденопатия, нейтрофильный лейкоцитоз повышение аминотрансфераз холестаза гиперферритинемия	TNFRSF1A	12:633347 7 Экзон 4	rs4149584	гетерозиготный вариант	R92Q ВНЗ, валидирован	да

**Примечание:** ВНЗ – вариант неизвестной значимости, ПНЗ – патогенная нуклеотидная замена, *MEFV* – ген, ответственный за развитие семейной средиземноморской лихорадки, *TNFRSF1A* – ген, ответственный за развитие периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа.

### **3.3. Оценка эффективности и безопасности терапии RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: результаты клинического исследования**

#### ***3.3.1. Характеристика группы***

22 пациента были включены в исследование. Женщин –17, мужчин – 5. Медиана возраста участников исследования соответствовала 48,5 [37,0; 58,0] лет. Все участники исследования были европеоидной расы. Медиана роста включенных в исследование пациентов составила 171,0 [164,0; 175,0] см при массе тела 77,7 [67,4; 83,1] кг и ИМТ 26,07 [24,2; 28,5] кг/м<sup>2</sup>. Остальные характеристики представлены в таблице 11.

Диапазон времени с момента начала симптомов заболевания до верификации основного диагноза «ИРП» в представленной группе был равен 1,4 - 5,9 лет.

9 пациентов из 22 вошли в исследование во время обострения ИРП. Из 22 пациентов 20 пациентов завершили подготовительный период и перешли в рандомизационный период. Два пациента досрочно выведены из исследования: один пациент из-за отсутствия ответа на 14-й день, другой – по причине отзыва информированного согласия.

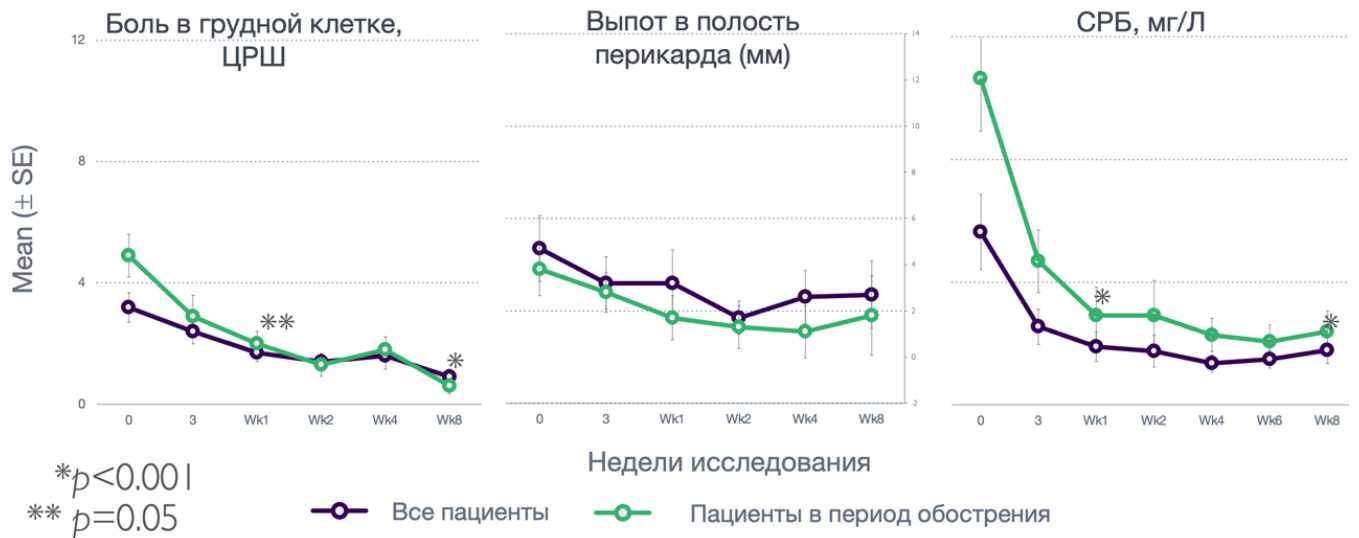
**Таблица 11** – Характеристика группы пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом, принимавших участие в клиническом исследовании

Характеристики	Подготовительный период	Рандомизационный период	
	Все N=22	RPH-104 N=10	Плацебо N=10
Пол, n			
мужчины	5	2	2
женщины	17	8	8
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), медиана	26,07 [24,2; 28,5]		
Длительность перикардита, лет, медиана	0,6 [0,1; 2,0]	0,6 [0,2; 1,7]	0,6 [0,1; 2,2]
СРБ (мг/л), медиана	2,95 [1,30 – 9,70]	0,65 [0,50 – 0,90]	1,20 [0,90 – 3,50]
Терапия до исследования			
НПВП и /или колхицин	20		
ГКС	2		

**Примечания:** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, СРБ – С-реактивный белок, ГКС – глюкокортикостероиды.

### 3.3.2. Подготовительный период

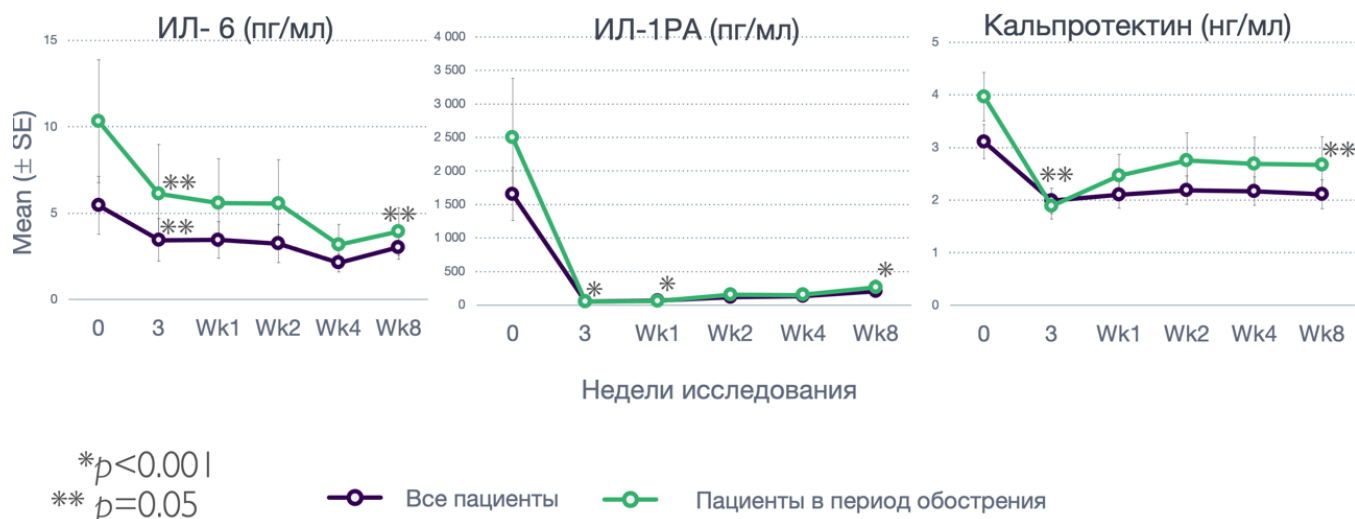
Ответ на лечение был достигнут у 21 из 22 включенных пациентов к 14 дню исследования: у 8 из 9 включенных пациентов с рецидивом, у всех пациентов без рецидива. Новых рецидивов на фоне терапии RPH-104 не было. Всем пациентам, получавшим ГКС (n=2), в течение 12 недель была полностью отменена терапия ГКС, и они также перешли на монотерапию исследуемым препаратом. Отмечено быстрое снижение уровня СРБ, сопровождающееся уменьшением болей в грудной клетке и перикардального выпота по сравнению с исходным уровнем в течение открытого (подготовительного) периода терапии (12/24 недели) у всех включенных в исследование пациентов (n=22). Динамика показателей СРБ, выпота в полость перикарда и болевого синдрома в грудной клетке (ЦРШ) представлены на рисунке 8. Более выраженное снижение СРБ и болевого синдрома был детектирован у пациентов с рецидивом при включении в исследование по сравнению с исходным уровнем (n = 9). Наибольшие показатели болевого синдрома за грудиной 4 [4;7] (ЦРШ) наряду с повышенной концентрацией СРБ 9,70 [7,70;11,20] мг/л, как и предполагалось, были отмечены в группе пациентов, вошедших в исследование с рецидивом ИРП. Отмечено статистически значимое снижение уровня боли к 3-м суткам по сравнению с исходным уровнем (p=0,03), и уровень продолжал прогрессивно снижаться, достигая 0,9 балла (p=0,009) к концу подготовительного периода (12/24 неделя). Концентрация СРБ снизилась на 3-и сутки и медиана показателя составила 3,70 [2,8;5,2] мг/л (p=0,001). К 14 дню полная нормализация СРБ достигнута была у 21 пациента из 22. Статистически значимое снижение концентрации СРБ на фоне применения гофликицепта зарегистрировано в течение 8 недель, а к концу подготовительного периода (12/24 неделя) уровень СРБ снизился до 1,1 [0,8;4,8] мг/л, p=0,028 (рис. 8). Размер перикардального выпота стабильно уменьшался в общей популяции в течение всего периода со статистически значимой разницей по сравнению с исходным уровнем к 3-м (p=0,027) и 14-м суткам (p=0,002) и сохранялся на плато с 4-й недели и до конца открытой фазы (12/24 неделя; p=0,020).



**Рисунок 8** – Динамика показателей боли в грудной клетке (цифровая рейтинговая шкала), выпота в полость перикарда и концентрации С-реактивного белка на фоне терапии RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом  
**Примечание:** ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала, СРБ – С-реактивный белок, Wk-недели исследования, Mean (± SE) - среднее значение (± стандартное отклонение).

Снижение концентраций антагониста рецептора ИЛ-1, ИЛ-6, кальпротектина отмечалось в течение подготовительного периода. Драматическое снижение концентрации антагониста рецептора ИЛ-1 к 3 дню исследования по сравнению с исходным уровнем продемонстрировано в общей популяции пациентов ( $p<0,001$ ) и сохранялось на плато в течение всего периода. В группе пациентов, вошедших в исследование во время рецидива, антагонист рецептора ИЛ-1 был выше общей популяции пациентов. До терапии были детектированы умеренно-повышенные показатели ИЛ-6, в группе пациентов с рецидивом средняя концентрация ИЛ-6 была в 2 раза выше общей популяции пациентов. Отмечено стабильное снижение уровня ИЛ-6 за весь период подготовительного периода а ( $p<0,05$ ). Концентрация сывороточного кальпротектина снизилась к 3 дню после введения RPH-104 с 2,86 [1,64; 4,19]

мкг/мл, до 2,18 [1,59; 2,78] мкг/мл и сохранялась на плато в течение всего периода подготовительной терапии как в общей группе, так и в группе пациентов с рецидивом при включении в исследование ( $p < 0,05$ ) (рис. 9).



**Рисунок 9** – Динамика показателей концентраций интерлейкина-6, антагониста рецептора интерлейкина-1 бета и кальпротектина сыворотки на фоне терапии RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом

**Примечание:** ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-1РА – антагонист рецептора интерлейкина-1, Wk- недели исследования, Mean ( $\pm$  SE) - среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение).

### 3.3.3. Рандомизационный период

Было рандомизировано 20 пациентов. Рецидив перикардита возник у 9 из 10 пациентов в группе плацебо, в группе гофликисепта рецидивов не было в течение 24 недель после рандомизации,  $p < 0,001$  (рис. 10).

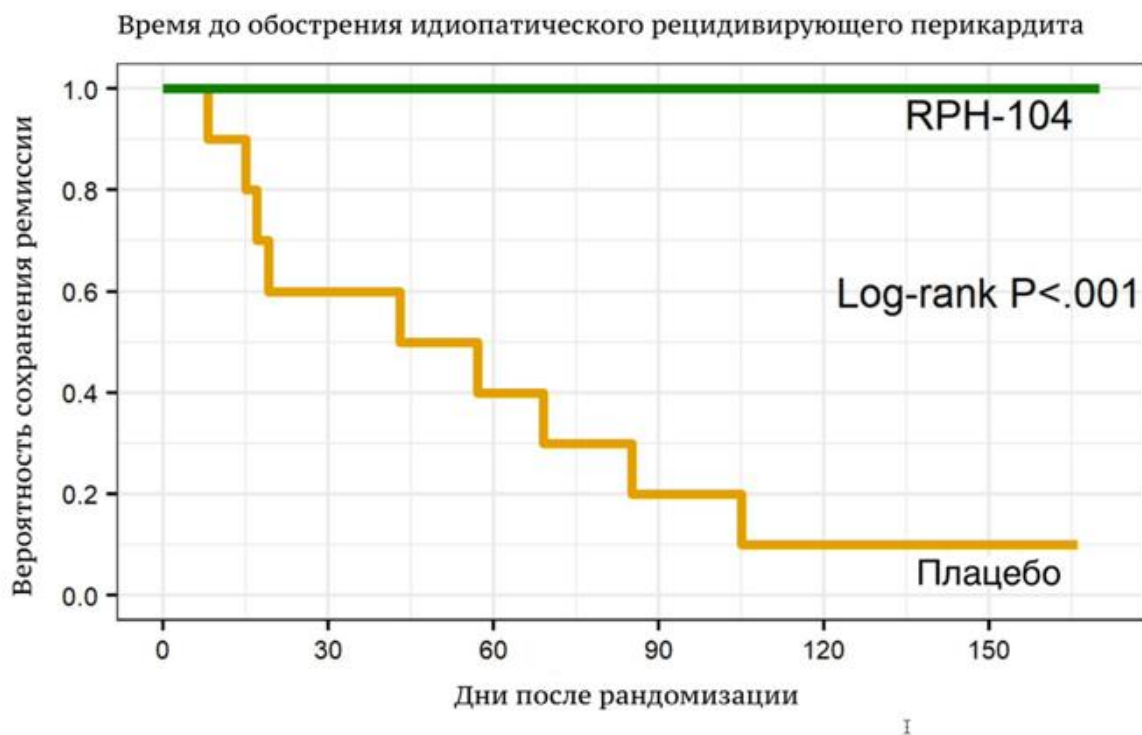
Первичная конечная точка - среднее время до рецидива в группе плацебо составило 49,5 (95% ДИ от 6 до 84) дней, в группе гофликисепта его не удалось определить. После повторного лечения гофликисептом и разрешения рецидивов новых рецидивов также не было детектировано.

В группе гофликисепта по сравнению с группой плацебо была показана статистически значимая разница изменений в концентрации антагониста рецептора ИЛ-1.

Медиана концентрации ИЛ-1РА составила 169,97 [113,43;213,37]

и 152.37 (15.00 – 283.78 в группе гофликисепта исходно и на 56-й день соответственно. Медиана концентрации ИЛ-1РА в группе плацебо составила 145,14 [15,00; 429,14] и 875,60 [423,41; 1231,46] в начале исследования и на 56-й день соответственно. Данные указывают на статистически значимую разницу этого параметра в группе гофликицепта по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,009$ ).

Остальные параметры в группе гофликицепта не продемонстрировали статистически значимой разницы по сравнению с группой плацебо.



**Рисунок 10** – Время до обострения идиопатического рецидивирующего перикардита



### ***3.3.4. Анализ безопасности терапии***

Всего за время исследования было зарегистрировано 122 нежелательных явления у 21 пациента (95,5%). Нежелательные явления произошли у 15 из 22 пациентов (68%) в течение подготовительного периода. На протяжении открытого этапа исследования ни одного серьезного нежелательного явления диагностировано не было. Ни один пациент не был исключен из исследования в связи с развившимися нежелательного явления либо серьезного нежелательного явления. Нежелательные явления, представляющие особый интерес, были выявлены у 11 / 22 пациентов (50%). В структуре нежелательных явлений инфекции имели 4 / 22 пациентов. Аналогичная частота была зарегистрирована в отношении нежелательных явлений, ассоциированных с повышением уровня липидов в крови. Доли нейтропении / тромбоцитопении / лейкопении / панцитопении и реакций в месте инъекции составили по 10% в когорте пациентов, исходно получавших терапию НПВП и / или колхицином. У одного пациента в данной подгруппе было диагностировано увеличение трансаминаз. На этапе подготовительной терапии были зарегистрированы нежелательные явления только легкой и умеренной степеней тяжести, доли которых составили 9 / 22 (40,9%) и 11 / 22 (50,0%) соответственно.

В период рандомизации нежелательные явления наблюдались у 5 из 10 пациентов (50%), 9 из 10 (90%), 8 из 9 пациентов (89%) в группе плацебо, гофликисепта и повторного лечения гофликисептом соответственно. Сообщалось о пяти серьезных нежелательных явлениях у 4 пациентов. Все серьезные нежелательные явления произошли в период рандомизации: пневмония, связанная с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у пациента из группы гофликисепта; рецидив перикардита из группы плацебо, потребовавший госпитализации; COVID-19-ассоциированная пневмония и сепсис у пациента после повторного лечения гофликисептом в группе плацебо, тяжелая двусторонняя

пневмония у одного пациента после повторного лечения гофликицептом в группе плацебо. Во время исследования летальных исходов не было.

### **3.4. Оценка приема колхицина у пациентов с воспалением перикарда в структуре болезни Стилла взрослых: результаты ретроспективного исследования**

Группу составили двадцать пациентов: 7 мужчин и 13 женщин; средний возраст составил 47 лет [21;68]. Основные клинико-лабораторные характеристики больных представлены в таблице 12.

**Таблица 12** – Общая информация о 20 пациентах с системной формой болезни Стилла взрослых, получавших комбинированное лечение колхицином и нестероидными противовоспалительными препаратами

Возраст, пол	Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /Л	АЧН, *10 <sup>9</sup> /Л	СРБ (мг/Л) (норма 0-5)	Ферритин (нг/mL)	ГФ, % (<20%)	АЛТ (Ед/л) (0.00-33)	АСТ (Ед/л) (5.0-32)	Отклонения АНФ, РФ, СЗ,	Сыпь	Лихорадка	Артрит	Артралгия	Полисерозит	Боль в горле	Сплено- мегалия	Лимфоаде- но- патия	Гепато- мегалия	Терапия до назначения колхицина	Достижение ремиссии на терапии НПВП+колх ицин
44, ж	20,3	14,4	267	408	37	57	30	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	НПВП	да
51, м	13,9	10,6	170	643	29	44	26	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	НПВП	да
54, ж	11	8	63	352	43	54	29	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	НПВП, ПГКС	да
56, ж	12	9,7	135	215	50	65	132	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	НПВП	Частичный ответ
68, м	10,3	8	104	786	21	162	79	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	НПВП	нет
65, ж	7,10	6,1	54	15	96	21	20	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	НПВП	Частичный ответ
56, ж	9,2	6,3	172	216	80	81	48	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	НПВП	да
21, м	18	14,9	82	5380	18	67	58	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	НПВП, ПГКС	да
25, ж	14	11	84	654	28	22	32	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	МТ, ГКС	да
28, м	17,4	14	144	НД	НД	75	53	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	МТ, ГКС	нет
38, ж	8,7	6	49	18	98	19	16	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	МТ, ГКС	да
39, м	12,6	10,7	150	500	30	96	32	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	НПВП	да
41, м	13	11	238	НД	НД	78	14	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	НПВП, ГКС	да
59, ж	11,5	7,9	82	26	95	47	39	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	НПВП, ГКС	да
64, ж	13,2 0	10,9	271	300	56	53	46	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	НПВП, ГКС	Частичный ответ
58, ж	12	10	460	791	63	15	14	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	НПВП	нет

39, ж	15,4	10,5	16	НД	NA	47	10	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	ГКС	нет
32, ж	12,2	10,2	194	НД	НД	48	39	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	НПВП	да
32, м	32	25,6	50	450	НД	204	64	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	MT, ГКС	да
37, ж	17,6	12,2	88	1300	13	24	28	-	+	+	+	+	_*	-	-	+	-	НПВП	Частичный ответ

**Примечание:** + наличие признака, - отсутствие признака, \* - у пациентки был детектирован только перикардит, ж – женский пол, м – мужской пол, АЧН – абсолютное число нейтрофилов, НД - нет данных, СРБ – С-реактивный белок, *MEFV* – ген средиземноморской лихорадки, *TNFRSF1A* – ген периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа, АНФ – антинуклеарный фактор, ГФ – гликозилированный ферритин, РФ – ревматоидный фактор, С3, С4 - С3 и С4 компоненты системы комплемента, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС – глюкокортикостероиды, ПГКС – пульс-терапия с применением глюкокортикостероидов, MT – метотрексат.

Дебют заболевания с клинически острого перикардита /полисерозита был детектирован у 13 больных, у 7 пациентов серозиту предшествовали такие симптомы, как артрит/артралгии/миалгии, боль в горле, высыпания. Системные симптомы включали в себя: сыпь (9 пациентов), артралгия (19 пациентов), олигоартрит (10 пациентов), которые носили недеструктивный характер, боль в горле (10 пациентов). Полисерозит был документально подтвержден у 19 пациентов (95%), проявляющийся как перикардальным, так и плевральным выпотом. В нашей когорте средний системный счет составил 6 (5; 9). Выявлено 6 осложнений на фоне высокой активности основного заболевания: двое пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, четыре пациента с тампонадой сердца. У двух пациентов системный счет был равен 7,0 – у одного пациента с тампонадой и у одного с синдромом активации макрофагов. Полициклический паттерн был представлен у всех больных. Пациенты получали различное лечение до фиксированной комбинации НПВП в сочетании с колхицином: 1 пациент получал средние дозы монотерапии ГКС, 9 - различные НПВП, 10 пациентов получали комбинированную терапию, включающую НПВП и средние дозы ГКС (n=6) и метотрексат и средние дозы ГКС (n=4).

Дозы колхицина и НПВП были аналогичными рекомендациям по ведению пациентов с ИРП [3]. В большинстве случаев НПВП назначались в полной дозе (ибупрофен 600-800 мг каждые 8 часов). Все пациенты принимали колхицин по 0,5 мг 2 раза в сутки, за исключением 2 пациентов, которым доза была снижена для предотвращения побочных эффектов (диарея у одного и цитоллиз у другого).

Эффект от данной комбинации был отмечен в течение 2 недель (3 дня - 4 недели). 65% больных достигли ремиссии в течение первого месяца. Терапия колхицином длилась не менее 6 месяцев. Доза НПВП уменьшалась каждый месяц до тех пор, пока не была прекращена. Отмечен стероидсберегающий эффект препарата: шесть пациентов полностью прекратили прием ГКС, двум пациентам удалось снизить дозу преднизолона до 5 мг. Средняя продолжительность терапии

колхицином после достижения ремиссии составила 15 месяцев (6-30). Средний период наблюдения составил 29 месяцев (6–71). 6 пациентов (из 12, достигших ремиссии) полностью прекратили терапию. У 3 из них в течение последующих 4 месяцев (1-8 мес) возник рецидив, что потребовало повторного назначения данной комбинации. Во всех этих случаях ремиссия была достигнута повторно.

Частичный ответ был достигнут у 20% пациентов. В группе с частичным ответом НПВП были заменены на ГКС и продолжен прием колхицина: трем пациентам был назначен преднизолон в дозе 10 мг, одному больному — 20 мг. В данных случаях также продемонстрирован стероидсберегающий эффект. Всем пациентам удалось постепенно снизить и в конечном итоге отменить ГКС в течение 6 месяцев. Терапия колхицином при этом была продолжена без отмены.

20% больных не ответили на терапию, переведены на генно-инженерную биологическую терапию (блокаторы ИЛ-1(2 пациента), блокаторы ИЛ-6 (2 пациента)).

Серьезных побочных эффектов не было отмечено; среди классспецифических нежелательных явлений диарея документирована в 3 случаях (15%), транзиторное повышение функциональных проб печени от исходно повышенных значений в 1 случае (5%), снижение уровня нейтрофилов в 2 случаях (10%). Все клинические данные и распространенность симптомов до и после лечения представлены в таблице 13.

**Таблица 13** – Ответ на комбинацию колхицином и нестероидными противовоспалительными препаратами в зависимости от симптомов у пациентов с системной формой болезни Стилла взрослых

Симптомы	До терапии колхицином, n=20	После терапии колхицином, n=20	<i>p</i>
Лихорадка, n (%)	20 (100)	0 (0)	<0,001
Боль в горле, n (%)	10 (50)	0 (0)	0,002
Артриты, n (%)	10 (50)	4 (20)	0,008
Артралгия, n (%)	19 (95)	2 (10)	0,002
Боль в грудной клетке, n (%)	19 (95)	1 (5)	0,002

Серозит, n (%)	20 (100)	3 (15)	<0,001
Сыпь, n (%)	9 (45)	1 (5)	0,008
Спленомегалия, n (%)	5 (25)	1 (5)	0,14
Лимфоаденопатия, n (%)	7 (35)	1 (5)	0,031
Гепатомегалия, n (%)	13 (65)	3 (15)	<0,001
Повышение концентрации СРБ, n (%)	20(100)	6(30)	<0.001
Повышение уровня ферритина, n (%)	13 (65)	2(10)	<0.001
Лейкоцитоз, n (%)	17(85)	1(5)	<0,001
Изменение показателей АСТ/АЛТ, n (%)	16(80)	3(15)	<0,001
<b>Нежелательные явления, n (% от всех пациентов), 6(30)</b>			
Диарея СТСАЕ v5.0 grade 1		3 (15)	
Повышение концентрации аминотрансфераз СТСАЕ v5.0 grade 1		1(5)	
нейтропения СТСАЕ v5.0 grade 1		2 (10)	
Ремиссия		13 (65)	
Частичный ответ на терапию		3 (15)	
Неответчики		4(20)	
<b>Терапия до назначения комбинации колхицин+НПВП, n</b>		<b>Терапия после назначения комбинации колхицин+НПВП</b>	
ГКС	11		
Монотерапия ГКС	1	Неответчик	
ГКС+метотрексат	4	Отмена предыдущей терапии – 2, достижение 5 мг по преднизолону- 1, неответчик – 1	
ГКС+НПВП	6	Отмена предыдущей терапии – 4, достижение 5 мг по преднизолону - 1, неответчик – 1	
НПВП	9	5	
<b>Изменение предшествующей терапии на фоне колхицина, n</b>			
Достижение дозы преднизолона 5 мг		2	
Отмена ГКС на фоне приема колхицина		6	
Отмена метотрексата на фоне приема колхицина		2	

**Примечание:** АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, СРБ –С-реактивный белок, ГКС – глюкокортикостероиды, СТСАЕ v. 5.0 – общепринятая терминология нежелательных явлений, версия 5.0, «неответчик» - пациент, не ответивший на терапию.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### **Идиопатический рецидивирующий перикардит - особенности заболевания**

Анализ клинических характеристик пациентов с ИРП и ответ на терапию позволил выявить ряд особенностей. Пациенты с ИРП часто имеют внекардиальные симптомы, которые зачастую либо игнорируются, либо трактуются несколько иначе, чем на самом деле. Практически 90% пациентов с ИРП в клинической картине имели выпот в полость плевры, таким образом ИРП это не просто перикардит, это полисерозит. 65% пациентов имели в клинической картине повышение аминотрансфераз, подавляющее число пациентов в клиническом анализе крови имели повышение нейтрофилов во время активности заболевания, 95% пациентов имели значимое повышение СРБ. Данные изменения не противоречат международным данным, а наоборот согласуются с ними, подтверждая аутовоспалительную природу болезни [1].

Терапия колхицином была назначена всем пациентам (n=34). 3 пациента не принимали назначенную терапию. Эффективность терапии колхицином у получавших терапию пациентов была 58%, что сопоставимо с зарубежными данными (60-65%) [39,40].

При выполнении расчетов получена следующая теоретическая распространенность ИРП в Российской Федерации – 1,1 случай на 100000 населения. Низкая распространенность может быть обусловлена несколькими причинами. Применение комплексного и мультидисциплинарного подхода с выявлением этиологического фактора перикардита, отличного от ИРП, который, как известно, является заболеванием-исключением. Исключение из анализа пациентов с ПКТС после операций на открытом сердце, включая его рецидивные формы, поскольку в настоящее время считается, что вклад гуморального (приобретенного) иммунитета при этой нозологической форме играет ведущую роль. Другими словами, развитие заболевания при ПКТС идет в основном по пути



аутоиммунной реакции, в отличие от ИРП, где несостоятельность первичного звена иммунитета (аутовоспаления) рассматривается в качестве основного патогенетического механизма.

Данных по распространенности и заболеваемости ИРП на территории Евросоюза и США нет. Они носят расчетный характер, рассчитанный также из ориентировочной частоты возникновения рецидива – 30% и известного показателя встречаемости острого перикардита [3].

*E. Klein и соавт.* в 2019 г [179] провели ретроспективное исследование для оценки распространенности и заболеваемости РП на основании закодированных по МКБ-10 пациентов из единой базы данных США. 6,0/100 000 заболеваемости и 10,9/100 000 распространенности. Распространенность всех перикардитов в США на 2020 год составила 48 на 100 000 [180]. Однако, лимитирующим в данном исследовании является факт подсчета всех рецидивных форм перикардита, а не конкретной нозологической формы – ИРП, который представляет собой частное из всех РП. Таким образом, истинная распространенность и заболеваемость ИРП в США также неизвестна и носит расчетный характер.

Вместе с тем, теоретическое обоснование распространенности ИРП на территории РФ позволило внести эту патологию в группу редких нозологий на законодательном уровне.

### **Традиционные и новые биомаркеры у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых**

**Традиционные показатели.** Согласно данным, полученным в ходе исследования, у пациентов с ИРП во время обострения детектированы следующие лабораторные отклонения: увеличение количества лейкоцитов за счет сдвига лейкоцитарной формулы «влево», повышение абсолютного числа нейтрофилов, значимое увеличение СОЭ, повышение концентрации СРБ и аминотрансфераз. Лабораторные отклонения, полученные в ходе проведения исследования стереотипны для активации врожденной иммунной системы и не противоречат

концепции аутовоспаления. При сравнении данных параметров между когортами ИРП и БСВ различий между ними не выявлено. Из данных результатов можно сделать 4 вывода:

1. Традиционные показатели неприменимы для проведения дифференциального диагноза между ИРП и БСВ.
2. Повышение аминотрансфераз, являющееся одним из малых критериев БСВ классификационных критериев *Yamaguchi M.* не является, согласно полученным данным, чувствительным показателем, а лишь демонстрирует класс-специфические изменения (вероятно, активация печеночных макрофагов (клетки Купфера)) в патогенезе данных нозологий.
3. Заболевания обладают схожими механизмами патогенеза.
4. Необходимы дополнительные маркеры, позволяющие отличить одну патологию от другой.

**Ферритин и гликированный ферритин.** Сывороточный ферритин широко известен как позитивный белок острой фазы воспаления [181]. Его неспецифическое повышение отмечено при широком спектре состояний, включая хроническое заболевание почек, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания, инфекции, злокачественные новообразования (ЗНО). Повышенный уровень ферритина при системных воспалительных заболеваниях отражает увеличение общего запаса железа в организме, но, как ни парадоксально, эти запасы изолированы и недоступны для метаболизма, что способствует формированию анемии хронического воспаления. Предполагается, что этот относительный дефицит железа при воспалении и ЗНО развился как защитный механизм, ограничивающий использование сывороточного железа патогенами и опухолевыми клетками. С другой стороны, значимое повышение ферритина было отмечено при БСВ и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе. В норме более 78% ферритина существует в гликозилированной форме. При повышенном синтезе ферритина гликозилирование этого белка снижается. В 2002 году *Fautrel B.* с соавторами [92] в качестве лабораторного критерия БСВ предложили использовать

ГФ, выраженный в процентном отношении к общему ферритину. За диагностическое значение был принят показатель ГФ  $\leq 20\%$ .

В настоящее время ферритин как один из лабораторных показателей входит в критерии вторичного синдрома активации макрофагов 2016 года [182]. Добавление ферритина к критериям *Yamaguchi M.* с соавторами [57] в качестве композитного индекса продемонстрировало возрастание чувствительности и специфичности данных критериев и не уступало таким показателям классификационных сетов *Fautrel B.* с соавторами [92]. В диссертационном исследовании процент ГФ у пациентов с ИРП исследован впервые. Согласно результатам, полученным в ходе работы, процент ГФ у пациентов с ИРП снижен, медиана показателя составила 33.9%. Снижение менее значимое, чем в группе БСВ, где медиана ГФ составила 12%, что может быть объяснено меньшим количеством симптомов.

**Сывороточный кальпротектин.** Белки S100 представляют собой самую большую подгруппу в семействе  $Ca^{2+}$ -связывающих белков, участвующих в процессах регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток [183]. Протеины S100A8 и S100A9 (известные также как MRP8 и MRP14) представляют собой белки, экспрессирующиеся в нейтрофилах и моноцитах, которые принадлежат к группе молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP). Кальпротектин (S100A8/A9) образует комплекс, который служит эндогенным активатором Toll-подобного рецептора 4, приводя к запуску врожденного иммунного ответа и продукции провоспалительных цитокинов. Отмечено повышение сывороточного кальпротектина у пациентов как с аутоиммунными, так и аутовоспалительными заболеваниями, несколько исследований продемонстрировали их значимость в качестве маркеров активности заболеваний в особенности в тех ситуациях, когда традиционные биомаркеры оказались малоинформативны [184]. В диссертационном исследовании данный показатель был повышен в обеих группах, что, как и предполагалось, отражало активность заболевания. При этом исследование динамики показателя в рамках клинического исследования у пациентов с ИРП и его снижение уже на 3 день после

введения блокатора ИЛ-1 быстрее, нежели СРБ делает его перспективным маркером оценки активности заболевания.

**Прокальцитонин.** Прокальцитонин в 60% случаев у пациентов с обострением БСВ/ИРП оказался выше референтных значений лаборатории, но не выше 0.5 нг/мл. Полученные результаты сопоставимы с данными других авторов [185], которые также отмечают, что при БСВ указанный показатель превышает норму как маркер острой фазы воспаления, что необходимо учитывать при интерпретации его значений при проведении дифференциальной диагностики с инфекционным процессом. Для диагностики локального инфекционного процесса пороговым уровнем может служить 0,5 нг/мл, выше которого, как показано в проспективных исследованиях, концентрация прокальцитонина у пациентов с БСВ не повышается. Более высокое его значение следует считать дополнительным маркером генерализованного инфекционного процесса [186].

**Цитокины.** Цитокины являются важнейшими регуляторами воспаления, контролируя различные процессы врожденного иммунитета [187]. Наибольший интерес представляют ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, синтезируемые в ответ на активацию инфламмосомы – ключевого механизма развития БСВ и ИРП. Блокирование данных мишеней на практике оказалось эффективным и легло в основу антицитокиновой терапии как в лечении БСВ [67, 142, 147], так и ИРП [17, 121].

**ИЛ-1.** Семейство ИЛ-1 подразделяется на 2 независимых цитокина – ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , объединенных общим рецептором (ИЛ-1R1) и выполняющих схожие биологические функции. ИЛ-1 $\beta$  принадлежит центральная роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний. Его значение подтверждено клиническими исследованиями при различных АВЗ с использованием блокаторов ИЛ-1, где процент ответчиков превышал 90% [17]. В рамках диссертационного исследования в когортах пациентов с БСВ и ИРП повышения концентрации ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке не выявлено в обеих группах. Мы можем предполагать, что полученные результаты занижены по ряду причин: во-первых, существующие тест-системы работают неполноценно в пределах низких концентраций ИЛ-1 $\beta$ , во-вторых, малым

периодом полу-жизни цитокина, в-третьих, показатель, вероятно, лучше детектируется в плазме, что необходимо учитывать в будущих исследованиях.

**Антагонист рецептора интерлейкина-1.** В ходе клинического исследования было показано, что антагонист рецептора ИЛ-1 у пациентов с ИРП был существенно повышен до применения терапии RPH-104 и драматически снижался к 3 дню исследования, сохраняясь в пределах низких значений весь период терапии открытого периода. У пациентов, находившихся на плацебо в рандомизационном периоде концентрация антагониста рецептора ИЛ-1 постепенно повышалась, достигая вновь высоких показателей к моменту разослепления вследствие обострения заболевания. В исследовании продемонстрированы свойства биомаркера как показателя активности заболевания. У пациентов с БСВ данный показатель в рамках диссертационного исследования не определялся.

**ИЛ-18.** Было показано, что ИЛ-18 повышается при таких заболеваниях, как БСВ [188], вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с потерей функции NLRC4 (NLRC4/MAS) [189], пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне [190]. Умеренное повышение выявлено при инфекционных процессах, таких как COVID-19 [191], и др. Исследований, оценивающих концентрация ИЛ-18 при ИРП не представлено, в настоящем исследовании концентрация ИЛ-18 у пациентов с ИРП исследована впервые. Выявлено повышение концентрация ИЛ-18 в исследуемых группах. У пациентов с БСВ концентрация статистически значимо выше, что может использоваться в качестве дополнительного биомаркера в комплексе мер дифференциальной диагностики между БСВ и ИРП с диагностическим порогом в 410 пг/мл. Однако, накопленных данных недостаточно что бы утверждать, что данный маркер является специфичным для БСВ среди иных аутовоспалительных заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования и сравнения показателя среди различных аутовоспалительных заболеваний в период активности для подтверждения данной гипотезы.

**ИЛ-6.** С конца 1990-х началось изучение ИЛ-6 как маркера активности БСВ [192]. В качестве диагностического маркера он не рассматривался, так как его повышение отмечено как при аутоиммунных заболеваниях, так и при АВЗ. Показаны сходные концентрации данного цитокина при инфекционных заболеваниях, известна его корреляция с уровнем СРБ. При ИРП данный маркер не изучался. В исследуемых нами когортах концентрация ИЛ-6 была сопоставима и коррелировала с уровнем СРБ в обеих группах. Определение его в рутинной клинической практике не оправдано вследствие недостаточно высокой специфичности, однако, изучение его концентраций ценно с точки зрения патогенеза и предикции ответа на терапию блокаторами ИЛ-6.

## **Обсуждение результатов генетического исследования**

### ***Пациенты с идиопатическим рецидивирующим перикардитом***

Полученные данные свидетельствуют о носительстве нуклеотидных замен в гене *MEFV* у пациентов с диагнозом ИРП в 20% случаев. Отмечено, что в популяции Северо-Западного региона РФ преобладает нуклеотиновые замены в гене *MEFV*, тогда как согласно проведенным исследованиям на Европейской части континента, у пациентов с РП выявлено носительство нуклеотидных замен в гене *TNFRSF1A* в 10% случаев, что послужило поводом рекомендовать исследование данного гена и нашло отражение в текущей версии рекомендаций по болезням перикарда ЕОК 2015г [3].

Выявленные патогенные нуклеотидные замены гена *MEFV* у 3/25 (12%) (M694V гомозиготный вариант, у двух других – K695R в гетерозиготном варианте). Принимая во внимание клиническую картину у пациентов – носителей патогенной мутации с рецидивирующим перикардитом, диагноз семейной средиземноморской лихорадки в данном случае не противоречит критериям PRINTO/EUROFEVER. У 1 пациента 2 замены - *P369S*, *R408Q*, локализованные в 3 экзоне, у одного пациента

замена в гетерозиготном варианте *E148Q*. Согласно АСГМ классификации в настоящее время они рассматриваются как замены неясной значимости и не могут трактоваться как генотип, определяющий фенотип семейной средиземноморской лихорадки. В то же время, наличие гетерозиготной замены неясной значимости является широко обсуждаемой темой. *E148Q* входит в тройку наиболее часто встречающихся замен у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой по данным турецкого исследования [193]. Поскольку этот вариант встречается у здоровых людей более чем в 1% случаев и имеет низкую пенетрантность, он был оценен как доброкачественный полиморфизм [194]. Однако, вклад *E148Q* в фенотип семейной средиземноморской лихорадки в различных исследованиях все еще остается предметом дискуссий. В исследовании *Tanatar A.* с соавторами было продемонстрировано, что у пациентов, несущих только *E148Q*, наблюдается более легкое течение семейной средиземноморской лихорадки по сравнению с пациентами, у которых выявлено наличие патогенного варианта *MEFV* в гомозиготном варианте [195]. В другом исследовании частота аллеля *E148Q* у больных семейной средиземноморской лихорадкой составила 10,9, в то время как в здоровой популяции этот показатель составил 0% [196].

Исходя из патогенеза ИРП, где в настоящее время широко обсуждается инфламмасомапатия в качестве ведущего механизма развития заболевания, вклад нуклеотидной замены в гене, кодирующем пириновую инфламмасому представляется вероятным. У пациента с гетерозиготной заменой *E148Q* отмечено благоприятное течение ИРП: дебют заболевания приходился на 47 лет, минимальные системные проявления и ответ на терапию средними дозами колхицина. Полученные данные нашли отражение в работе *Aydin O.* с соавторами [80], которые проанализировали поздние дебюты семейной средиземноморской лихорадки (после 40). В обсуждении авторы отмечают, что наличие нуклеотидных замен, таких как *E148Q*, гетерозиготные варианты могут быть ассоциированы с благоприятным течением заболевания: с поздним началом, легкой степенью тяжести заболевания, хорошим ответом на умеренную дозу колхицина и низким риском амилоидоза.

Однако, несмотря на благоприятное течение заболевания, риск формирования констрикции перикарда остается высоким [4]. При выявлении нуклеотидных замен в гене, кодирующем пирин, у пациентов с клиникой ИРП должно быть рассмотрено лечение колхицином согласно рекомендациям ведения семейной средиземноморской лихорадки [94].

Полученные в ходе диссертационного исследования данные свидетельствуют о важности генетического исследования на моногенные АВЗ у пациентов с ИРП. Необходимо не просто сохранить рекомендации по выполнению детекции нуклеотидных замен в гене *TNFRSF1A* у пациентов с рецидивом перикардита, но и расширить показания до 3 генов – *TNFRSF1A*, *MVK*, *MEFV*.

### ***Пациенты с болезнью Стилла взрослых***

В группе БСВ из 30 обследованных пациентов у 6 выявлены нуклеотидные замены (20%): в гене *MEFV* (5/30) и в *TNFRSF1A* (1/30). Принимая во внимание клиническую картину у пациентов – носителей патогенной нуклеотидной замены с клиникой системного АВЗ, включающего серозиты и артриты, диагноз семейной средиземноморской лихорадки (в 2 случаях) и периодического синдрома, ассоциированного с рецептором ФНО альфа в данном случае не противоречит критериям PRINTO/EUROFEVER.

Нуклеотидные замены E148Q, V734G согласно ACGM классификации в настоящее время рассматриваются как замены неясной значимости. R202Q рассматривается как доброкачественный полиморфизм.

О E148Q подробно изложено выше. Необходимо отметить, что пациентка с фенотипом БСВ и наличием данной нуклеотидной замены, получала терапию колхицином ввиду того, что изначально ее состояние трактовалось как ИРП и пациентка была расценена как ответчик на колхицин. В дальнейшем, при присоединении системных проявлений, ее заболевание было переклассифицировано в пользу БСВ, при этом терапию колхицином было решено продолжить. Данная терапевтическая опция позволила контролировать не только



серозиты, но и системные проявления заболевания. Пациентка находится в ремиссии на монотерапии колхицином. В международной литературе имеются описания нуклеотидной замены *E148Q* у пациентов с БСВ. Авторы статьи не считали необходимым классифицировать данный фенотип как семейную средиземноморскую лихорадку, но подчеркивали, что при выявлении нуклеотидной замены гена *MEFV* терапия колхицином оправдана [197].

Описаний клинических случаев с мутацией *V734G* в настоящее время не представлено. Значение замены неопределено. Клиническая картина у пациентки данной нуклеотидной заменой характеризуется короткими циклическими эпизодами лихорадки от 3 до 6 дней, сопровождающиеся лимфаденопатией и суставным синдромом, мягкое течение заболевания. Генетическое исследование у данной пациентки сделало возможным назначение колхицина и показало эффективность в качестве противорецидивного препарата.

Трактовка нуклеотидной замены *R202Q* в патогенезе семейной средиземноморской лихорадки является предметом дискуссии. Согласно данным *Kirnaz B.* и соавторов [193] нуклеотидная замена *R202Q* (37,48%) являлась наиболее распространенным вариантом гена *MEFV*. Помимо исследований, в которых *R202Q* считается мутационным/регуляторным элементом [198], есть исследования, в которых изменение последовательностей гена *MEFV* не рассматривается как клинически значимая нуклеотидная замена, а рассматривается как полиморфизм [199]. Даже если не рассматривать данный полиморфизм как генотип, определяющий формирование фенотипа семейной средиземноморской лихорадки, при наличии данных изменений рассмотрение терапии колхицином у пациентов с клиникой БСВ обосновано. В нашем клиническом случае, пациентка с фенотипом БСВ и гетерозиготным носительством *R202Q* являлась ответчиком на терапию колхицином несмотря на наличие в анамнезе синдрома активации макрофагов.

## **Эффективность и безопасность терапии RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом**

### *Эффективность терапии*

В исследовании было продемонстрировано, что лечение RPH-104 статистически значимо снижает частоту рецидивов перикардита по сравнению с плацебо. Более того, применение RPH-104 не просто контролирует активность заболевания, но дает возможность отменить всю сопутствующую противовоспалительную терапию, такую как НПВП, колхицин и ГКС без риска рецидива заболевания. Такая необходимость становится очевидной при появлении нежелательных явлений со стороны традиционной терапии ИРП либо при недостаточном контроле над активностью с риском формирования осложнений. Несмотря на высокую безопасность терапии колхицином его эффективность при ИРП не превышает 65%, а пути элиминации препарата делают невозможным его назначение у пациентов со сниженной функцией печени и почек [39, 40]. Назначение ГКС может быстро купировать острый процесс, однако, в качестве базисной терапии ИРП в долгосрочной перспективе данная лечебная опция использоваться не может. Было показано, что терапия ГКС способствуют хронизации перикардита, риску рецидивов и ассоциировано с худшим прогнозом [4]. В дополнение к этому, длительный прием ГКС неизбежно приводит к формированию гиперкортицизма. Как было сказано ранее в главе 1, в мире применяют 2 блокатора ИЛ-1 по показанию ИРП – анакинру и рилонацепт. Оба препарата прошли клинические исследования и продемонстрировали высокий уровень эффективности и безопасности. Данные исследования AIRTRIP опубликованы в 2016 [17]. В дальнейшем эффективность анакинры при лечении перикардита была продемонстрирована в крупном международном наблюдательном исследовании [200]. На фоне терапии анакинрой было отмечено снижение госпитализаций в отделения неотложной помощи на 91% и госпитализаций на 86% [201]. После завершения исследования RHAPSODY

рилонацепт был одобрен FDA для лечения рецидивирующего перикардита [121]. Наряду с анакинрой и рилонацептом, RPH-104 (гофликицепт) не уступает по профилю эффективности и безопасности данным препаратам и является первым в своем роде оригинальным российским препаратом, блокирующим интерлейкин-1.

Завершенное российское исследование, проведенные международные исследования позволили внести огромный вклад в понимание патогенеза ИРП как «ИЛ-1 зависимого заболевания» и во многом определили дальнейший путь развития данного направления.

### ***Безопасность терапии RPH-104***

Профиль нежелательных явлений исследуемого препарата RPH-104 соответствует таковому фармакологической группы, являясь класс-специфичными, что позволяет отнести нежелательные явления / серьезные нежелательные явления к категории предвиденных и повысить безопасность терапии, предприняв меры, направленные на профилактику их развития. Преобладание нежелательных явлений легкой и умеренной степени тяжести, с учетом клинической характеристики ИРП в отношении рисков для жизни / здоровья пациентов, а также неблагоприятного прогноза при отсутствии оптимальной терапии, назначение препарата RPH-104 является обоснованным, а профиль его безопасности / переносимости благоприятным.

### **Результативность колхицина при вторичном рецидивирующем перикардите у пациентов с болезнью Стилла взрослых**

Колхицин успешно применяют при ряде моногенных и немноногенных АВЗ. Одной из причин такого успеха является его влияние на пириновую инфламмасому и дозозависимый эффект на NLRP3 инфламмасому, и как следствие, эффект на высвобождение провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1бета и ИЛ-18 [112]. Однако, данные о применении колхицина у пациентов с БСВ все еще ограничены.

Использование колхицина в комплексном лечении перикардита является стандартом во всем мире, особенно после выхода рекомендаций ЕОК по болезням перикарда 2015г [3]. Назначение колхицина обычно ограничивается наличием активного перикардита, и его эффективность оценивается на основе точного ответа перикардального поражения.

В данной диссертационной работе проанализированы эффекты лечения колхицином в сочетании с НПВП у пациентов с БСВ с преимущественным поражением серозных оболочек. На основании данных, полученных в ходе ретроспективного исследования, было выявлено, что назначение колхицина на перикардит у пациентов с БСВ улучшало течение других симптомов заболевания, таким образом, эффект был достигнут не только на перикардит, но и на такие проявления БСВ, как артрит/артралгия, сыпь, лейкоцитоз, маркеры воспаления. Более чем у половины пациентов достигнута полная ремиссия заболевания, у 15% пациентов отмечен частичный ответ и лишь 20% не ответили на данную терапию. Обладая меньшим количеством иммуносупрессивных и других побочных эффектов, колхицин может стать актуальной альтернативой терапии первой линии системной формы БСВ с серозитом, в особенности по сравнению с метотрексатом, где влияние на системные проявления заболевания ограничено. Низкая стоимость, безопасность и широкая доступность терапии делают этот вариант еще более привлекательным.

Следует отметить, что частота разрешения перикардита, зарегистрированная на фоне терапии колхицином у пациентов с РП [39, 40], была сопоставима с нашими данными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание патогенеза заболевания определяет дальнейшее направление изучения патологии, определяет прогноз и методы профилактики осложнений заболевания. Проведенные исследования: ретроспективное исследование с изучением структуры перикардитов в крупном многопрофильном центре, генетическое исследование у пациентов с ИРП и БСВ, проспективное исследование по изучению стандартных и воспалительных биомаркеров и сравнение показателей в исследуемых когортах с ИРП и БСВ, проведение клинического исследования по оценке эффективности блокады ИЛ-1 продемонстрировало, что в патогенезе ИРП и БСВ главенствующую роль играет врожденная иммунная система, в частности клеток, где представлена NLRP3 и пириновая инфламмасомы. Таким образом, проведенное диссертационное исследование, затрагивающее разные сферы заболевания, показало, что ИРП и БСВ является интерлейкин-1 зависимым («*IL-1-driven*») заболеванием в структуре аутовоспалительных патологий.

Использование той или иной терапевтической опции при БСВ и ИРП неразрывно связано с изучением патогенеза заболевания. Каждый новый виток в понимании патогенеза БСВ давал основу для новой терапевтической опции. Так, отрицательный опыт применения блокаторов ФНО-альфа при позитивном опыте использования блокатора ИЛ-6 стал основой для изучения влияния цитокинов семейства ИЛ-1. Успешное применение блокаторов ИЛ-1 подтвердило роль цитокина в патогенезе БСВ, а теперь и ИРП. Знание путей синтеза ИЛ-1 привело к новой мишени - инфламмасоме и ее роли в патофизиологии БСВ и ИРП. Как следствие, изучение и воздействие на следующие таргетные структуры, как ИЛ-18 и его рецептор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, структурные части разных инфламмасом и их сигнальных путей.

## ВЫВОДЫ

1. Идиопатический рецидивирующий перикардит - орфанное заболевание с расчетной распространенностью в российской популяции 1,1 на 100 тысяч человек, которое характеризуется сходным клиническим и лабораторным паттерном с полигенными аутовоспалительными заболеваниями.
2. Концентрация интерлейкина-18 в сыворотке крови у пациентов с болезнью Стилла взрослых превышала аналогичные значения при идиопатическом рецидивирующем перикардите в 13 раз, что может быть использовано в дифференциальной диагностике между ними.
3. Рецидив идиопатического перикардита сопровождается характерным лабораторным паттерном – повышением маркеров аутовоспаления: концентрации антагониста рецептора интерлейкина-1, интерлейкина-6, кальпротектина.
4. Среди пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых патогенные и вероятно патогенные варианты, а также варианты неизвестной значимости генов *MEFV* и *TNFRSF1A* выявлены у 20%. Нуклеотидных замен в гене *MVK* в исследуемых когортах не выявлено.
5. Использование колхицина в дополнение к стандартной терапии болезни Стилла взрослых в 65% случаев позволяет достичь ремиссии не только со стороны клинико-инструментальных проявлений перикардита, но и других системных симптомов заболевания.
6. Терапия гофликицептом – рекомбинантным белком, блокирующим интерлейкин-1, продемонстрировала высокую эффективность и безопасность в лечении идиопатического рецидивирующего перикардита.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с рецидивом идиопатического перикардита вне зависимости от эффективности терапии колхицином рекомендовано генетическое тестирование для выявления вариантов генов *MEFV*, *TNFRSF1A*, так как это определяет прогноз, а также длительность и целесообразность терапии колхицином.
2. Колхицин, как эффективное и безопасное средство для купирования рецидивирующих форм перикардита, должен быть рассмотрен в качестве первой линии терапии вторичного перикардита, развившегося на фоне болезни Стилла взрослых.
3. Неселективные блокаторы интерлейкина-1 должны быть рассмотрены у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом при невозможности стандартной терапии.
4. Рутинное исследование интерлейкина-1бета нецелесообразно у пациентов с болезнью Стилла взрослых и идиопатическим рецидивирующим перикардитом.
5. Прокальцитонин остается важным дополнительным биомаркером дифференциального диагноза между идиопатическим рецидивирующим перикардитом и бактериальным процессом. Однако, необходимо ориентироваться на порог концентрации прокальцитонина выше 0,5 нг/мл в связи с особенностями детекции показателя у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Диссертационное исследование заложило основу для последующих разработок в изучении идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых. Подтверждение аутовоспалительной природы данных заболеваний в широком понимании открывает возможности углубленного изучения патогенеза патологий. Перспективным направлением является проведение различных эпигенетических методов исследования в период нарастания активности и ремиссии в исследуемых когортах для детализации сигнальных путей воспаления.

Высокая результативность использования колхицина в качестве базисного препарата у пациентов с болезнью Стилла взрослых в рамках ретроспективного исследования показывает необходимость проведения рандомизированных клинических исследований для подтверждения эффективности терапии. Высокая безопасность и эффективность блокатора ИЛ-1 (гофликицепт) у пациентов с идиопатическим редуцирующим перикардитом определяет необходимость широкого внедрения данной терапевтической опции на территории РФ.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АВЗ – аутовоспалительные заболевания
- АИЗ – аутоиммунные заболевания
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АНФ – антинуклеарный фактор
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АПК - антиген-презентирующая клетка
- БСВ – болезнь Стилла взрослых
- БПВП – базисные противовоспалительные препараты
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГФ – гликозилированный ферритин
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ЕОК – европейское общество кардиологов
- ИРП - идиопатический рецидивирующий перикардит
- ИЛ - интерлейкин
- ИЛ-1 $\beta$  - интерлейкин-1  $\beta$
- ИЛ-1РА – антагонист рецептора интерлейкина-1
- ИЛ-6 - интерлейкин-6
- ИЛ-18 - интерлейкин-18
- ИМ – инфаркт миокарда
- КАПС- криопирин-ассоциированный периодический синдром
- КИ – клиническое исследование
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- НЯ – нежелательные явления
- п/к – подкожный
- ПКТ - прокальцитонин
- РА – ревматоидный артрит
- РП – рецидивирующий перикардит

- РФ – ревматоидный фактор
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- сЮИА – системная форма ювенильного идиопатического артрита
- ЭХО-КГ – Эхо-кардиографическое исследование
- ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа
- ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала
- ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
- ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- С3 – С3 компонент системы комплемента
- С4 – С4 компонент системы комплемента
- CAPS – криопирин-ассоциированные периодические синдромы
- СТСАЕ v. 5.0 – общепринятая терминология нежелательных явлений, версия 5.0
- GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)
- EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейская лига против ревматизма )
- FDA – Food and Drug Administration (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)
- MEFV* – ген семейной средиземноморской лихорадки
- MVK* – ген периодического синдрома, вызванного дефицитом мевалонаткиназы
- NLRP3* – ген криопирин-ассоциированных периодических синдромов
- RANKL - Активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа-В
- TNFRSF1A* – ген периодического синдрома, ассоциированного с рецептором ФНО-альфа
- VEVAS* – X-сцепленное аутовоспалительное заболевание, ассоциированное с геном UBA1

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Recent advances in pericarditis / Bizzi E., Picchi C., Mastrangelo G., [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 95(1). – P. 24-31.
2. Feist E. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease / Feist E., Mitrovic S., Fautrel B. // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2018. – Vol. 14(10). – P. 603-618.
3. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015 // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – Т. 21. – № 5. – С. 117-162.
4. The Torino Pericarditis Score: a new-risk stratification tool to predict complicated pericarditis / Imazio M., Andreis A., Lubian M., [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 16(7). – P. 1921-1926.
5. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort / Di Benedetto P., Cipriani P., Iacono D. [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(7). – doi: 10.1371/journal.pone.0235326.
6. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome / Cush J.J., Medsger T.A. Jr., Christy W.C. [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 1987. – Vol. 30(2). – P. 186-194
7. Cardiac involvement in adult-onset Still's disease: Manifestations, treatments and outcomes in a retrospective study of 28 patients / Bodard Q., Langlois V., Guilpain P.J. [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2021. – Vol. 116(1). – doi: 10.1016/j.jaut.2020.102541.
8. Molecular genetic analysis for periodic fever syndromes: a supplemental role for the diagnosis of adult-onset Still's disease / Li H., Abramova I., Chesoni S. [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 37(8). – P. 2021-2026.

9. Evidence for genetic overlap between adult onset Still's disease and hereditary periodic fever syndromes / Sighart R., Rech J., Hueber A. [et al.] // *Rheumatology International*. – 2018. – Vol. 38(1). – P. 111-120.
10. Increased prevalence of MEFV exon 10 variants in Japanese patients with adult-onset Still's disease / Nonaka F., Migita K., Jiuchi Y. [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2015. – Vol. 179(3). – doi: 10.1111/cei.12463.
11. An adult case of atypical familial Mediterranean fever (pyrin-associated autoinflammatory disease) similar to adult-onset Still's disease / Tsuruma H., Sato H., Hasegawa E. [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2019. – Vol. 7(4). – P. 801-805.
12. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis / Priori R., Colafrancesco S., Alessandri C. [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2014. – Vol. 41(6). – doi: 10.3899/jrheum.130575.
13. Насонов Е.Л. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты / Насонов Е.Л., Файст Е. // *Научно-практическая ревматология*. – 2021. – Т. 59, №6. – С. 645-665.
14. The Role of Riloncept in Recurrent Pericarditis / Presti S.L., Elajami T.K., Reyalde R. [et al.] // *Heart International*. – 2021. – Vol. 15(1). – P. 20-25.
15. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity / Nirmala N., Brachat A., Feist E., [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2015. – Vol. 13(50). – doi: 10.1186/s12969-015-0047-3.
16. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches / Mauro A.G., Bonaventura A., Vecchié A., [et al.] // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2021. – Vol. 6(2). – P. 137-150.
17. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial / Brucato A., Imazio M., Gattorno M. [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2016. – Vol. 316(18). – P. 1906-1912.
18. Biomarker screening and validation for the differentiation of bloodstream infection from adult-onset Still's disease: A prospective cohort study / Zhang W., Yang T., Zhang H. [et al.] // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 146(155642). – doi: 10.1016/j.cyto.2021.155642.

19. Hamade B. Procalcitonin: Where Are We Now? / Hamade B., Huang DT. // *Critical Care Clinics*. – 2020. – Vol. 36(1). – P. 23-40.
20. Прокальцитониновый тест в ревматологии / Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., [и др.] // *Клиницист*. – 2017. – Т.11. – №2. – С. 16-23.
21. Idiopathic recurrent acute pericarditis: familial Mediterranean fever mutations and disease evolution in a large cohort of Caucasian patients / Brucato A., Shinar Y., Brambilla G., [et al.] // *Lupus*. – 2005. – Vol. 14(9). – doi: 10.1191/0961203305lu2197oa.
22. Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome / Cantarini L., Lucherini O.M., Cimaz R., [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 22(4). – doi: 10.1177/039463200902200421.
23. Evidence for genetic overlap between adult onset Still's disease and hereditary periodic fever syndromes / Sighart R., Rech J., Hueber A. [et al.] // *Rheumatology International*. – 2018. – Vol. 38(1). – P. 111-120.
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Перечень редких (орфанных) заболеваний от 23 июня 2021 года [Электронный ресурс]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>
25. Pericarditis and Autoinflammation: A Clinical and Genetic Analysis of Patients With Idiopathic Recurrent Pericarditis and Monogenic Autoinflammatory Diseases at a National Referral Center/ Peet C.J., Rowczenio D., Omoyinmi E., [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11(11). – doi: 10.1161/JAHA.121.024931.
26. Acute pericarditis as the first manifestation of familial Mediterranean fever: a possible relationship with idiopathic recurrent pericarditis / Yoshioka K., Furumitsu Y., Sano T., [et al.] // *Internal Medicine Journal*. – 2014. – Vol. 53(15). – doi: 10.2169/internalmedicine.53.2064.
27. Fuster V. Hurst's the Heart / V. Fuster, R. A. Harrington, J. Narula, Z. J. Eapen. - 14th Edition: Two Volume Set. - NYC: McGraw-Hill Education, 2017. - 2613p.
28. Dressler W. A post-myocardial infarction syndrome; preliminary report of a complication resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis / Dressler W. // *Journal*

- of the American Medical Association. – 1956. – Vol. 160(16). – doi: 10.1001/jama.1956.02960510005002.
29. Eliakim M. Electrocardiographic changes in recurrent polyserositis ("periodic disease") / Eliakim M., Ehrenfeld E.N // *The American Journal of Cardiology*. – 1961. – Vol. 7(517). – doi: 10.1016/0002-9149(61)90509-4.
30. Smith W.G. Adult heart disease due to the Coxsackie virus group B / Smith W.G. // *British Heart Journal*. – 1966. – Vol. 28(2). – doi: 10.1136/hrt.28.2.204.
31. Tomlin C.E. Recurrent nature of acute benign pericarditis / Tomlin C.E., Logue R.B., Hurst J.W. // *Journal of the American Medical Association*. – 1952. – Vol. 149(13). – doi: 10.1001/jama.1952.72930300006009d.
32. Smith W.G. Viruses and Recurrent Pericarditis / Smith W.G. // *British Heart Journal*. – 1968. – Vol. 3(5617). – P.555.
33. Walker L. Koch's postulates and infectious proteins / Walker L., Levine H., Jucker M. // *Acta Neuropathologica*. – 2006. – Vol. 112(1). – P. 1-4.
34. Gillett R.L. Acute benign pericarditis and the Coxsackie viruses / Gillett R.L. // *The New England Journal of Medicine*. – 1959. – Vol. 22(261). – doi: 10.1056/NEJM195910222611703.
35. Pankuweit S. Viral genomes in the pericardial fluid and in peri- and epicardial biopsies from a German cohort of patients with large to moderate pericardial effusions / Pankuweit S., Stein A., Karatolios K., [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – Vol. 18(3). – doi: 10.1007/s10741-013-9375-x. PMID: 23420041.
36. Johnson R.T. Acute benign pericarditis. Virologic study of 34 patients / Johnson R.T, Portnoy B., Rogers N.G., [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 1961. – Vol. 108(823). – doi: 10.1001/archinte.1961.03620120007002.
37. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial / Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112(13). – P. 2012-2016

38. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice / Smilde B.J., Woudstra L., Fong Hing G., [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 1(216). – P. 58-65.
39. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial / Imazio M., Brucato A., Cemin R., [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 155(7). – P. 409-414
40. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial / Imazio M., Belli R., Brucato A., [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383(9936). – P. 2232-237
41. Ehrlich P. The collected papers of Paul Ehrlich. – New York. – 1957. – T. 2.
42. Dameshek W. Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias. With particular reference to the nature of spherocytosis and increased fragility / Dameshek W., Schwartz St. O. // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1938. – Vol. 196(12). – P. 769-789.
43. Rose N.R. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited) / Rose N.R., Bona C. // *Immunology Today*. – 1993. – Vol. 14(9). – doi: 10.1016/0167-5699(93)90244-F.
44. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre) / Roitt I.M., Doniach D., Campbell P.N // *Lancet*. – 1956. – Vol. 271(6947). – doi:10.1016/s0140-6736(56)92249-8.
45. Ribatti D. Peter Brian Medawar and the discovery of acquired immunological tolerance / Ribatti D. // *Immunology Letters*. – 2015. – Vol. 167(2). – doi: 10.1016/j.imlet.2015.07.004.
46. Abbas A.K. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai. – 6th edition. - Philadelphia: Elsevier, 2019. - 336 p.
47. Dressler W. The post-myocardial-infarction syndrome: a report on forty-four cases / Dressler W. // *A.M.A. archives of internal medicine*. – 1959. – Vol. 103(1). – P. 28-42.

48. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis / Cantarini L., Lopalco G., Selmi C., [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2015. – Vol. 14(2). – doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.005.
49. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes / McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J., [et al.] // *Cell*. – 1999. - 97(1). – doi: 10.1016/s0092-8674(00)80721-7.
50. Activation and regulation of the inflammasomes / Latz E., Xiao T.S., Stutz A., [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – Vol. 13(6). – P. 397-411
51. Man S.M. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity / Man S.M., Kanneganti T.D. // *Nature Reviews Immunology*. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 7-21.
52. An overview of the non-canonical inflammasome / Downs K.P., Nguyen H., Dorfleutner A., [et al.] // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2020. – Vol. 76(100924). – doi: 10.1016/j.mam.2020.100924.
53. Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease / Elkon K.B., Hughes G.R., Bywaters E.G., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 1982. – Vol. 25(6). – doi: 10.1002/art.1780250607.
54. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity / Nirmala N., Brachat A., Feist E., [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2015. – Vol. 13(50). – doi: 10.1186/s12969-015-0047-3.
55. Still G.F. On a Form of Chronic Joint Disease in Children / Still G.F. // *Medico-Chirurgical Transactions*. – 1897. – Vol. 80(9). – P. 47-60.
56. Bywaters E.G. Still's disease in the adult / Bywaters E.G. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1971. – Vol. 30(2). – doi: 10.1136/ard.30.2.121.
57. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease / Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 1992. – Vol. 19(3). – P. 424-430.



58. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies / Efthimiou P., Kontzias A., Hur P., [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2021. – Vol. 51(4). – P. 858-874.
59. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan / Wakai K., Ohta A., Tamakoshi A., [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 1997. – Vol. 7(4). – doi: 10.2188/jea.7.221.
60. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France / Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J.H., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1995.- Vol. 54(7). – doi: 10.1136/ard.54.7.587.
61. Gupta R.C. Still's disease in an adult: A link between juvenile and adult rheumatoid arthritis / Gupta R.C., Mills D.M. // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1975. – Vol. 269(1). – doi: 10.1097/00000441-197501000-00015.
62. Strumpf I.J. Case report: Adult-onset Still's disease, variant of rheumatoid arthritis / Strumpf I.J, Lazar J.D. // *Postgraduate Medical Journal*. – 1975. – Vol. 58(4). – doi: 10.1080/00325481.1975.11714179.
63. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease / Fitzgerald A.A., Leclercq S.A., Yan A., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2005. – Vol. 52(6). – doi: 10.1002/art.21061
64. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France / Lequerré T., Quartier P., Rosellini D., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2008. – Vol. 67(3). – doi: 10.1136/ard.2007.076034.
65. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years / Nakahara H., Mima T., Yoshio-Hoshino N., [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2009. – Vol. 19(1). – P. 69-72.
66. Possible macrophage activation syndrome following initiation of adalimumab in a patient with adult-onset Still's disease / Souabni L., Dridi L., Ben Abdelghani K., [et al.] // *The Pan African Medical Journal*. – 2014. – Vol. 17(94). – doi: 10.11604/pamj.2014.17.94.3386.

67. Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial / Kedor C., Listing J., Zernicke J., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79(1090) – doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217155
68. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade / Pascual V., Allantaz F., Arce E., [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2005. – Vol. 201(9). – doi: 10.1084/jem.20050473.
69. How the study of children with rheumatic diseases identified interferon-alpha and interleukin-1 as novel therapeutic targets / Pascual V., Allantaz F., Patel P., [et al.] // *Immunological Reviews*. – 2008. – Vol. 223(1). – P. 39-59.
70. Hayem F. Is Still's disease an autoinflammatory syndrome? / Hayem F. // *Joint Bone Spine*. – 2009. – Vol. 76(1). – P. 7-9.
71. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy / Brachat A.H., Grom A.A., Wulffraat N., [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. – 2017. – Vol. 19(1). – doi: 10.1186/s13075-016-1212-x.
72. Моисеев, С. В. Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения / С. В. Моисеев, П. И. Новиков, В. В. Рамеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2017. – Т. 26. – № 4. – С. 15-20.
73. Papa, R. The expanding pathways of autoinflammation: a lesson from the first 100 genes related to autoinflammatory manifestations / Papa, R., Picco, P., Gattorno, M. // *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. – 2020. -Vol. 120(1). – P. 1-44.
74. Savic S. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases / Savic S., Caseley E.A., McDermott M.F. // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16(4). – P. 222-237.

75. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies / Harapas C.R., Steiner A., Davidson S., [et al.] // *Current Rheumatology Reports*. – 2018. – Vol. 20(7). – doi: 10.1007/s11926-018-0750-4.
76. Моисеев, С. В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний / С. В. Моисеев, В. В. Рамеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2022. – Т. 31. – № 2. – С. 5-13.
77. The labyrinth of autoinflammatory disorders: a snapshot on the activity of a third-level center in Italy / Cantarini L., Vitale A., Lucherini O.M., [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2015. – Vol. 34(1). – P. 17-28.
78. Lachmann H.J. Periodic fever syndromes / Lachmann H.J. // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. – 2017. – Vol. 31(4). – P. 596-609
79. Systemic autoinflammatory disease in adults / Betrains A., Staels F., Schrijvers R., [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2021. – Vol. 20(4). – doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774
80. Late-onset familial mediterranean fever: single-center experience and literature review / Aydin O., Egeli B.H., Ozdogan H., [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 17(5). – P. 1301-1306.
81. Severe Adult-onset Still Disease with Constrictive Pericarditis and Pleuritis That Was Successfully Treated with Tocilizumab in Addition to Corticosteroids and Cyclosporin A / Kawaguchi H., Tsuboi H., Yagishita M., [et al.] // *Internal Medicine Journal*. – 2018. – Vol. 57(7). – P. 1033-1038.
82. Синдром Шнитцлер: обзор литературы, собственное наблюдение, опыт лечения ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом / С. О. Салугина, В. Р. Городецкий, Е. С. Федоров [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89. – № 11. – С. 111-115.
83. Case 2-2022: A 70-Year-Old Man with a Recurrent Left Pleural Effusion / Grayson P.C., Perugino C.A., Dinculescu V.V., [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386(3). – P. 274-283.

84. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of familial Mediterranean fever / Okutur K., Seber S., Oztekin E., [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2008. – Vol. 14(1). – P.139–141.
85. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade / Zimand S., Tauber T., Hegesch T., [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 1994. – Vol. 12(1). – P. 67–69
86. Cardiac tamponade as first manifestation in Mediterranean fever with autosomal dominant form / Sánchez F.F., Martínez V.M., Fernández B.A., [et al.] // *Anales de Pediatría*. – 2015. – Vol.82(1). – P.82-85
87. Erken E. Cardiac disease in familial Mediterranean fever / Erken E., Erken E. // *Rheumatology International*. – 2018. – Vol. 38(1). – P. 51-58.
88. Two adult siblings with atypical cryopyrin-associated periodic syndrome due to a novel M299V mutation in NLRP3 / Verma D., Eriksson P., Sahdo B., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2010. – Vol. 62(7). – doi: 10.1002/art.27489.
89. Berman N. Cryopyrin-associated periodic fever syndrome presenting with fevers and serositis related to a novel NLRP3 gene mutation / Berman N., Dunham J., Vivino F. // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2014. – Vol. 20(8). – doi: 10.1097/RHU.0000000000000190.
90. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome / Ozen S., Kuemmerle-Deschner J.B., Cimaz R., [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2017. – Vol. 69(4). – P. 578-586.
91. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review / Zhang S. // *Pediatric Rheumatology*. – 2016. – Vol. 14(1). – doi: 10.1186/s12969-016-0091-7.
92. Fautrel B. Adult-onset Still disease / Fautrel B. // *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. – 2008. – Vol. 22(5). – doi:10.1016/j.berh.2008.08.006.
93. Soriano A. Familial Mediterranean fever: new phenotypes / Soriano A., Manna R. // *Autoimmunity Reviews*. – 2012. – Vol. 12(1). – doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.019.

94. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever / Ozen S., Demirkaya E., Erer B., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75(4). – doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
95. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics / Tamir N., Langevitz P., Zemer D., [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 1999. – Vol. 87(1). – P. 30-35
96. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers / Gattorno M, Hofer M, Federici S, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78(8). – P. 1025-1032.
97. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever / Livneh A., Langevitz P., Zemer D., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 1997. – Vol. 40(10). – doi: 10.1002/art.1780401023. PMID: 9336425.
98. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist / Romano M., Arici Z.S., Piskin D., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81(7). – P.907-921.
99. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease / Beck D.B., Ferrada M.A., Sikora K.A., [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383(27). – P. 2628-2638.
100. USAID Associated with Myeloid Neoplasm and VEXAS Syndrome: Two Differential Diagnoses of Suspected Adult Onset Still's Disease in Elderly Patients/ Delplanque M., Aouba A., Hirsch P., [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. - 2021. – Vol. 10(23). – doi: 10.3390/jcm10235586.
101. Azacytidine Treatment for VEXAS Syndrome / Raaijmakers M.H.G.P., Hermans M., Aalbers A., [et al.] // *Hemasphere*. – 20216 – Vol. 5(12). – doi: 10.1097/HS9.0000000000000661.
102. New monogenic autoinflammatory diseases: 2021 year in review / Papa R., Caorsi R., Volpi S., [et al.] // *Immunology Letters*. – 2022. – Vol. 248(8). – P. 96-98.

103. Havnaer A. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment / Havnaer A., Han G. // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2019. – Vol. 20(4). – P. 539-564.
104. Daniel P. A case of recurrent benign fibrinous pericarditis / Daniel P. // *American Heart Journal*. – 1927. – Vol. 2(3). – P. 327-330.
105. Weiss M.M. Acute idiopathic pericarditis treated with cortisone / Weiss M.M. // *J Ky State Med Assoc*. – 1952. – Vol. 50(9). – P. 393-398.
106. Cattan R. Acute rheumatoid arthritis with pericarditis, pleuropulmonary congestion, hemorrhagic and uremigenic nephritis; treatment by cortisone and sodium salicylate; cure / Cattan R., Frumusan P., Chaouat J. // *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. – 1952. – Vol. 68(1-2). – P. 11-18
107. McGinn J.T. Indomethacin for pericarditis / McGinn J.T. // *The New England Journal of Medicine*. – 1968. – Vol. 279(8). – P. 436-439.
108. Lawrence LT. Chronic constrictive pericarditis with unexpected remission / Lawrence L.T., Rochmis P.G. // *Journal of the American Medical Association*. – 1967. – Vol. 202(1). – doi: 10.1001/jama.202.1.160.
109. Asplen CH. Azathioprine therapy of steroid-responsive pericarditis / Asplen C.H., Levine H.D. // *American Heart Journal*. – 1970. – Vol. 80(1). – doi: 10.1016/0002-8703(70)90044-x.
110. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a singlecentre experience/ Vianello F., Cinetto F., Cavarro M., [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 147(3). – P. 477-478.
111. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis / Imazio, M., Lazaros, G., Picardi E., [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2016. – Vol. 17(4). – P. 263–269.
112. Leung Y.Y. Colchicine - Update on mechanisms of action and therapeutic uses / Leung Y.Y., Yao H.L.L., Kraus V.B. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2015. – Vol. 45(3). – doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.

113. Алекберова, З. С. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные / З. С. Алекберова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58. – № 2. – С. 183-190.
114. Mamou H. Maladie périodique amylogène / Mamou H. // La Semaine des Hôpitaux. – 1955. – Vol. 31(7). – P.388-391.
115. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial / Dinarello C.A., Wolff S.M., Goldfinger S.E., [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1974. – Vol. 291(18). – P. 934-937
116. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine / Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramió J, [et al.]// Circulation. – 1990. – Vol. 82(4). – doi: 10.1161/01.cir.82.4.1117.
117. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience / Adler Y., Finkelstein Y., Guindo J., [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97(21). – doi: 10.1161/01.cir.97.21.2183. PMID: 9626180
118. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial / Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 165(17). – doi: 10.1001/archinte.165.17.1987.
119. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? / Picco P., Brisca G., Traverso F., [et al.] // Arthritis and Rheumatology. – 2009. – Vol. 60(1). – P. 264-268.
120. Pathogenetic mechanisms, new drugs, and old problems in idiopathic recurrent pericarditis: comment on the article by Picco et al / Brucato A., Imazio M., Spodick D., [et al.] // Arthritis and Rheumatology. – 2009. – Vol. 60(8). – doi: 10.1002/art.24755.
121. RHAPSODY: Rationale for and design of a pivotal Phase 3 trial to assess efficacy and safety of riloncept, an interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  trap, in patients with recurrent pericarditis / Klein A.L., Imazio M., Brucato A., [et al.] // American Heart Journal. – 2020. – Vol. 228(10). – P. 81-90.

122. Hepatic abnormalities in adult onset Still's disease / Esdaile J.M, Tannenbaum H., Lough J., [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 1979. – Vol. 6(6). – P. 673-679.
123. Treatment of adult-onset Still's disease: a review / Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M., Henry T., [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2014. – Vol. 22(11). – P. 33-43.
124. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease / Fautrel B., Borget C., Rozenberg S., [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 1999. – Vol. 26(2). – P. 373–378.
125. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs / Vignes S., Wechsler B., Amoura Z., [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 1998. – Vol. 16(3). – P. 295–298.
126. Kim H-A. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease / Kim H-A., Sung J-M., Suh C-H. // *Rheumatology International*. – 2012. – Vol. 32(5). – P. 1291–1298.
127. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature / Gerfaud-Valentin M., Hot A., Huissoud C., [et al.] // *Rheumatology International*. – 2014. – Vol. 34(6). – P. 867–871.
128. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France / Lequerré T., Quartier P., Rosellini D., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2008. – Vol. 67(3). – P. 302-308.
129. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis / Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 1995. – Vol. 38(6). P. 727-735.
130. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease / Husni M.E., Maier A.L., Mease P.J., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2002. – Vol. 46(5). – P.1171–1176.



131. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients / Kokkinos A., Iliopoulos A., Greka P., [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2004. – Vol. 23(1). – P. 45-49.
132. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases / Fautrel B., Sibilia J., Mariette X., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol. 64(2). – P. 262-266.
133. Is anti-TNF switching in refractory Still's disease safe and effective? / Aikawa N.E., Ribeiro A.C., Saad C.G., [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2011. – Vol. 30(8). – P. 1129-1134.
134. Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration / Kaneko K., Kaburaki M., Muraoka S., [et al.] // *International Journal of Rheumatology*. – 2010. – Vol. 13(4). – P. 67-69.
135. A rare trigger for macrophage activation syndrome / Agarwal S., Moodley J., Ajani G.G., [et al.] // *Rheumatology International*. – 2011. – Vol. 31(3). – P. 405-407.
136. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease / Iwamoto M., Nara H., Hirata D., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2002. – Vol. 46 (12). – P. 3388–3389
137. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years / Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N, [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2009. – Vol. 19(1). – P. 69-72.
138. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Vol. 68(1). – P. 153–154.
139. Tocilizumab in refractory adult Still's disease / Puechal X., DeBandt M., Berthelot J.M., [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2011. -Vol. 63(9). – P. 155-159
140. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients / Ortiz-Sanjuan F., Blanco R., Calvo-Rio V., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2014. – Vol. 66(6). – P. 1659-1665

141. Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective study of 22 cases / Song S.T., Kim J.J., Lee S., [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2016. – Vol. 34(6). – P. 64-71.
142. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: a meta-analysis / Ma Y., Wu M., Zhang X., [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2018. – Vol. 28(5). – P. 849-857
143. Simeni Njonnou S.R. Efficacy of sarilumab in adult-onset Still's disease as a corticosteroid-sparing agent. / Simeni Njonnou S.R., Soyfoo M.S., Vandergheynst F.A. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – Vol.58(10). – P. 1878-1879.
144. Vasques Godinho F.M. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra/ Vasques Godinho F.M., Parreira Santos M.J., Canas da Silva J. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol. 64(4). – P.647
145. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France / Lequerre T., Quartier P., Rosellini D., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2008. – Vol. 67(3). – P. 302-308.
146. Laskari K. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study / Laskari K., Tzioufas A.G., Moutsopoulos H.M. // *Arthritis Research and Therapy*. – 2011. – Vol. 13(3). – doi: 10.1186/ar3366.
147. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. / Nordstrom D., Knight A., Luukkainen R., [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2012. – Vol. 39(10). – P. 2008–2011.
148. Comparison of early vs. delayed anakinra treatment in patients with adult onset Still's disease and effect on clinical and laboratory outcomes / Vitale A., Cavalli G., Ruscitti P., [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7(42). – doi:10.3389/fmed.2020.00042
149. Насонов, Е.Л. Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых / Е. Л. Насонов. // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – Т. 56. – № 2. – С. 35-40

150. Kontzias A. The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease / Kontzias A., Efthimiou P. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 42(2). – P. 201-205
151. Abadie B.Q. Interleukin-1 Antagonists for the Treatment of Recurrent Pericarditis / Abadie B.Q, Cremer P.C. // *BioDrugs*. – 2022. – Vol. 36(4). – P. 459-472.
152. Petryna O. IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease / Petryna O., Cush J.J., Efthimiou P. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. – Vol. 71(12). – P. 2056 - 2057
153. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis / Das R., Guan P., Sprague L., [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127(13). – P. 1666-1675.
154. La Rosée P. Alleviating the storm: ruxolitinib in HLH / La Rosée P. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127(13). – doi: 10.1182/blood-2016-02-697151.
155. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice / Maschalidi S., Sepulveda F.E., Garrigue A., [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 128(1). – P. 60-71.
156. Tofacitinib inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced NLRP3 inflammasome activation in human neutrophils / Furuya M.Y., Asano T., Sumichika Y., [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. – 2018. – Vol. 20(1). – P. 196-198.
157. Mixed results with baricitinib in biological-resistant adult-onset Still's disease and undifferentiated systemic autoinflammatory disease / Kacar M., Fitton J., Gough AK., [et al.] // *RMD Open: Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*. – 2020. – Vol. 6(2). – doi: 10.1136/rmdopen-2020-001246
158. Tofacitinib-induced remission in refractory adult-onset Still's disease complicated by macrophage activation syndrome / Honda M., Moriyama M., Kondo M., [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2020. – Vol. 49(4). – P. 336–338.
159. Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China / Hu Q., Wang M., Jia J., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79(6). – P. 842-844.

160. A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis / Zhang Q., Wei A., Ma H.H., [et al.] // *Haematologica*. – 2021. – Vol. 106(7). – P. 1892–1901.
161. Giacomelli R. A comprehensive review on adult onset Still's disease/ Giacomelli R., Ruscitti P., Shoenfeld Y. // *Journal of Autoimmunity*. – 2018. – Vol. 93(9). – P. 24-36.
162. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome / Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10(2). – P. 1-11.
163. Successful treatment of secondary macrophage activation syndrome with emapalumab in a patient with newly diagnosed adult-onset Still's disease: case report and review of the literature/ Gabr J.B., Liu E., Mian S., [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 8(14). – doi: 10.21037/atm-20-3127
164. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease / Gabay C., Fautrel B., Rech J., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77(6). – P. 840-847.
165. Prolonged treatment with Tadekinig alfa in adult-onset Still's disease / Kiltz U., Kiefer D., Braun J., [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79(1). – doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214496
166. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease / Ma Y., Meng J., Jia J., [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 60(9). – P. 3986–4000.
167. Hamilton JA. GM-CSF in inflammation / Hamilton JA. // *Journal of Experimental Medicine*. - 2020. – Vol. 217(1). – doi: 10.1084/jem.20190945.
168. Progress in Biological Therapies for Adult-Onset Still's Disease / Galozzi P., Bindoli S., Doria A., [et al.] // *Biologics*. – 2022. – Vol. 16(1). – P. 21-34.
169. Moltrasio C. NLRP3 inflammasome and NLRP3-related autoinflammatory diseases: From cryopyrin function to targeted therapies / Moltrasio C., Romagnuolo M., Marzano A.V. // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13(1). – doi: 10.3389/fimmu.2022.1007705.
170. Dapansutrile, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial / Klück V.,

Jansen T.L.T.A., Janssen M., [et al.] // *Lancet Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2(5). – P. 270-280.

171. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases/ Coll R.C., Robertson A.A., Chae J.J., [] // *Nature Medicine*. – 2015. – Vol. 21(3). – P. 248-55.

172. MCC950/CRID3 potently targets the NACHT domain of wild-type NLRP3 but not disease-associated mutants for inflammasome inhibition / Vande W.L., Stowe I.B., Šácha P., [et al.] // *PLOS Biology*. – 2019. – Vol.17(9). – P. .

173. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders / Jiang H., He H., Chen Y., [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2017. – Vol. 214(11). – P.3219-3238.

174. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Oral NLRP3 Inflammasome Inhibitor ZYIL1: First-in-Human Phase 1 Studies (Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose) / Parmar D.V., Kansagra K.A., Momin T., [et al.] // *Clinical Pharmacology in Drug Development*. – 2022. – Vol. 0(0). – doi: 10.1002/cpdd.1162

175. Pouchot J. Diagnosis, progression and prognosis, aetiology and treatment of adult-onset Still's disease / Pouchot J., Vinceneux P. // *La Presse médicale*. – 2004. – Vol. 33(15). – P. 1019-1026.

176. Потапенко В. Г. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоцитарного синдрома / Потапенко В.Г., Первакова М.Ю., Лапин С.В. [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2018. – Т.63. - №1. – С.21-27.

177. Lang, R. M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 1-39.

178. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers / Ruscitti P., Cipriani P., Masedu F., [et al.] // *BMC Medicine*. – 2016. – Vol. 14(1). – P. 194-202.
179. Recurrent Pericarditis Epidemiology in the United States / Klein, A., Cremer, P., Kontzias, A., [et al.] // *Annals of Epidemiology*. – 2019. – Vol. 36(71). – doi:10.1016/j.annepidem.2019.08.010
180. Estimating the US pericarditis prevalence using national health encounter surveillance databases / Luis S.A., LeWinter M.M., Magestro M., [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2022. – Vol. 38(8). – P. 1385-1389.
181. Serum ferritin: Past, present and future / Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1800(8). – P. 760-769.
182. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative / Ravelli A., Minoia F., Davi S., [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2016. – Vol. 68(3). – P. 566-576
183. Gonzalez L.L. Role of S100 proteins in health and disease/ Gonzalez L.L, Garrie K., Turner M.D. // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. – 2020. – Vol. 1867(6). – doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118677.
184. Serum calprotectin: review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases / Mariani A., Marsili M., Nozzi M., [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2015. – Vol. 33(1). – P. 109-114.
185. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis / Rau M., Schiller M., Krienke S., [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2010. – Vol. 37(11). – P. 2369-2376.
186. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими

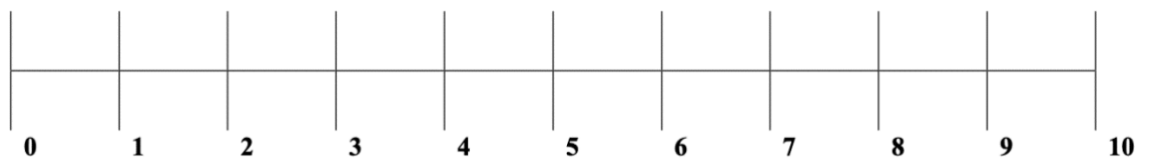
- заболеваниями / Лапин С.В., Маслянский А.Л., Лазарева Н.М.[и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – Т.1. - №1. - С.28-33.
187. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека /Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56. – №4. – С. 19-27.
188. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity / Colafrancesco S., Priori R., Alessandri C., [et al.] // International Journal of Inflammation. - 2012. – Vol. 2012 (1). – doi: 10.1155/2012/156890
189. Life-threatening NLRP4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition / Canna S.W., Girard C., Malle L., [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 139(5). – P. 1698-1701
190. Excess Serum Interleukin-18 Distinguishes Patients with Pathogenic Mutations in PSTPIP1 / Stone D.L., Ombrello A., Arostegui J.I., [et al.] // Arthritis and Rheumatology. – 2021. – Vol. 74(2). – P. 353-357
191. Прогнозирование течения вирусной пневмонии при COVID-19 с помощью шкалы «цитокинового шторма» / Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Лапин С.В., [и др.] // Терапия. – 2021. – Т.6. – С. 42-50
192. Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease / Scheinberg M.A., Chapira E., Fernandes M.L., [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 1996. – Vol. 14(6). – P. 653-655
193. Kırnaz B. MEFV gene allele frequency and genotype distribution in 3230 patients' analyses by next generation sequencing methods / Kırnaz B., Gezgin Y., Berdeli A. // Gene. – 2022. – Vol. 827(146447). – doi: 10.1016/j.gene.2022.146447
194. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations / Touitou I // European Journal of Human Genetics. – 2001. – Vol. 9(7). – P. 473-83.
195. Comparison of Pediatric Familial Mediterranean Fever Patients Carrying Only E148Q Variant With the Ones Carrying Homozygous Pathogenic Mutations / Tanatar A., Karadağ Ş.G., Sönmez H.E., [et al.] // Journal of Clinical Rheumatology. – 2021. – Vol. 27(5). – P. 182-186.

196. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever / Giaglis S., Papadopoulos V., Kambas K., [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2007. – Vol. 71(5). – P. 458-467.
197. Ou-Yang L.J. A case of adult onset Still's disease with mutations of the MEFV gene who is partially responsive to colchicine / Ou-Yang L.J., Tang K.T. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97(15). – doi:10.1097/MD.00000000000010333.
198. Presentation of a new mutation in FMF and evaluating the frequency of distribution of the MEFV gene mutation in our region with clinical findings / Arpacı A., Doğan S., Erdoğan H.F., [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2021. – Vol. 48(3). – P. 2025-2033.
199. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF) / Bernot A, da Silva C, Petit JL, [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 1998. – Vol. 7(8). – P.1317-1325.
200. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: the IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study / Imazio M., Andreis A., De Ferrari G.A., [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2020. – Vol. 27(9). – P. 956-964.



**ПРИЛОЖЕНИЯ*****Шкала оценки интенсивности боли в грудной клетке пациентом***

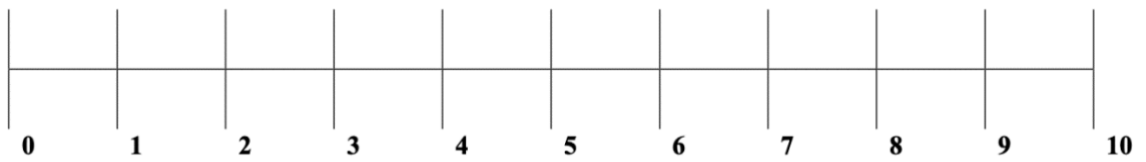
Приложение 1

**Шкала оценки интенсивности боли в грудной клетке пациентом**

*Шкала оценки общего состояния здоровья пациентом*

Приложение 2

**Шкала оценки общего состояния здоровья пациентом**



*Шкала оценки активности заболевания врачом*

Приложение 3

**Шкала оценки активности заболевания врачом**

