

## Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

Мячикова В. Ю.<sup>1</sup>, Маслянский А. Л.<sup>1,3</sup>, Ткаченко О. Ю.<sup>2</sup>, Первакова М. Ю.<sup>2</sup>, Кувардин Е. С.<sup>1</sup>, Лапин С. В.<sup>2</sup>

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) — полигенные аутовоспалительные заболевания, в патогенезе которых центральную роль играют провоспалительные цитокины из суперсемейства интерлейкина-1.

**Цель.** Сравнение концентраций провоспалительных цитокинов, гликозилированного ферритина (ГФ) в сыворотке крови у пациентов ИРП и БСВ в период обострения.

**Материал и методы.** В исследование включено 15 пациентов с БСВ, 15 — ИРП. Диагноз БСВ установлен на основании классификационных критериев Yamaguchi (1992), диагноз ИРП — на основании рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда (2015). Взятие крови у всех пациентов осуществлялось в период рецидива заболевания до начала противовоспалительной терапии.

Проводилось измерение концентрации интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-18 (IL-18), прокальцитонина, общего ферритина, ГФ в сыворотке крови. Полученные результаты сопоставлялись с данными биохимических показателей, концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), количеством лейкоцитов, абсолютным числом нейтрофилов.

**Результаты.** Медиана возраста в группе БСВ составила 28 лет, ИРП — 55 лет. Повышение числа лейкоцитов  $>10^9$ /л выявлено у 10 пациентов в группе БСВ и у 9 пациентов с ИРП. Концентрация СРБ повышена у всех пациентов и не отличалась в исследуемых группах ( $p=0,836$ ).

Наибольшие значения концентрации ферритина, снижение ГФ выявлены в группе БСВ, 1416 нг/мл vs 408 нг/мл,  $p=0,008$  и 12% vs 33,9%,  $p=0,067$ , соответственно. В обеих группах определялись повышенные концентрации IL-6, IL-18. В группе БСВ концентрация IL-18 выше, чем в группе ИРП (2114 пг/мл vs 161,5 пг/мл,  $p<0,001$ ). Концентрации IL-6 в обследуемых группах не отличались (33,9 пг/мл vs 24,9 пг/мл,  $p=0,4$ ). Концентрация IL-1 $\beta$  в сыворотке крови всех обследуемых соответствовала нормальным значениям.

При проведении корреляционного анализа в группе БСВ выявлена прямая зависимость между концентрациями IL-18 и ферритина ( $r_s=0,73$ ,  $p=0,03$ ).

**Заключение.** В ходе исследования нами установлен близкий паттерн изменений воспалительных биомаркеров у пациентов БСВ и ИРП. Наиболее информативным маркером воспаления оказался IL-18.

**Ключевые слова:** идиопатический рецидивирующий перикардит, болезнь Стилла взрослых, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, интерлейкин-18, гликозилированный ферритин.

**Отношения и деятельность.** Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901).

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Мячикова В. Ю.\* — врач-ревматолог, м.н.с. НИЛ ревматологии и иммунопатологии, ORCID: 0000-0002-7590-742X, Маслянский А. Л. — врач-ревматолог, д.м.н., зав. НИЛ ревматологии и иммунопатологии; доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Ткаченко О. Ю. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Научно-медицинского центра по молекулярной медицине, ORCID: 0000-0002-1479-6551, Первакова М. Ю. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Научно-медицинского центра по молекулярной медицине, ORCID: 0000-0001-9630-257X, Кувардин Е. С. — врач-ревматолог, аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8598-0391, Лапин С. В. — к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-медицинского центра по молекулярной медицине, ORCID: 0000-0002-4998-3699.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
myachikova\_vyu@almazovcentre.ru, myachik9191@gmail.com

AB3 — аутовоспалительные заболевания, БСВ — болезнь Стилла взрослых, ГФ — гликозилированный ферритин, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, СРБ — С-реактивный белок, IL — интерлейкин, IL-1 $\beta$  — интерлейкин-1 бета, IL-6 — интерлейкин-6, IL-18 — интерлейкин-18.

Рукопись получена 06.10.2021

Рецензия получена 16.10.2021

Принята к публикации 04.11.2021



**Для цитирования:** Мячикова В. Ю., Маслянский А. Л., Ткаченко О. Ю., Первакова М. Ю., Кувардин Е. С., Лапин С. В. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4715. doi:10.15829/1560-4071-2021-4715

## Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease

Myachikova V. Yu.<sup>1</sup>, Maslyansky A. L.<sup>1,3</sup>, Tkachenko O. Yu.<sup>2</sup>, Pervakova M. Yu.<sup>2</sup>, Kuvardin E. S.<sup>1</sup>, Lapin S. V.<sup>2</sup>

Idiopathic recurrent pericarditis (IRP) and adult-onset Still's disease (AOSD) are polygenic autoinflammatory diseases, in the pathogenesis of which proinflammatory cytokines from the interleukin-1 superfamily play a central role.

**Aim.** To compare serum concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin (GF) in patients with IRP and AOSD during an exacerbation.

**Material and methods.** The study included 15 patients with AOSD, 15 — IRP. The diagnosis of AOSD was established using the Yamaguchi criteria (1992). IRP was diagnosed in accordance with the 2015 European Society of Cardiology on the diagnosis

and management of pericardial diseases. Blood sampling from all patients was carried out during the recurrence period prior to the anti-inflammatory therapy initiation. The serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), procalcitonin, total ferritin and GF was assessed. The results obtained were compared with levels of biochemical parameters, high-sensitivity C-reactive protein (CRP), as well as with white blood cell (WBC) and neutrophil counts.

**Results.** The median age in the AOSD group was 28 years, and the IRP — 55 years. An increase WBC count  $>10^9$ /L was detected in 10 and 9 patients in the

AOSD and IRP groups, respectively. The concentration of CRP was increased in all patients and did not differ in the study groups ( $p=0,836$ ).

The highest values of ferritin and GF levels were found in the AOSD group (1416 ng/ml vs 408 ng/ml,  $p=0,008$ ) and (12% vs 33,9%,  $p=0,067$ ), respectively. In both groups, increased concentrations of IL-6 and IL-18 were determined. In the AOSD group, the concentration of IL-18 was higher than in the IRP group (2114 pg/ml vs 161,5 pg/ml,  $p<0,001$ ). IL-6 concentrations in the study groups did not differ (33,9 pg/ml vs 24,9 pg/ml,  $p=0,4$ ). IL-1 $\beta$  serum concentration in all subjects corresponded to normal values.

Correlation analysis in the AOSD group revealed a direct relationship between the IL-18 and ferritin concentrations ( $r_s=0,73$ ,  $p=0,03$ ).

**Conclusion.** The study established a similar pattern of changes in inflammatory biomarkers in patients with AOSD and IRI. The most informative marker of inflammation was IL-18.

**Keywords:** idiopathic recurrent pericarditis, adult-onset Still's disease, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-18, glycosylated ferritin.

**Relationships and Activities.** Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-901).

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) относятся к группе клинически сходных редких полигенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), объединённых схожим патогенезом [1]. Предполагается, что в их основе лежит дисрегуляция врожденного иммунитета, приводящая к активации NLRP3-инфламмосомы. Центральная роль отводится синтезу интерлейкина-1 (IL-1) и интерлейкина-18 (IL-18). В связи с низкой заболеваемостью и распространенностью, заболевания внесены в перечень редких (орфанных) заболеваний Российской Федерации (правка от 23.06.2021) [2]. Входят в реестр редких нозологий Европы — orphaned [3]. Распространенность данных заболеваний в Европе для ИРП составляет 6-8 на 100 тыс. [4], для БСВ — 0,16-0,4 на 100 тыс. [5]. Публикаций, в которых оценивается распространенность БСВ в России, не представлено. Единственная статья, оценивающая распространенность ИРП в Российской Федерации, опубликована в январе 2021г [6].

В настоящее время общепризнанные в мире критерии, используемые для подтверждения ИРП, указаны в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015г [4]. Диагноз рецидивирующего перикардита верифицируется в случае повторного эпизода перикардита, возникшего как минимум через 4-6 нед. после купирования первого эпизода острого перикардита. К подтверждающим признакам перикардита относят клинко-инструментальные данные (типичная боль за грудиной, новый выпот в полость перикарда либо ухудшение предыдущего, характерные признаки на электрокардиограмме), дополнительные критерии ИРП, такие как лихорадка, плеврит, повышение острофазовых показателей, нейтрофилез, изменение показателей

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; <sup>3</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Myachikova V.Yu.\* ORCID: 0000-0002-7590-742X, Maslyansky A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Tkachenko O.Yu. ORCID: 0000-0002-1479-6551, Pervakova M.Yu. ORCID: 0000-0001-9630-257X, Kuvardin E. S. ORCID: 0000-0001-8598-0391, Lapin S. V. ORCID: 0000-0002-4998-3699.

\*Corresponding author: myachikova\_vyu@almazovcentre.ru, myachik9191@gmail.com

**Received:** 06.10.2021 **Revision Received:** 16.10.2021 **Accepted:** 04.11.2021

**For citation:** Myachikova V.Yu., Maslyansky A. L., Tkachenko O.Yu., Pervakova M.Yu., Kuvardin E. S., Lapin S. V. Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4715. doi:10.15829/1560-4071-2021-4715

печеночных проб [7], в настоящее время не являются облигатными, но служат клиническим ориентиром для подтверждения ИРП в спорных случаях. Однако подтвердить тот факт, что рецидивирующий перикардит *идиопатический*, возможно лишь проведя широкий дифференциальный поиск, в который включена и БСВ.

В связи с отсутствием диагностических и патогномоничных маркеров при БСВ, было предложено >7 классификаций критериев заболевания, ни одни из которых не обладают 100% чувствительностью и специфичностью. Наиболее широко используемыми классификационными критериями признаны критерии Yamaguchi с чувствительностью 96% и специфичностью 92% [8]. Критерии подразделяются на большие и малые. Для подтверждения диагноза БСВ необходимо набрать 5 критериев, 2 из которых большие, *при условии*, что другие возможные причины перикардита исключены. К большим критериям относят лихорадку >39° С, длящуюся не <1 нед., лейкоцитоз  $10^*10^9$ /л, типичную сыпь, артралгии в течение 2 нед. К малым относят боль в горле, лимфоаденопатию и/или спленомегалию, изменение печеночных проб, отрицательный антинуклеарный фактор и ревматоидный фактор. Таким образом, если у пациента в клинической картине превалирует лихорадка и серозиты, а в лабораторных показателях — нейтрофильный лейкоцитоз, незначительное повышение аминотрансфераз, отрицательные показатели антинуклеарного и ревматоидного фактора, при инструментальном обследовании выявлена умеренная лимфоаденопатия — то даже при отсутствии суставных симптомов (артралгии и артриты) диагноз БСВ правомочен.

БСВ в зависимости от клинической картины принято подразделять на преимущественно суставную и преимущественно системную (в т.ч. без поражения

Таблица 1

Клинические и лабораторные характеристики пациентов с ИРП и БСВ

Показатель (нормы)	БСВ, n (%)	ИРП, n (%)	p
Количество пациентов	15 (100%)	15 (100%)	
Пол (женский/мужской)	12/3	11/4	
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/ч, (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, %, (>78,3% — норма, 30,5-78,2% — умеренное снижение, <30,4% — выраженное снижение)	12,0 [0,1;29,1]	33,9 [29;38]	0,067
IL-6, пг/мл, (0,0-10,0)	33,9 [10,7;56,7]	24,9 [9,9;43,3]	0,4
IL-18, пг/мл, (104,0-270,0)	2114 [1994;2127]	161,5 [120,8;285,2]	<0,001
IL-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

**Сокращения:** АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, БСВ — болезнь Стилла взрослых, ГФ — гликозилированный ферритин, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, ПКТ — прокальцитонин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, IL-1 — интерлейкин-1, IL-6 — интерлейкин-6, IL-18 — интерлейкин-18.

опорно-двигательного тракта) форму, а по характеру течения заболевания — на моноциклическое, полициклическое и хроническое [9].

ИРП и БСВ — заболевания — исключения. Парадоксально, что для постановки диагноза ИРП необходимо исключить БСВ, и наоборот. Однако, когда речь идет о системной форме БСВ с серозитами (как это продемонстрировано на примере) — это становится практически невозможно.

Таким образом, диагностика ИРП и БСВ осложняется рядом особенностей:

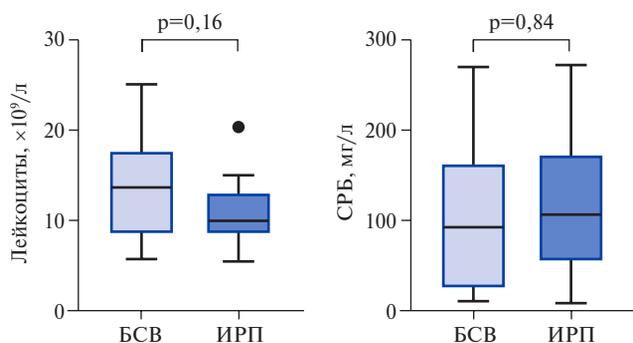
1. Отсутствием специфичных биомаркеров заболевания, выявляемых как во время обострения, так и во время ремиссии.
2. Отсутствием известных генетических мутаций.
3. Неспецифичностью симптомов (лихорадка, серозиты, артралгии, миалгии).
4. Невозможностью подтверждения диагноза в отсутствие признаков обострения заболевания.
5. Наличием экстракардиальных проявлений у многих больных ИРП, с одной стороны, и проявлений

серозита в структуре системных вариантов БСВ, с другой.

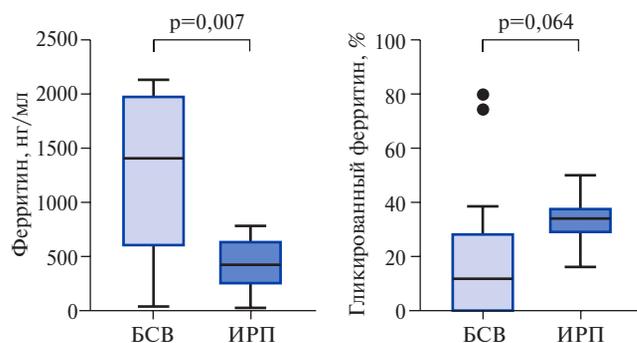
Вышеперечисленное делает актуальным проведение поисковых работ для выявления новых маркеров заболевания.

### Материал и методы

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 2020гг. Диагноз ИРП установлен согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015г [4]. Диагноз БСВ подтвержден на основании классификационных критериев Yamaguchi [8]. Пациенты включены во время рецидива заболевания. Рецидив ИРП подтверждался при наличии всех 3-х симптомов — повышение С-реактивного белка (СРБ), новый выпот в полость перикарда либо ухудшение предыдущего и типичная боль за грудиной. БСВ расценивался как рецидив при повы-



**Рис. 1.** Концентрация СРБ и количество лейкоцитов у пациентов с БСВ и ИРП. **Сокращения:** БСВ — болезнь Стилла взрослых, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, СРБ — С-реактивный белок.



**Рис. 2.** Сравнение концентрации ферритина и процента ГФ в сыворотке крови у пациентов с БСВ и ИРП.

**Сокращения:** БСВ — болезнь Стилла взрослых, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит.

шении концентрации СРБ выше референса 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).

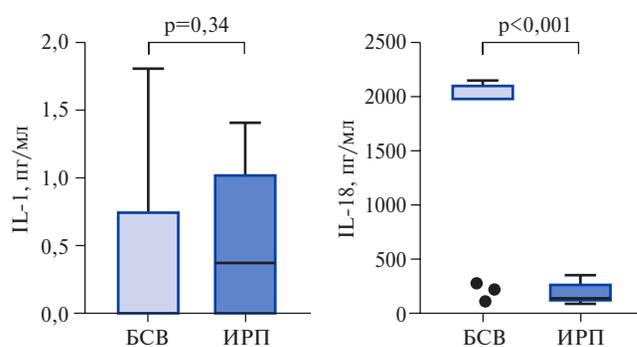
Взятие крови у всех пациентов осуществлялось с утра натощак в период рецидива основного заболевания до начала противорецидивной терапии.

Изменение концентраций IL-1, IL-6, IL-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 гликолизированного ферритина (ГФ) описана в статье Потапенко В. Г. и др. 2018г [10]. Исследование клинического анализа крови, СРБ и аминотрансфераз с использованием стандартных коммерческих реагентов.

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;75-го 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  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование включены 15 пациентов с БСВ, 15 с ИРП. Медиана возраста составила у пациентов



**Рис. 3.** Сравнение концентраций IL-18 и IL-1 в сыворотке крови у пациентов с БСВ и ИРП.

**Сокращения:** БСВ — болезнь Стилла взрослых, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, IL-1 — интерлейкин-1, IL-18 — интерлейкин-18.

БСВ 28 лет [25;42], ИРП — 55 лет [44;66]. Клинико-лабораторная характеристика групп, медианы анализируемых показателей представлены в сводной таблице 1.

Нейтрофильный лейкоцитоз  $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$  выявлен у 10 пациентов с БСВ и у 9 пациентов с ИРП. Медианы концентрации острофазовых маркеров, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза повышены у всех пациентов и статистически не отличалась в исследуемых группах. Концентрация СРБ и количество лейкоцитов в исследуемых группах представлены на рисунке 1. Отличия выявлены по следующим показателям — медиана возраста, концентрация ферритина, ГФ и степени повышения уровня IL-18.

Концентрация ферритина повышена в обеих группах. В группе БСВ повышение концентрации ферритина статистически более значимо (1416 пг/мл vs 408 пг/мл,  $p=0,008$ ), в равной степени, как и снижение его гликолизированной фракции (12% vs 33,9%,  $p=0,067$ ) (рис. 2). Концентрации IL-6 и IL-18 повышены в обеих группах, однако в группе БСВ концентрация IL-18 статистически значимо

выше (2114 пг/мл vs 161,5 пг/мл,  $p \leq 0,001$ ) (рис. 3). Концентрация IL-1 не превышала референсных значений и не отличалась в исследуемых группах (рис. 3).

При проведении корреляционного анализа в группе БСВ наблюдалась прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-18, ферритина ( $r_s=0,73$ ,  $p=0,03$ ). Других корреляций между клинико-лабораторными параметрами выявлено не было, вероятно, вследствие малой выборки.

### Обсуждение

Согласно данным, полученным в ходе исследования, различий в группах по таким показателям, как количество лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов, СРБ и аминотрансферазы, не выявлено. Это подтверждает факт, что отличить ИРП от БСВ, применяя стандартные подходы диагностики, невозможно. В отсутствие установленной генетической предрасположенности, информативных диагностических лабораторных тестов, представляет интерес рассмотрение более широкой панели воспалительных биомаркеров на предмет оценки их диагностической значимости.

**Ферритин и ГФ.** В норме  $>78\%$  ферритина существует в гликозилированной форме. При повышенном синтезе ферритина клетками (макрофаги, клетки Купфера, гепатоциты, эндотелий) гликозилирование белка снижается, что приводит к изменению соотношения свободного ферритина и его гликозилированной формы в сыворотке крови. В 2002г Fautrel B, et al. [11] в качестве лабораторного критерия БСВ предложили использовать ГФ, выраженный в процентном отношении к общему ферритину. За диагностическое значение принят показатель ГФ  $\leq 20\%$ . Определение ГФ не проводилось при других АВЗ. В настоящем 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, менее выраженным лейкоцитозом.

**Цитокины.** Суперсемейство цитокинов IL-1 насчитывает 11 представителей. Они являются важнейшими регуляторами воспаления, контролируя различные процессы врожденного иммунитета [12]. Наибольший интерес представляют IL-1 $\beta$  и IL-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 [13, 14] как в лечении БСВ, так и ИРП.

**IL-1.** IL-1 подразделяется на 2 независимых цитокина — IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , объединенных общим рецепто-

ром (IL-1R1) и выполняющих схожие биологические функции.

IL-1 $\beta$  принадлежит центральная роль в патогенезе АВЗ. Его значение подтверждено клиническими исследованиями при различных АВЗ с использованием блокаторов IL-1, где процент респондеров превышал 90% [13, 14].

На основании полученных в ходе настоящей работы данных, повышение концентрации IL-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 IL-1 $\beta$ , во-вторых, малым периодом полу-жизни цитокина.

**IL-18.** IL-18 является одним из ключевых цитокинов, синтезируемых в ответ на активацию клеток моноцитарного ряда. Его значимое повышение отмечено при таких заболеваниях, как БСВ [15, 16], рецидивирующий синдром активации макрофагов, синдром активации макрофагов, ассоциированный с потерей функции NLRC4 (NLRC4/MAS) [17] пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне (PAPA) [18]. Умеренное повышение выявлено при инфекционных процессах, таких как COVID-19 [19], сепсис [15].

Исследований, оценивающих концентрацию IL-18 при ИРП не представлено, в настоящем исследовании концентрация IL-18 у пациентов с ИРП исследована впервые. Выявлено повышение концентрации IL-18 в исследуемых группах, у пациентов с БСВ концентрация выше, что коррелировало с концентрацией ферритина. Наши данные сопоставимы с данными Priori R, et al. (2014) [15], где выявлена корреляция между концентрациями IL-18 и ферритином. В ее работе также отмечена корреляция между активностью заболевания и IL-18, в нашей когорте это не продемонстрировано, что может быть связано с меньшей выборкой.

В работе Colafrancesco S, et al. (2012) [16] продемонстрирована взаимосвязь между концентрацией IL-18 и худшим прогнозом, активностью заболевания, риском развития синдрома активации макрофагов.

Некоторыми авторами выдвигалась гипотеза о возможности использования IL-18 как дополнительного диагностического маркера БСВ [20]. Однако накопленные данные не подтверждают данную гипотезу. Вероятно, определение концентрации IL-18 найдет свое применение при использовании композитных шкал.

**IL-6.** С конца 1990-х началось изучение IL-6 как маркера активности БСВ [21]. В качестве диагностического маркера он не рассматривался, т.к. 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 недостаточной высокой специфичности, однако изучение его концентраций ценно с точки зрения патогенеза и прогнозирования ответа на терапию блокаторами ИЛ-6.

### Заключение

В ходе исследования нами установлен близкий паттерн изменений воспалительных биомаркеров у пациентов БСВ и ИРП, который выражается в повышении цитокинов (ИЛ-18, ИЛ-6), ферритина. Отмечено, что повышение концентрации ИЛ-18 в группе БСВ выше, что

может быть объяснено более генерализованным воспалительным процессом.

Если рассмотреть БСВ и ИРП в едином континууме, то можно проследить определенную закономерность: чем моложе пациент, тем больше системных проявлений (артриты, сыпь, спленомегалия), выше уровни ферритина и ИЛ-18.

Полученных данных недостаточно, чтобы однозначно высказываться об общей классификационной принадлежности, требуется проведение молекулярно-генетического и эпигеномного исследований при данных состояниях.

**Отношения и деятельность.** Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901).

### Литература/References

1. Myachikova VYu, Titov VA, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):155-63. (In Russ.) Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):155-63. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163.
2. List of rare (orphan) diseases. (In Russ.) Перечень редких (орфанных) заболеваний. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
3. The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
4. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2015;36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
5. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):708-22. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.058.
6. Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):72-7. (In Russ.) Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). *Кардиология*. 2021;61(1):72-7. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1475.
7. Bizzi E, Picchi C, Mastrangelo G, et al. Recent advances in pericarditis. *Eur J Intern Med*. 2021;S0953-6205(21)00302-2. doi:10.1016/j.ejim.2021.09.002.
8. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-30.
9. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987;30(2):186-94. doi:10.1002/art.1780300209.
10. Potapenko VG, Pervakova MYu, Lapin SV, et al. The role of fractional ferritin analysis in the diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(1):21-7. (In Russ.) Потепенко В.Г., Пervaкова М.Ю., Лапин С.В. и др. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоци-
- тарного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(1):21-7. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-1-21-27.
11. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(3):194-200. doi:10.1097/00005792-200205000-00003.
12. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, et al. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regen*. 2019;39:12. doi:10.1186/s41232-019-0101-5.
13. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients with Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-12. doi:10.1001/jama.2016.15826.
14. Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1090-7. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217155.
15. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1118-23. doi:10.3899/jrheum.130575.
16. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, et al. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity. *Int J Inflamm*. 2012;2012:156890. doi:10.1155/2012/156890.
17. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1669-82. doi:10.1172/JCI129301.
18. Stone DL, Ombrello A, Arostegui JI, et al. Excess Serum Interleukin-18 Distinguishes Patients with Pathogenic Mutations in PSTPIP1. *Arthritis Rheumatol*. 2021. doi:10.1002/art.41976. Online ahead of print.
19. Tkachenko OYu, Pervakova MYu, Lapin SV, et al. Prediction of the course of viral pneumonia in COVID-19 using the "cytokine storm" scale. *Therapy*. 2021;(6):42-50. (In Russ.) Ткаченко О.Ю., Пervaкова М.Ю., Лапин С.В. и др. Прогнозирование течения вирусной пневмонии при COVID-19 с помощью шкалы "цитокинового шторма". *Терапия*. 2021;(6):42-50.
20. Kudela H, Drynda S, Lux A, et al. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC Rheumatol*. 2019;3:4. doi:10.1186/s41927-019-0053-z.
21. Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(6):653-5.