

Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты

Е.Л. Насонов^{1,2}, Е. Файст³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³Отделение ревматологии Клиники Гелиос Фогельсанг-Гоммерн, партнер по сотрудничеству Магдебургского университета имени Отто фон Герике 39245, Германия, Гоммерн, Софи-в.-Беттихер-Штрассе, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Department of Rheumatology, Helios Clinic Vogelsang-Gommern, cooperation partner of the Otto-von-Guericke University Magdeburg 39245, Germany, Gommern, Sophie-v.-Boetticher-Straße, 1

Болезни Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)) и у взрослых (болезнь Стилла взрослых (БСВ)) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии, в основе которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы, связанные с генетически детерминированными нарушениями механизмов врожденного иммунитета. БСВ впервые была описана 50 лет назад английским ревматологом Эриком Байуотерсом (Eric George Laphorne Bywaters).

Молекулярную основу иммунопатогенеза БСВ составляет активация врожденного иммунитета, связанная с NLRP3 инфламасома-зависимыми механизмами воспаления, характеризуется гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ-18, – индуцирующих синтез других провоспалительных медиаторов воспаления. Представлен обзор новых данных, касающихся механизмов иммунопатологии, клинического полиморфизма, лабораторных биомаркеров и возможностей фармакотерапии БСВ. Особое внимание уделено перспективам применения моноклональных антител к ИЛ-1β – канакинумаба. Рассматриваются проблемы, связанные с общностью клинико-лабораторных нарушений, патогенетических механизмов и фармакотерапии БСВ и коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, интерлейкин 1, COVID-19, канакинумаб, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645–665.

ADULT STILL'S DISEASE: NEW HORIZONS

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Eugen Feist³

Still's disease in children (systemic juvenile idiopathic arthritis – JIA) and adult Still's disease (ASD) are considered as systemic autoinflammatory diseases of unknown etiology, which are based on similar immunopathogenetic mechanisms associated with genetically determined disorders of the mechanisms of innate immunity. ASD was first described 50 years ago by the English rheumatologist Eric George Laphorne Bywaters. The molecular basis of ASD immunopathogenesis is the activation of innate immunity associated with NLRP3 inflammasome-dependent mechanisms of inflammation, characterized by the overproduction of “pro-inflammatory” cytokines – interleukin (IL) 1 and IL-18, inducing the synthesis of other proinflammatory inflammatory mediators. A review of new data concerning the mechanisms of immunopathology, clinical polymorphism, laboratory biomarkers and the possibilities of ASD pharmacotherapy is presented.

Particular attention is paid to the prospects for the use of monoclonal antibodies to IL-1β – canakinumab. The problems associated with the generality of clinical and laboratory disorders, pathogenetic mechanisms and pharmacotherapy of ASD and coronavirus disease 2019 (COVID-19) are considered.

Key words: adult Still's disease, interleukin 1, COVID-19, canakinumab, biologics

For citation: Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):645–665 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета условно разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные [1, 2]. Тем не менее, между этими ведущими формами иммунопатологии человека много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых и генетических факторов, биомаркеров и медиаторов воспаления и подходов к фармакотерапии [2–4]. Поэтому большинство ИВЗ имеют черты как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии («mixed pattern»). Возможность трансформации одной формы иммунопатологического процесса в другую в процессе прогрессирования болезней и/или под влиянием лекарственной терапии составляет патогенетическую основу формирования разнообразных фенотипов и эндотипов в рамках отдельных ИВЗ и развития «парадоксальных» нежелательных лекарственных реакций (НЛР)

[5–10]. Предполагается, что гиперпродукция цитокинов, относящихся к семейству интерлейкина (ИЛ) 1, во многом определяет «перекрест» между механизмами аутоиммунного воспаления и аутовоспаления.

В спектре заболеваний, развитие которых в первую очередь связано с аутовоспалением, особое место занимает болезнь Стилла, впервые описанная английским педиатром Джорджем Фредериком Стиллом (George Frederic Still) в 1897 году у детей [11] и английским ревматологом Эриком Байуотерсом (Eric George Laphorne Bywaters) – в 1971 году у взрослых [12]. 2021 год является юбилейным, ознаменовавшим 50-летие с момента перво-го описания болезни Стилла взрослых (AOSD, adult-onset Still's disease).

В настоящее время болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [13]. В основе этих заболеваний лежат сходные

Контакты: Насонов Евгений Львович,
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@irramn.ru

Поступила 18.10.2021

Принята 25.10.2021

иммунопатогенетические механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов [14–18]. БСВ относится к числу орфанных заболеваний, ее годовая частота колеблется от 0,16 до 0,62 на 100 000 человек, распространенность – от 1 до 24 случаев на 1 млн человек. Развивается БСВ с одинаковой частотой у женщин и у мужчин среднего возраста [18].

Этиология и патогенез

Иммунопатологические процессы, лежащие в основе БСВ, являются предметом интенсивных исследований [18]. БСВ относится к категории полигенных заболеваний, не связанных с семейной предрасположенностью. Хотя в различных этнических группах описана связь между носительством широкого спектра генетических маркеров и риском БСВ, включая молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ): HLA-Bw35, B17, B18, B35, DR2, DR4, DQ1, DRw6, DRB1, DQB1, – а также генов ИЛ-18, сывороточного амилоидного белка A1, макрофагального ингибиторного фактора (МИФ), значение этих связей требует дальнейшего изучения [18]. Среди относительно новых генетических маркеров привлекает внимание семейство LIR (leukocyte immunoglobulin-like receptor) – лейкоцитарных иммуноглобулино-подобных ингибиторных и активаторных рецепторов, относящихся к HLA класса I [19]. Делеция гена функционально активного LILRA3 (SNP rs103294) и увеличение концентрации его растворимой формы в кровяном русле ассоциируются с клинической и лабораторной активностью БСВ [20].

При БСВ (как и при других аутовоспалительных заболеваниях) ведущие механизмы патогенеза связаны с реакциями врожденного иммунитета, основными компонентами которого являются клетки миелоидного ряда (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, естественные киллерные (ЕК) клетки, и др.) [21]. Эти клетки, экспрессируя PRRs (pattern recognition receptors, паттерн-распознающие рецепторы) – TLRs (Toll-like receptors, толл-подобные рецепторы), NLRs (Nod-like-receptors, Nod-подобные рецепторы), CLEC5A/DAP12 (C-type lectin domain family 5 member A/DNAX activation protein 12), и др., – активируются в ответ на патогенные стимулы («сигналы опасности»), которые определяются как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и DAMPs (damage-associated molecular pattern, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями) [22]. Напомним, что к PAMPs относятся компоненты микробов (например, липополисахарид грамотрицательных бактерий), вирусная односпиральная РНК, DAMPs включают широкий круг молекул, в том числе алармины – HMGB1

(high-mobility group protein B1), ИЛ-33, антимикробный пептид LL-37, ИЛ-1 α , дефенсин, белки теплового шока, белки S100, – а также AGE (advanced glycation end products, конечные продукты гликирования), ДНК, гистоны, растворимый (p) CD163, МИФ, компоненты NETs (neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки), и др. Особое значение в инициации БСВ придают TLRs-зависимой сигнализации NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламмосомы. Этот процесс заключается в активации каспазы 1, участвующей в расщеплении про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в биоактивные, зрелые молекулы. ИЛ-1 и ИЛ-18 обладают разнообразными частично перекрещивающимися провоспалительными эффектами: индуцируют свой собственный синтез за счет механизмов аутоамплификации и других «провоспалительных» цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, интерферонов (ИФН) типа I, хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК); стимулируют гранулопоэз; вызывают деструктивные и катаболические тканевые эффекты; индуцируют лихорадку; участвуют в развитии «общих» «конституциональных» симптомов, «воспалительной» и «нейропатической» боли, потери аппетита, депрессии, усталости, нарушения сна, и др. [6, 7]. Активация макрофагов приводит к избыточному образованию ферритина, который не только выполняет роль внутриклеточного депо железа, но и амплифицирует воспалительные реакции, приводя к развитию так называемого «синдрома гиперферритемии» [23]. Наряду с синдромом активации макрофагов (SAM), являющимся наиболее частым и тяжелым осложнением БСВ, спектр заболеваний, протекающих с синдромом «гиперферритемии», включает катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС), септический шок и COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) ассоциированный гипервоспалительный синдром [24–26]. Об активации нейтрофилов свидетельствуют гиперэкспрессия CD64 (FcyRI, маркер активации нейтрофилов) и гиперпродукция хемокина ИЛ-8 (CXCL8). Особое значение может иметь образования NETs, продукты которых участвуют в активации NLRP3 инфламмосомы, CD68⁺CD86⁺ макрофагов и стимулируют синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [27–29]. Параллельно развивается активация приобретенного (адаптивного) Th1- и Th17-типов иммунного ответа [30]. Отмечена связь между уровнем Th1 клеток в периферической крови и концентрацией ИЛ-18, увеличением концентрации растворимых рецепторов II ИЛ-1 (CD25) и числа Th17-клеток, ассоциация между числом CD4⁺ и CD8⁺ эффекторных Т-клеток памяти, CD8⁺

наивных Т-клеток и тяжестью системных проявлений БСВ [31]. Определенное место в иммунопатогенезе БСВ играет дефицит цитотоксической активности ЕК-клеток, ассоциирующийся с гиперпродукцией ИФН- γ , гиперэкспрессией рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-15, что приводит к нарушению контроля активации макрофагов и лимфоцитов [32, 33]. Предполагается, что активация оси ИЛ-18/ИФН- γ может участвовать в патогенезе некоторых субтипов САМ/гемофагочитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) [34, 35]. Обсуждается нарушение механизмов разрешения (resolution) воспаления, однако их значение при БСВ (как и при других ИВЗ) изучено недостаточно [36]. Наряду с дефектами ЕК-клеток, при БСВ наблюдается снижение числа Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^{high}$) и трансформирующего фактора роста (ТФР) β [37], контролирующей интенсивность воспаления. Однако в сыворотках пациентов с БСВ выявляется увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 [38] и ИЛ-37 [39]. При этом ИЛ-10 обладает способностью ингибировать активацию NLRP3 инфламмосомы и миграцию нейтрофилов в зону воспаления; оба цитокина подавляют синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α .

В качестве «триггерных» факторов БСВ обсуждается участие чрезвычайно широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных агентов, в том числе, вероятно, и SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), что особенно актуально в период пандемии COVID-19 [40–42]. Например, у пациентов с БСВ весьма характерно обнаружение маркеров цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции: увеличение титров антител к ЦМФ, ДНК-ЦМФ вирусной нагрузки и экспрессии «сенсоров» нуклеиновых кислот IFI6 (interferon inducible gene 6), AIM2 (Absent In Melanoma 2), участвующих в развитии воспаления [43]. Примечательно, что увеличение титров IgM антител к ЦМВ и репликации ДНК-ЦМФ ассоциируется с классическими клиническими проявлениями БСВ (лихорадка, боли в горле, артралгии, сыпь). В других исследованиях было показано, что при БСВ неструктурный белок парвовируса В18, активируя NLRP3 инфламмосому, индуцирует экспрессию ИЛ-1 β и ИЛ-18 [44].

Клиническая и лабораторная характеристики

Клинические проявления БСВ гетерогенны, их характеристика детально представлена в серии недавно опубликованных обзоров [18, 45–48]. К основным из них относят фебрильную лихорадку, кожную сыпь, поражение суставов (артрит и артралгия), лимфаденопатию, а также фарингит, миалгию, спленомегалию, гепатит, боли в животе, и др. (табл. 1).

Лихорадка характеризуется подъемами температуры до фебрильных значений ($>39^\circ\text{C}$), обычно развивается ежедневно, с пиками в поздние вечерние и ранние утренние часы, нередко диктует необходимость детального обследования пациентов в рамках дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза [49]. Макулопулезная розового цвета кожная сыпь, нередко эфемерная, локализуется на туловище и конечностях, часто исчезает при нормализации температуры. Типичными лабораторными нарушениями при БСВ являются лейкоцитоз с нейтрофилией, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации С-реактивного белка (СРБ), печеночных ферментов, гиперферритинемия.

Клиническое течение БСВ условно разделяется на три основных варианта: моноциклическое (19–44%

Таблица 1. Клинические и лабораторные проявления болезни Стилла взрослых [46, 49–57]

Клинические проявления и лабораторные нарушения	Частота, %
Клинические проявления	
Распространенность БСВ у женщин	47,3–72,0
Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$	84,7–100,0
Сыпь	67,7–79,9
Артралгии/артрит	73,1–93,0
Боли в горле	52,7–62,0
Гепатомегалия	6,6–41,7
Спленомегалия	21,4–66,7
Перикардит	10–21,1
Плеврит	7,1–19,7
Миалгия	32,5–64,6
Пневмония	12,2
Боли в животе	13,6
Лабораторные нарушения	
Лейкоцитоз ($\geq 10000/\text{мм}^3$)	23,6–96,8
Лейкоцитоз ($\geq 15000/\text{мм}^3$)	31,7–93,5
Нейтрофилы $\geq 80\%$	32,0–98,0
Лейкоцитоз + нейтрофилия	73,0–100,0
Нарушение функции печени (увеличение АСТ/АЛТ)	10,4–91,2
Увеличение ЛДГ	69,0–81,5
Анемия ($\text{Hb} \leq 10 \text{ г}\%$)	13,0–74,5
Гипоальбуминемия (альбумин $\leq 3,5 \text{ мг}\%$)	41,0–72,0
Протеинурия	2,9–11,0
Тромбоцитоз (тромбоциты $\geq 40000/\text{мкл}$)	8,0–48,4
Увеличение СОЭ ($\geq 40 \text{ мм}\%$)	68,9–97,0
Увеличение СРБ	91,0–97,0
Гиперферритинемия:	
– ферритин $\geq 1000 \text{ нг}\%$ или в 5 раз выше нормы	34,0–97,6
– ферритин $\geq 3000 \text{ нг}\%$	19,5–60,0
– гликированный ферритин $\geq 80\%$	72,2–79,5

Примечание: АСТ – аспарагиновая трансаминаза; АЛТ – аланиновая трансаминаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; Hb – гемоглобин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

пациентов); полициклическое (10–41% пациентов); хроническое (35–67% пациентов). Анализ вариантов течения, характера осложнений и исходов БСВ позволил выявить ассоциацию с характерным профилем синтеза цитокинов. Выделяют два дихотомически различных субтипа БСВ – системный и суставной [50, 51]. Системный субтип характеризуется лихорадкой, кожной сыпью, гиперпродукцией ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-4, ИФН- α - β , ИФН- γ и гиперферритинемией, неблагоприятным жизненным прогнозом (САМ, мультиорганная недостаточность, и др.); суставной субтип – развитием деструктивного артрита, напоминающего ревматоидный артрит (РА), гиперпродукцией ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-6, ФНО- α , низким уровнем ИФН- γ и ферритина. Очевидно, что такое подразделение БСВ на субтипы является условным, поскольку развитие САМ, характерного осложнения именно для системного варианта, ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-6. В других исследованиях выделены такие два субтипа БСВ, как «не-РА субтип», характеризующийся системным воспалением, и «РА-подобный» субтип, проявляющийся двухсторонним симметричным эрозивным артритом [52], наиболее часто радиокарпальных и карпальных суставов, в отсутствие поражения пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов. Совсем недавно на основании анализа возраста пациентов

Таблица 2. Тяжелые осложнения болезни Стилла взрослых [46, 48, 57]

Осложнения	Частота, %	Клинические симптомы
Реактивный ГЛГ/САМ	7,0–83,3	– высокая температура (>38,6°C), стойкая лихорадка – периферическая лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия – полиморфная кожная сыпь – поражение нескольких органов (легкие, ЦНС, ЖКТ, почки, кровотечение) – быстрое нарушение гематологических показателей: снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов, анемия, тромбоцитопения
Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия	0,9–7	– гематомы, кровотечения – тромбозы – мультиорганная недостаточность: ОРДС, плеврит, миокардит, легочная эмболия, кишечное кровотечение, поражение ЦНС
Тромботическая микроангиопатия	1,0	– острое нарушение зрения – слабость – спутанность сознания, судороги, кома – кожная гангрена – аритмия, связанная с повреждением миокарда – мультиорганная недостаточность
Фулминантный гепатит	10,5	– потеря аппетита, усталость – желтуха – гепатомегалия – боли в правых отделах живота – кровотечение (редко) – увеличение уровня печеночных ферментов
Поражение сердца	–	– перикардит, иногда рецидивирующий (21,0%) – тампонада сердца (15,8%) – миокардит (1,9–21,1%) – эндокардит (очень редко)
Легочная артериальная гипертензия	–	– одышка (ведущий симптом) – усталость, головокружение – синкопе – ОРДС (3,0–21,1%)
Поражение легких	–	– плеврит – интерстициальное заболевание легких (1,9%) с или без ОРДС – асептическая эмпиема – диффузные альвеолярные геморрагии
ОРДС	3,0–21,1	
АА-амилоидоз	1,0	– почечная недостаточность, протеинурия, отеки, водянка – ортостатическая гипотензия, нефропатия
Панцитопения	5,7	

Примечание: ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; САМ – синдром активации макрофагов; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

в дебюте болезни, биомаркеров воспаления, системного (балльного) счета активности (ССА) и исходов были выделены четыре фенотипические подгруппы (кластера) БСВ [53]. Имеет свои особенности и БСВ, развивающийся в пожилом возрасте [54], который чаще встречается у женщин, характеризуется высокой частотой САМ и наличием своеобразной зудящей кожной сыпи [54].

К прогностическим факторам риска системных проявления БСВ относят лихорадку (>39°C), увеличение уровня печеночных ферментов, СРБ, тромбоцитопению, в то время как женский пол, дебют заболевания с полиартрита, зависимость от глюкокортикоидной (ГК) терапии [51, 55] и стойкое увеличение концентрации ферритина [56] ассоциируются с хроническим течением с преимущественным поражением суставов [51, 55].

Осложнения и редкие клинические проявления

У пациентов с БСВ наблюдается развитие тяжелых, потенциально смертельных осложнений, что диктует необходимость ранней диагностики этого заболевания (табл. 2).

Среди тяжелых осложнений БСВ особое внимание привлекает САМ как вариант синдрома «цитокинового шторма» [26, 58–60], являющийся основной причиной

летальности. К предикторам развития САМ при БСВ относят поражение печени, тромбоцитопению, увеличение концентрации печеночных ферментов, триглицеридов, ферритина и выявление гемафагоцитоза при пункции костного мозга, а также гиперфибриногемии и спленомегалию [61].

Критерии диагноза и активности

Несмотря на разработку диагностических критериев [62, 63] (табл. 3) и их валидацию [64], для подтверждения диагноза БСВ нередко необходимо проведение сложной дифференциальной диагностики с другими ИВЗ, инфекциями (особенно с сепсисом), злокачественными новообразованиями.

Для оценки активности БСВ J. Pouchot и соавт. [65] разработали системный (балльный) счет активности, включающий 12 признаков: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмония, перикардит, гепатомегалия или увеличение концентрации печеночных ферментов, спленомегалия, лимфаденопатия, боли в горле, миалгии, боли в животе, число лейкоцитов >150000/мм³. Значение индекса ≥7, наличие осложнений, связанных с БСВ (САМ, почечная недостаточности, миокардит), и коморбидности

Таблица 3. Классификационные критерии болезни Стилла взрослых

Yamaguchi M. и соавт. [62]	Fautrel B. и соавт. [63]
«Большие» критерии: · лихорадка >39°C, интермиттирующая в течение ≥1 нед. · артралгии ≥2 нед. · характерная сыпь · лейкоциты >10000/мм (>80% гранулоциты)	«Большие» критерии: · лихорадка с пиком ≥39°C · артралгии · транзиторная эритема · фарингит · гранулоциты ≥80% · гликозилированный ферритин ≤20%
«Малые» критерии: · боль в горле · лимфаденопатия и/или спленомегалия · повышение печеночных ферментов · отрицательные АНФ и РФ	«Малые» критерии: · макулопапулезная сыпь · лейкоциты ≥10000/мм
Критерии исключения: отсутствие инфекции, особенно сепсиса и вируса Эпштейн – Барр, злокачественных новообразований (лимфомы) и воспалительных заболеваний (узелковый полиартериит)	Нет
Диагноз: по крайней мере 5 критериев, включая 2 больших критерия, при отсутствии критериев исключения	Диагноз: 4 «больших» критерия или 3 «больших» критерия + 2 «малых» критерия
Чувствительность – 96,3%; специфичность – 98,2%; PPV – 94,6%; NPV – 99,3% Модифицированные критерии Yamaguchi: критерии Yamaguchi + ферритин > ВГН: чувствительность – 100%; специфичность – 97,1%; PPV – 87,1%; NPV – 100% Альтернативные модифицированные критерии Yamaguchi: критерии Yamaguchi + гликозилированный ферритин ≤20%: чувствительность – 98,2%; специфичность – 98,6%; PPV – 93,0%; NPV – 99,6% [64]	Чувствительность – 87,0%; специфичность – 98,8%; PPV – 88,7%; NPV – 97,5% [64]

Примечание: АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; PPV – positive predictive value (положительная прогностическая значимость); NPV – negative predictive value (отрицательная прогностическая значимость); ВГН – верхняя граница нормы

(кардиоваскулярная патология, поражение щитовидной железы и печени, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [66]. М. Rau и соавт. [67] модифицировали ССА, включив в него концентрацию ферритина в сыворотке >3000 мкг/л. Модифицированный ССА ≥4 баллов обладает 92%-й чувствительностью и 93%-й специфичностью для диагностики активного БСВ и дифференциальной диагностики с сепсисом.

Лабораторные биомаркеры

Прогресс в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний в целом и БСВ в частности зависит не только от внедрения новых мощных и безопасных лекарственных препаратов, но и от совершенствования подходов к их выбору и тактики терапии [68]. Важным аспектом персонализации терапии является изучение

лабораторных биомаркеров, которые условно подразделяются на три основные категории [69, 70]:

- диагностические биомаркеры: ранняя диагностика ИВЗ;
- прогностические биомаркеры: исходы ИВЗ;
- фармакотерапевтические (theranostic) биомаркеры: динамика активности и прогнозирование эффективности терапии и риск развития НЛР.

Общая характеристика и клиническое значение лабораторных биомаркеров при БСВ суммированы в таблице 4. Анализ полученных результатов свидетельствует о чрезвычайном разнообразии исследований, касающихся основных характеристик лабораторных биомаркеров в направлении совершенствования диагностики и прогнозирования исходов БСВ. Патологические значения подавляющего большинства биомаркеров в большей или меньшей степени коррелируют с клиническими и/или лабораторными (СРБ, ферритин) показателями активности БСВ. Целесообразность

Таблица 4. Лабораторные биомаркеры болезни Стилла взрослых

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
Острофазовые белки				
СРБ [71, 72]	Острофазовый белок	нд	+	Предиктор летальности · ОШ=2,155 (p=0,007) · ROC-анализ Пороговое значение ≥68,7 мг/л: чувствительность – 80%; специфичность – 65%
LRG1 [73]	Острофазовый белок	ROC-анализ Пороговое значение – 67,9 нг/мл: чувствительность – 92,3%; специфичность – 97,9%	Корреляция с ССА, концентрацией СРБ, ЛДГ, ферритина	нд
Ферритин [71, 72, 74]	Белковый комплекс, выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа	ROC-анализ Пороговое значение >5 норм (>1000 мкг/мл): чувствительность – 40,8%, специфичность – 80%	Высокий уровень ассоциируется с системным вариантом БСВ	Предиктор развития САМ: · ОШ=1,971 (p=0,002); · Пороговое значение >1225 нг/мл: чувствительность – 88%; специфичность – 57%
Сывороточный амилоидный белок А [71]	Острофазовый белок	нд	нд	Риск амилоидоза

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
Семейство кальций-связывающих белков S100				
Кальпротектин (MRP8/14; S100A8/A9) [75–77]	Участвуют в развитии воспаления и регуляции иммунитета	ROC-анализ Пороговое значение $\geq 45,488$ нг/мл: чувствительность – 63,0%; специфичность – 80,1%	Корреляция с ферритином, отрицательная корреляция с гемоглобином	Снижение концентрации на фоне эффективной терапии
S100A12 [78]		–	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией СРБ	нд
Маркеры сепсиса				
Прокальцитонин [79–81]	Прогормон (предшественник кальцитонина) участвует в метаболизме кальция; при тяжелых инфекциях увеличение синтеза ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-6 и ФНО- α	Исключение сепсиса	Умеренное повышение при высокой активности воспаления	нд
Цитокины, их рецепторы и хемокины				
ИЛ-18 [76, 82–87]	Провоспалительный цитокин семейства ИЛ-1	ROC-анализ Пороговое значение: · ≥ 150 нг/л: чувствительность – 88%; специфичность – 78% · ≥ 366 нг/мл: чувствительность – 91,7%; специфичность – 99,1% · ≥ 5000 нг/мл: чувствительность – 63,3%; специфичность – 96,9% Дифференциальная диагностика с сепсисом ROC-анализ: 1. Пороговое значение ИЛ-18 – 148,9 пг/мл. Чувствительность – 88,6%; специфичность – 78,3%. 2. Пороговое значение ИЛ-18 – 543 пг/мл, FGF-2 – 36,2 пг/мл. Чувствительность – 100%; специфичность – 72,2%; диагностическая аккуратность – 93,8%. 3. Комбинация ИЛ-18 и ферритина позволяет дифференцировать БСВ от сепсиса. Чувствительность – 96,15%; специфичность – 100%; диагностическая аккуратность – 97,67%.	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией ферритина, АСТ, ЛДГ	Увеличение концентрации ассоциируется с РЛГ, гепатитом, резистентностью к ГК
ИЛ-33/ST2 [88]	Член семейства ИЛ-1, лиганд орфанного рецептора ST2, участвует в патогенезе ИВРЗ и др.	–	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией ферритина и АСТ; -pST2 – с концентрацией ферритина	нд
ИЛ-37 [39, 87]	Член семейства ИЛ-1, ингибирует иммунный ответ	нд	Корреляция с лихорадкой, артралгией, миалгией кожной сыпью, лимфаденопатией, спленомегалией, гепатомегалией, плевритом, лейкоцитозом	нд
ИЛ-10 [38]	Антивоспалительный цитокин	нд	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией СРБ, ферритина, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- α , лихорадкой, болями в горле, лимфаденопатией, спленомегалией, артралгией	нд
ИЛ-6 [55, 89, 90]	Провоспалительный и иммунорегуляторный цитокины	нд	Корреляция с активностью	Высокий уровень ассоциируется с РЛГ и поражением суставов
ИЛ-2 рецептор [91]	Маркер активации Т- и В-клеток	нд	Корреляция с активностью при суставной форме БСВ	нд

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
ИЛ-1 рецепторный антагонист [92]	Интерferирует с сигнализацией ИЛ-1	нд	Корреляция с активностью	нд
МИФ [93, 94]	Цитокин, участвующий в клеточном иммунном ответе, иммунорегуляции и воспалении	нд	Корреляция с болями в горле, миалгией, спленомегалией, плевритом, клинической тяжестью и активностью	нд
Интерферон-γ и ИФН-зависимые хемокины				
ИФН- γ [90, 95]	Регулирует врожденный и приобретенный иммунитет	нд	нд	нд
CXCL10 (IP-10) [96, 97]	Хемокин: хемоаттрактант для иммунных клеток, регулирует их адгезию к ЭК	нд	Корреляция с ССА, сыпью, концентрацией ферритина	нд
CXCL13 [96]	Хемокин семейства СХС участвует в развитии воспаления и иммунного ответа	нд	Корреляция с ССА, концентрацией гемоглобина, СРБ, ферритина, альбумина	нд
Колонистимулирующие факторы				
Г-КСФ [98]	КСФ, стимулирующий выживание, дифференцировку и функциональную активность предшественников нейтрофилов и зрелых нейтрофилов	нд	Корреляция с ССА, СОЭ, числом циркулирующих нейтрофилов, соотношением нейтрофилов и лимфоцитов, числом гранулоцитов низкой плотности, концентрацией СРБ, ферритина	нд
М-КСФ [99, 100]	КСФ, стимулирующий дифференцировку и активацию макрофагов	нд	Корреляция с ССА \geq 6, системным субтипом и rs111020224TT генотипом	нд
Другие сывороточные биомаркеры				
CD163 [101]	Маркер активации макрофагов	нд	Корреляция с концентрацией ферритина	нд
AGE и RAGE [102]	Медиаторы воспаления	нд	Корреляция с ССА, сыпью, концентрацией ферритина, СРБ	Высокий уровень ассоциируется с полициклическим или суставным вариантами БСВ
ICAM1 [103]	Маркер активации ЭК	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ферритина, ИЛ-18	Предиктор нарушения функции печени
TREM-1 [104]	Член суперсемейства иммуноглобулинов, участвует в амплификации воспалительных сигналов и стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ферритина, СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, числом лейкоцитов	Предиктор (независимый фактор риска) хронического течения: пороговое значение >526,4475 пг/мл
HMGB1 [105]	Индукцирует DAMPs ассоциированный воспалительный ответ		Корреляция с ССА, болями в горле и сыпью, концентрацией СРБ	
HBP [106]	Сериновая протеаза нейтрофилов; увеличение концентрации при сепсисе, ОРДС и др.	нд	Увеличение концентрации при активной БСВ по сравнению с неактивной БСВ. ROC-анализ Пороговое значение – 35,59 нг/мл: чувствительность – 0,811; специфичность – 0,811	Дифференциальная диагностика с сепсисом. ROC-анализ (площадь под кривой – 0,653) Пороговое значение – 365,1 нг/мл: чувствительность – 0,759; специфичность – 0,552
VEGF-C [107]	Фактор роста, стимулирующий васкулогенез и ангиогенез	ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8145) Чувствительность – 0,7097; специфичность – 0,5500	Корреляция с лихорадкой, артралгией, кожной сыпью, болями в горле, лимфаденопатией, спленомегалией, гепатомегалией, плевритом	нд
НО-1 [74]	Фермент, разрушающий небелковую часть молекулы гемоглобина	ROC-анализ Пороговое значение >30,2 нг/мл: чувствительность – 84,8%; специфичность – 83,3%	Увеличение концентрации >30,2 нг/мл коррелирует с обострением	нд

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
LCN2 [108]	Суперсемейство липокалинов: бактерицидные свойства, участие в регуляции воспаления и роста клеток	нд	Корреляция с ССА, уровнем лейкоцитов, развитием САМ, увеличением СОЭ, концентрацией СРБ, ферритина, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, но не ФНО- α	Предиктор поражения печени ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8533) Пороговое значение – 86,86 пг/мл: чувствительность – 77,78%; специфичность – 78,43%
CIRP [109]	Представитель семейства белков холодового шока, провоспалительная молекула	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ферритина и ИЛ-18	нд
Gal-9/TIM-3 [110]	Gal-9 лиганд TIM-3, обеспечивает сигнал для иммунной супрессии, индуцируя апоптоз Т-клеток и ЕК-клеток	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ИЛ-18, ферритина	нд
β 2-микроглобулин [111]	Полипептид, участвующий в иммунном ответе	нд	Корреляция с уровнем ЛДГ, продуктов деградации фибриногена, Д-димера, развитием гемофагоцитарного синдрома	нд
Микро-РНК				
miR-134 [112]	Иммунный регулятор, подавляющий пост-транскрипционную экспрессию мРНК	нд	Корреляция с ССА	нд
miR-142-5p, +miR-101-3p, +miR-29a-3p [113]		ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8250)	Корреляция с ССА, лихорадкой, болями в горле, артралгией, миалгией, концентраций ФНО- α и ИЛ-6	Дифференциальная диагностика с сепсисом ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8533) Чувствительность – 0,88; специфичность – 0,8095
Иммунные клетки				
Комбинированные биомаркеры (ферритин, лимфоциты, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и тромбоцитов и лимфоцитов) [114]		нд	нд	Дифференциальная диагностика с сепсисом ROC-анализ (площадь под кривой – 0,676) Чувствительность – 67,3%; специфичность – 92,3%
Гранулоциты низкой плотности [115]	Провоспалительный субтип нейтрофилов	нд	Увеличение содержания коррелирует с ССА, СОЭ, концентрацией СРБ, ИЛ-6	нд
NETs (citH3-DNA, NE-DNA, MPO-DNA, cfDNA) [29]	Тип программируемой клеточной гибели нейтрофилов, индуцирующий синтез провоспалительных цитокинов	ROC-анализ (площадь под кривой – 0,880) Чувствительность – 87,5%; специфичность – 88,5%	Корреляция с ССА и клиническими проявлениями БСВ Корреляция с концентрацией цитокинов: · citH3-DNA/cfDNA – с ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-18; · MPO-DNA – с ИЛ-1 β и ИЛ-10; · NE-DNA – с ИЛ-10, ИЛ-18	Прогнозирование резистентности к ГК ROC-анализ (площадь под кривой – 0,917) Чувствительность – 100%; специфичность – 83,3%
NLRP3 инфламасома (экспрессия иРНК в лейкоцитах) [116]	Регуляция каспазы 1, образование активных форм ИЛ-1 и ИЛ-18	нд	Корреляция с активностью ССА	нд
CLEC5A/DAP12 (экспрессия иРНК в лейкоцитах и уровень в сыворотке) [117]	Участует в развитии воспаления	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ИЛ-1 β и ИЛ-18; увеличение концентрации при системной форме БСВ по сравнению с суставной формой	нд
CD64 [118]	Высокоаффинный рецептор для IgG и IgG-иммунных комплексов, экспрессирующийся на макрофагах и моноцитах, участвующий в развитии иммунного ответа	нд	ROC-анализ Пороговое значение 31,796 молекула/клетка позволяет дифференцировать активную БСВ от неактивной: чувствительность и специфичность – 100%	нд

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
Мочевые биомаркеры				
LRG1, ORM1, ORM2 [119]	Острофазовые белки	ROC-анализ LRG1: площадь под кривой – 0,7 ($p < 0,0001$); ORM1: площадь под кривой – 873 ($p < 0,0001$); ORM2: площадь под кривой – 0,736 ($p < 0,0001$)	Корреляция с ССА, лимфаденопатией, пневмонией, перикардитом, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 (LRG1), перикардитом, пневмонией, ИЛ-1 β (ORM1)	нд

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; нд – нет данных; ОШ – отношение шансов; ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника; LRG – leucine-rich $\alpha 2$ -glycoprotein; ССА – системный счет активности; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; БСВ – болезнь Стилла взрослых; САМ – синдром активации макрофагов; MRP – myeloid-related protein; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; FGF – fibroblast growth factor, фактор роста фибробластов; АСТ – аспарагиновая трансминаза; РЛГ – ; ГК – глюкокортикоиды; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; МИФ – макрофагальный ингибиторный фактор; ИФН – интерферон; CXCL – C-X-C motif chemokine ligand; IP-10 – interferon gamma-induced protein 10; ЭК – эндотелиальные клетки; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; КСФ – колониестимулирующий фактор; М-КСФ – колониестимулирующий фактор; AGE – advanced glycation end products, конечные продукты гликирования; RAGE – receptor for advanced glycation end products, рецептор конечных продуктов гликирования; ICAM1 – intercellular adhesion molecule 1; TREM-1 – triggering receptor expressed on myeloid cells 1; HMGB1 – High-mobility group box-1; DAMPs – damage-associated molecular pattern, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями; НБР – heparin-binding protein; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; VEGF-C – vascular endothelial growth factor C; HO – heme oxygenase; LCN – lipocalin; CIRP – cold-inducible RNA-binding protein; ЕК-клетки – естественные киллерные клетки; мРНК – матричная РНК; NETs – neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки; citH3 – citrullinated histone 3; NE – neutrophil elastase; МРО – myeloperoxidase; иРНК – информационная РНК; ORM – orosomucoid

их рутинного применения для оценки активности БСВ требует валидации и дополнительных исследований. В настоящее время наряду с СРБ и ферритином наиболее перспективным представляется определение ИЛ-18, что, вероятно, позволит улучшить диагностику БСВ, дать более полную характеристику активности воспаления и риска развития осложнений, в том числе САМ.

Лечение

Лечение БСВ включает применение широкого спектра противовоспалительных препаратов, при назначении

которых следует учитывать множество факторов, включая фазу заболевания (индукционная терапия в дебюте болезни, рациональная поддерживающая терапия, лечение обострений), преобладающие клинические проявления (системные артикулярные) и риск развития осложнений [46, 120–123] (табл. 5).

К препаратам первой линии относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, метотрексат (МТ), которые особенно эффективны при моноциклическом варианте БСВ и иногда приводят к ремиссии. ГК продолжают оставаться основным методом

Таблица 5. Фармакотерапия болезни Стилла взрослых

Линии терапии	Терапия	Достоинства	Недостатки
1-я линия	НПВП и ГК	– Моноциклический вариант течения – Лечение ГК ассоциируется с развитием ремиссии у 65% пациентов	Недостаточная эффективность при полициклическом и суставном вариантах: – НПВП эффективны менее чем у 20% пациентов; – ГК-зависимость – у 45% пациентов; – медленное развитие эффекта, особенно при системном варианте БСВ; – возможность развития НЛР, требующих мониторинга
	Метотрексат	Стероид-сберегающий эффект	
2-я линия	Ингибиторы ИЛ-1: – анакинра [124–126] – мАТ к ИЛ-1 β (канакинумаб) (табл. 6)	– Эффективны в качестве препаратов «первого ряда» и при рефрактерном течении БСВ и САМ (полициклический и системный) – Относительная безопасность – Официальная регистрация	– Обострение после прерывания лечения, особенно анакинрой – Инфекционные НЛР на фоне канакинумаба чаще, чем на фоне анакинры – На фоне лечения канакинумабом возможно развитие САМ
3-я линия	Ингибиторы ИЛ-6: – тоцилизумаб [127–129]	– Эффективность подтверждена в РПКИ – Эффективны в отношении поражения суставов	
4-я линия	Ингибиторы ФНО- α [121]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях	Официальная регистрация в России не получена
	Анти-В-клеточная терапия: – ритуксимаб [130–133]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях	
	Блокада ко-стимуляции Т-клеток: – абатацепт [134, 135]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях	
	Ингибиторы JAK: – тофацитиниб [136, 137]	Эффективность продемонстрирована в открытом исследовании	
	Ингибиторы JAK: – барицитиниб [138]	Данные противоречивы	
	Ингибитор ИЛ-18: – тадекининг [139, 140]	Эффективность продемонстрирована в РПКИ фазы II	
мАТ к ИФН- γ : – эмалпумаб [141, 142]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях		

Линии терапии	Терапия	Достоинства	Недостатки
Синдром активации макрофагов	Пульс-терапия ГК + в/в иммуноглобулин + ингибиторы ИЛ-1, или ингибиторы ИЛ-6, или ингибиторы ИЛ-18, или ингибиторы ИФН-γ [46, 121]	Клинические наблюдения	

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; БСВ – болезнь Стилла взрослых; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; ИЛ – интерлейкин; МАТ – моноклональные антитела; САМ – синдром активации макрофагов; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; JAK – Janus kinase; ИФН – интерферон

фармакотерапии БСВ, однако примерно у трети пациентов наблюдается недостаточная эффективность ГК и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), что позволяет выделить рефрактерный вариант течения заболевания [121].

Это послужило основанием для применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых особое внимание привлечено к ингибиторам ИЛ-1, в первую очередь канакинумабу, официально зарегистрированному в России для лечения БСВ. Напомним, что канакинумаб – это полностью человеческие высокоспецифичные моноклональные антитела (МАТ) к ИЛ-1β человека [143, 144], не взаимодействует с другими представителями семейства ИЛ-1, включая ИЛ-1α и рецепторный антагонист (Ра) ИЛ-1. По данным фармакокинетических и фармакодинамических исследований, объем распределения и клиренс канакинумаба не зависят от возраста больных с коррекцией на массу тела [145]. Для лечения болезни Стилла детей (вес >7,5 кг) и взрослых рекомендуемая доза канакинумаба составляет 4 мг/кг (максимальная доза – 300 мг) 1 раз в 4 или 8 недель.

Данные клинических исследований, касающиеся эффективности и безопасности канакинумаба при БСВ,

суммированы в серии обзоров [146–148] (табл. 6). По данным систематического обзора [146], «полный ответ» (исчезновение всех клинических проявлений, включая лихорадку, кожную сыпь, артралгии/артрит, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, лейкоцитоз, лабораторные нарушения) имел место у 68,7% пациентов; «частичный эффект» – у 16,2% пациентов; у 15,1% пациентов улучшение отсутствовало или имело место развитие НЛР. В большинстве исследований отмечено положительное влияние терапии канакинумабом на лейкоцитоз (у 73,8% пациентов), снижение СОЭ (у 88,9%), уровня ферритина (у 87,9%) и СРБ (у 95,4%). Особенно большое значение может иметь стероид-сберегающий эффект (отмена или снижение дозы ГК) канакинумаба, который имел место у 65,6% пациентов.

Специального обсуждения заслуживают результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) фазы II CONSIDER (Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still’s Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation) [162], анализ материалов которого продемонстрировал снижение DAS28-СОЭ у 66,7% пациентов, лихорадки – у 77,8% пациентов.

Таблица 6. Эффективность и безопасность канакинумаба при болезни Стилла взрослых

Авторы	Тип исследования (n)	Предшествующая терапия	Показания	Эффективность	НЛР
Kontzias A., Efthimiou P. [149]	Серия случаев (n=2)	Анакинра Рилонцепт	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Рецидивы обострений Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных и суставных проявлений Снижение СОЭ, концентрации ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект	Транзиторная диарея (1 пациент)
Banse C., et al. [150]	Описание случая (n=1)	Инфликсимаб Анакинра Тоцилизумаб	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Меланома	Нет эффекта	Боли в животе, одышка, САМ (после 2-й инфузии)
Eriksson P., et al. [151]	Описание случая (n=1)	Анакинра Этанерцепт Тоцилизумаб	Тяжелые НЛР Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных и суставных проявлений Снижение концентрации СРБ и ферритина Нормализация лейкоцитов Отмена ГК	Нет
Barsotti S., et al. [152]	Описание случая (n=1)	Анакинра Адалимуаб Этанерцепт Тоцилизумаб	Тяжелые НЛР Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных проявлений ГК-сберегающий эффект	Нет
Lo Gullo A., et al. [153]	Описание случая (n=1)	Анакинра Инфликсимаб Тоцилизумаб	Тяжелые НЛР Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных и суставных проявлений Обострение артрита, потребовавшее увеличения дозы ГК Снижение МСОЭ и СРБ ГК-сберегающий эффект	Нет
Rossi-Semerano L., et al. [154]	Национальное наблюдательное исследование (n=2)	Анакинра	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Нет эффекта (1 пациент) Ремиссия системных и суставных проявлений (1 пациент)	Нет

Авторы	Тип исследования (n)	Предшествующая терапия	Показания	Эффективность	НЛР
Colafrancesco S., et al. [155]	Национальное ретроспективное наблюдательное исследование (n=2)	Анакинра Инфликсимаб Этанерцепт Адалимумаб Тоцилизумаб	Плацебо	Ремиссия системных и суставных проявлений (3/4 пациентов) Нормализация СОЭ и ферритина (2/3 пациентов) Снижение концентрации СРБ (3/4 пациентов) ГК-сберегающий эффект Отмена терапии через 9 мес. у 1 пациента с хроническим артритом в связи со стойкой лихорадкой, артритом, лимфаденопатией	Нет
Feist E., et al. [156]	Суммарный анализ РПКИ при ЮИА (n=29)	Плацебо	Диагноз системный ЮИА Активный артрит Лихорадка СРБ > 30 мг/д	Через 85 дней эффект по aACR $\geq 70\%$ (72,2% пациентов), по JIA-ACR – 66,7% Нарастающее улучшение суставных проявлений начиная с 15-го (29 пациентов) по 85-й (16 пациентов) дни Снижение числа активных суставов Снижение числа суставов с ограниченной подвижностью Через 85 дней среднее снижение индекса DAS28-СРБ до 3,50 Ремиссия интермиттирующей лихорадки через 15 дней у 17/28 пациентов, через 85 дней – у 25/25 пациентов Снижение концентрации СРБ через 15 дней у 26 пациентов, через 85 дней – у 23 пациентов	У 6/31 – отмена из-за НЛР У 27/31 – по крайней мере 1 НЛР Тяжелые НЛР – у 9/31: САМ и обострение
Schwartz C., et al. [157]	Описание случая (n=1)	Адалимумаб Абатацепт Анакинра Тоцилизумаб	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Ремиссия системных и суставных проявлений	Нет
Breillat P., et al. [158]	Описание случая (n=1)	Тоцилизумаб Анакинра	Отмена тоцилизумаба из-за осложнений Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Тяжелый дакриoadенит	Ремиссия системных и суставных проявлений Нормализация ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект	Нет
Cavalli G., et al. [159]	Описание случая (n=4)	Нет данных	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Ремиссия системных и суставных проявлений Снижение СОЭ, ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект Отмена ГК (2 пациента)	Нет
Chamseddin B., et al. [160]	Описание случая (n=1)	Анакинра Тоцилизумаб	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Ремиссия системных и суставных проявлений, включая САМ и сыпь Улучшение функционального статуса Нормализация СОЭ, ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект	Нет
Kiltz U., et al. [140]	Описание случая (n=1)	Тадекининг альфа	Доступность препарата	Обострение при снижении дозы ГК Контроль активности (лечение левфлуномидом)	Нет
Khairoun M., et al. [161]	Описание случая (n=1)	Анакинра	Тяжелые НЛР	Прогрессирование заболевания Лейкоцитоз, увеличение концентрации ферритина и СРБ	САМ
Kedor C., et al. [162]	Многоцентровое РПКИ (n=35)	Плацебо	Диагноз БСВ по критериям Yamaguchi DAS28-СОЭ $\geq 3,2$ ≥ 4 БС и ПС Стабильная доза НПВП, ГК, БПВП	Различий по динамике DAS28-СОЭ по сравнению с ПЛ не отмечено Эффект по DAS28-СРБ, критериям ACR и EULAR на фоне канакинумаба выше, чем у ПЛ Эффект по ACR30/50/70 выше, чем у ПЛ	Тяжелые НЛР – у 4 пациентов (гепатотоксичность, боли, гипотония, тромбоз глубоких вен)
Vitale A., et al. [163]	Ретроспективное наблюдательное исследование (n=9)	Анакинра Этанерцепт Адалимумаб Тоцилизумаб	Диагноз БСВ по критериям Yamaguchi	Полная ремиссия суставных и системных проявлений – у 8/9 (88,9%) Отмена канакинумаба – у 1/9 (11,1%) из-за отсутствия эффекта Снижение числа БС и ПС Нормализация лейкоцитов, снижение СОЭ, концентрации СРБ и ферритина – у 8/8 ГК-сберегающий эффект Отсутствие эффекта на прием БПВП и системного счета тяжести	Нет

Авторы	Тип исследования (n)	Предшествующая терапия	Показания	Эффективность	НЛР
Laskari K., et al. [164]	Национальное ретроспективное наблюдательное исследование (n=50)	Анакинра Тоцилизумаб Ингибиторы ФНО-α Абатацепт В/в иммуноглобулин	Диагноз БСВ по критериям Yamaguchi Активное заболевание с суставным или системным проявлениями	Полная ремиссия суставных и системных проявлений – у 30/41 (73%) Частичная ремиссия – у 5/41 (12%) Обострение – у 6/41 (15%) Стойкое проявление: артралгии/артрит, увеличение концентрации СРБ Частота обострений при отмене канакинумаба – 35% Отсутствие эффекта в отношении влияния сопутствующей терапии (БПВП, ГК) на клинический эффект Отмена ГК – у 21/41	У 10/59 (20%) – инфекции ВДП и мочевого тракта У 3/50 (6%) – лейкопения
Campochiaro C., et al. [165]	Одноцентровое, наблюдательное исследование (n=10)	Анакинра (5 пациентов)	Диагноз БСВ	Полный клинический эффект (6 пациентов), исчезновение лихорадки, кожной сыпи, артрита, перикардита, нормализация СОЭ, СРБ, ферритина Стероид-сберегающий эффект	Лейкопения (1 пациент) Герпетическая инфекция (1 пациент)
Noelmellen A., et al. [166]	Одноцентровое, наблюдательное (n=13)	Анакинра Тоцилизумаб Ингибиторы ФНО-α	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Быстрый клинический эффект, нормализация ССА Нормализация СОЭ, СРБ, гемоглобина, ферритина (через 3 мес., сохраняется до 18 мес.) Стероид-сберегающий эффект	Временная отмена (3 пациента): герпетическая инфекция (1 пациент), простатит (1 пациент), лейкопения (1 пациент)

Примечание: НЛР – нежелательная лекарственная реакция; ГК – глюкокортикоиды; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; САМ – синдром активации макрофагов; МСОЭ – модифицированная скорость оседания эритроцитов; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; аACR – adapted American College of Rheumatology response, терапевтический ответ по адаптированным критериям Американской коллегии ревматологов; JIAACR – juvenile idiopathic arthritis American College of Rheumatology response, терапевтический ответ по критериям Американской коллегии ревматологов для ЮИА; БСВ – болезнь Стилла взрослых, БС – болезненные суставы; ПС – припухшие суставы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ПЛ – плацебо; АCR – American College of Rheumatology, Американская коллегия ревматологов; EULAR – European League against Rheumatism, Европейская лига против ревматических заболеваний; ACR30/50/70 – 30%-е, 50%-е, 70%-е улучшение по критериям АCR, ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ВДП – верхние дыхательные пути; ССА – системный счет активности

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении динамики DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, эффекта терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League against Rheumatism) (это, вероятно, связано с недостаточным числом пациентов в сравниваемых группах, особенностями протокола и характеристиками пациентов, включенных в исследование), в целом количественно эффективность терапии канакинумабом по этим параметрам, а также по динамике индексов ACR30/50/70, была выше, чем для группы плацебо. Частота НЛР в целом составила 47,9%: наиболее часто имели место инфекции верхних дыхательных путей (23,3%). В то же время у 18 пациентов развились тяжелые НЛР, включая САМ и серьезные инфекции, которые у 9 пациентов привели к прерыванию лечения. В рамках исследования CONSIDER было показано, что на фоне лечения канакинумабом (в отличие от группы плацебо) у пациентов, «ответивших» на терапию, уже через 4 недели наблюдалось статистически значимое снижение концентрации кальпротектина, S100A12, ИЛ-6 и ИЛ-18 в отсутствие динамики хемокинов (CXCL10 и CXCL13) и pCD163, несмотря на их высокий базальный уровень [89]. Эти данные свидетельствуют о влиянии терапии канакинумабом на ведущие (ИЛ-18/ИЛ-6 зависимые) механизмы патогенеза БСВ.

При оценке результатов применения канакинумаба при БСВ следует обратить внимание на то, что более половины (56,5%) вошедших в исследования пациентов в прошлом получали другой ингибитор ИЛ-1 – анакинру, лечение

которой до недавнего времени занимало центральное место в фармакотерапии «резистентной» формы БСВ и САМ. Это может быть связано с важными фармакологическими отличиями анакинры и канакинумаба, заключающимися в периоде полувыведения препаратов: 4–6 часов у анакинры и 26 дней – у канакинумаба. Таким образом, эффективность терапии канакинумабом при БСВ позволяет преодолеть «резистентность» к терапии ГК, ингибиторами ФНО-α, ИЛ-6 или анакинрой, ассоциируется с высокой частотой развития ремиссии, позволяет оптимизировать дозу ГК. В целом полученные данные свидетельствуют о хороших перспективах применения канакинумаба при БСВ не только при резистентности к стандартной терапии, но и в качестве терапии «первого ряда» в дебюте болезни.

Тем не менее, не вызывает сомнения целесообразность проведения специальных исследований, касающихся сравнительной эффективности ГИБП с различными механизмами действия на основе стратификации пациентов в зависимости от клинического фенотипа и базальных характеристик лабораторных биомаркеров. Например, недавно было показано, что у пациентов с БСВ наличие артрита или хронического суставного фенотипа ассоциируется с эффективностью ингибитора ИЛ-6Р – тоцилизумаба (отношение шансов (ОШ) – 36,0, $p=0,0009$ и ОШ=10,0, $p=0,017$ соответственно), в то время как системный фенотип и отсутствие поражения суставов – с эффективностью анакинры (ОШ=36,0, $p=0,0009$ и ОШ=10,0, $p=0,017$ соответственно) [167]. При системном ЮИА терапия канакинумабом была наиболее эффективной у пациентов с высокой базальной концентрацией ИЛ-18, ИФН-γ

и низким уровнем CXCL9 (MIG, monokine induced by gamma interferon) [168]. Это свидетельствует о нормализующем влиянии канакинумаба на цитокины оси ИЛ-18/ИФН- γ , участвующие в развитии системных проявлений БМВ и развитии САМ.

Проблемы болезни Стилла взрослых в период пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19, этиологически связанного с вирусом SARS-CoV-2, привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека [169]. В основе патогенеза COVID-19 лежит вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая у некоторых пациентов к развитию синдрома «цитокинового шторма», ведущего к полиорганной недостаточности и летальным исходам [170, 171]. Активация инфламмасом (NLRP3, AIM2, NLRC4) играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [172]. Синтез молекул, ассоциирующихся с активацией NLRP3 инфламмасы, коррелирует с тяжестью COVID-19 [173], а N-белок SARS-CoV-2 индуцирует активацию NLRP3 инфламмасы и гипервоспаления [174]. При COVID-19 в различной

степени и в разных сочетаниях наблюдается увеличение концентрации широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО- α , ИФН- γ -индуцируемого белка 10 (IP-10), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 α (МВБ1- α), хемокинов (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, и др.), – особенно характерное для тяжелой и критической форм этой патологии [175–182]. Неудивительно, что спектр клинических, лабораторных и иммунологических нарушений и подходы к терапии при БСВ весьма сходны с таковыми при тяжелом течении COVID-19 [183, 184] (табл. 7).

Как уже отмечалось, имеются данные о развитии БСВ на фоне инфекции SARS-CoV-2 [40] или после вакцинации против этой инфекции [41, 42], что может затруднять дифференциальную диагностику этих заболеваний в период пандемии COVID-19. В этом отношении представляют интерес данные, касающиеся ИЛ-18, тенденция к увеличению концентрации которого наблюдается при тяжелом COVID-19 [187]. В то же время выраженное увеличение

Таблица 7. Сравнительная характеристика болезни Стилла взрослых и COVID-19 [25, 46, 180–193; табл. 4]

Параметры	Болезнь Стилла взрослых	COVID-19
Возраст, годы	38,8	46
Частота встречаемости у женщин, %	42	41,9
Клинические проявления		
Лихорадка, %	+++ (84,7–100)	+++ (88,7)
Боли в горле, %	+ (52,7–62,0)	+ (13,9)
Кожная сыпь, %	+++ (67,7–79,9)	-/+ (0,2)
Артралгии/миалгии, %	+++ (73,1–93,0/32,5–64,6)	+ (14,9)
Артрит, %	+++ (57,7–64,6)	Нет данных
Гепатоспленомегалия/лимфаденопатия, %	++ (25,0–60,4/28,1–60,4)	0,2
Тошнота/рвота, %	0	+/- (5)
Диарея, %	0	+/- (3,8)
Нарушение при КТ легких, %	+ (17,3)	+++ (88,6)
ОРДС, %	-/+	+ (3,4)
ОПН, %	0	+ (0,5)
Лабораторные нарушения		
Лейкопения	- (САМ++)	+
Лимфопения	-	+
Тромбоцитопения	-	+
Анемия	+	+
Увеличение печеночных ферментов, %	+++ (53,5–61,6)	++ (22,2)
Увеличение СРБ, %	+++ (91,5–98,2)	++ (60,7)
Увеличение ферритина	+++ (60,0–80,1)	+
Осложнения		
САМ	+	+ (COVID-19 ассоциированный гипервоспалительный синдром)
Иммунотромбоз	+/-	+++
Цитокины и другие биомаркеры воспаления		
ФНО- α	+	+
ИЛ-6	+ (САМ+++)	+ (САМ+++)
ИЛ-1 β	+	+
ИЛ-18	+++	+
ИЛ-10	++	++ (летальность)
ИФН- γ	+++	+
ИЛ-8	-	+++
ИЛ-1Ра	+	+++

Параметры	Болезнь Стилла взрослых	COVID-19
CXCL10 (IP-10)	+	+
Галектин 3 и 9	+	+
ГМ-КСФ	+	+
sFasL	+++	–
ICAM-1		
Образование NETs	+	+
Фармакотерапия		
Глюкокортикоиды	+++	+++
Ингибиторы ИЛ-1	+++	+++
Ингибиторы ИЛ-6	++	+++
Ингибиторы ИФН- γ	+	?

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; САМ – синдром активации макрофагов; СРБ – С-реактивный белок; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ИЛ-1Ra – ИЛ-1 рецепторный антагонист; IP-10 – ИФН- γ -индуцируемый белок 10; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; sFasL – soluble Fas ligand; ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1; NETs – neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки

концентрации ИЛ-18 (пороговое значение $>190,5$ пг/мл) позволяет дифференцировать БСВ от COVID-10 (площадь под кривой – 0,948; чувствительность – 91,3%; специфичность – 95,8%; $p < 0,005$) ($p < 0,05$) [188]. Концентрация ферритина при COVID-19 повышена в значительно меньшей степени, чем при активной БСВ [188]. При сравнительном анализе профиля цитокинов было отмечено, что для САМ характерна выраженная гиперпродукция ИЛ-18, ИФН- γ и pFasL, в то время как для тяжелого/критического COVID-19 – ICAM-1, ИЛ-8 и ИЛ-1Ra [182]. Эти различия могут отражать различный вклад активации оси ИЛ-18/ИФН- γ в патогенез САМ и COVID-19 ассоциированного гипервоспалительного синдрома. Как при БСВ, так и при COVID-19 увеличение концентрации СХС10 (IP-10) [188], ГМ-КСФ [189] и галектина 3 и 9 [190, 191] коррелирует с активностью и тяжестью заболеваний. Наконец, образование NETs рассматривается как важный механизм патогенеза как БСВ, так и COVID-19 [194, 195].

Материалы, касающиеся фармакотерапии COVID-19, препаратами, используемыми для лечения БСВ, суммированы в недавно опубликованных обзорах [171, 196]. Терапия ГК занимает центральное место в лечении обоих заболеваний [197]. Данные многочисленных открытых исследований свидетельствуют об эффективности ингибиторов ИЛ-1 – анакинры [198, 199] и канакиумаба [200–202] – у пациентов с COVID-19. Однако результаты открытого исследования (CORIMUNO-ANA-1) не подтвердили эффективность анакинры у пациентов с умеренной/тяжелой COVID-19 пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом [203]. Предварительные результаты РПКИ CAN-COVID также не позволили подтвердить эффективность терапии канакиумабом у пациентов с COVID-19 пневмонией и гипервоспалительным синдромом [204]. Что касается ингибиторов ИЛ-6, то положительный эффект комбинированной терапии ГК и тоцилизумабом был отмечен в серии открытых исследований [205], их метаанализе [206] и контролируемых исследованиях (REMAR-CAP – Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia; TOCIDVID-19) [207, 208].

Перспективы и выводы

Таким образом, через 50 лет после первого описания БСВ как модели системного аутовоспалительного

заболевания у взрослых в расшифровке механизмов патогенеза, диагностики и подходов к фармакотерапии этой патологии достигнут значительный прогресс. Однако изучение БСВ, как и в целом фундаментальных механизмов аутовоспаления и аутоиммунитета, только начинается [13, 18]. Привлекает внимание широкий спектр фенотипических вариантов БСВ [8]. Наряду с выделением системного и суставного субтипов, в более широком плане БСВ можно рассматривать в рамках ИЛ-1 зависимого варианта серонегативного РА [209, 210], палиндромного ревматизма [211, 212], «перекреста» с анкилозирующим спондилоартритом и псоратическим артритом [213] и, вероятно, пост-COVID-19 синдрома. Отмечена ассоциация между БСВ и другими иммуновоспалительными заболеваниями, включая болезнь Крона [214–216], саркоидоз [217, 218] и, вероятно, VEXAS-синдром (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) [219] и синдром Шницлера [220–222], нейтрофильным уртикарным дерматозом [223, 224], отвечающим на лечение анакинрой [224]. Примечательно, что при БСВ описаны разнообразные атипичные варианты поражения кожи, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом [225].

Разработка широкого спектра новых «таргетных» препаратов, блокирующих активность противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-18, ИФН- γ , ГМ-КСФ) и ингибиторов JAK (Janus kinase) определяет особую актуальность изучения перспектив персонализированной терапии БСВ. Совсем недавно было показано, что у пациентов с системным ЮИА эффективность терапии ингибиторами ИЛ-1 (анакинра) ассоциируется с базальным автографом экспрессии генов (gene expression signature), а именно с гиперэкспрессией транскриптов активации нейтрофилов (CD177 и CXCL1), сигнализацией ИЛ-1 (IL1B, IL1R1, IL1RAP, IL1RN) и ФНО- α , активацией TLR (TLR5, LRG1, TLR8, TLR9) и инфламасомы (NLRC4, AIM2, CASP5), увеличением концентрации ИЛ-18 в сыворотке, а резистентность к терапии – с гиперэкспрессией генов CD163. Напомним, что CD163 представляет собой высокоаффинный скавенджер-рецептор, гиперэкспрессия которого характерна для системного ЮИА и рассматривается как маркер ИЛ-10 зависимой поляризации регуляторных и гемафоготитарных макрофагов. Примечательно, что уровень информационной РНК

CD163 негативно коррелирует с ИЛ-1. Все это вместе взятое свидетельствует о существовании ИЛ-1 независимых субтипов БСВ, для лечения которых предпочтительней использовать МАТ к ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- γ , ингибиторы JAK или комбинированную терапию.

Можно надеяться, что углубленное изучение БСВ как модели аутовоспалительной патологии, базирующееся на адаптации технологий постгеномной системной биологии (*in silico*) [17], поиске новых лабораторных биомаркеров, в сочетании с широмасштабными клиническими исследованиями, касающимися сравнительной эффективности различных лекарственных препаратов, позволит расшифровать механизмы аутовоспаления при ИВЗ, COVID-19 и других вирус-индуцированных ИВЗ, что создаст предпосылки для персонализированной терапии этих болезней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. a proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН.* 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Alexandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – Problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(2):169-182 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
- Dinarello CA. the IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
- Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:19-27. [Nasonov EL. the role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:19-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med.* 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633
- Ter Haar NM, Jansen MHA, Frenkel JF, Vastert SJ. How autoinflammation may turn into autoimmune inflammation: Insights from monogenetic and complex IL-1 mediated auto-inflammatory diseases. *Clin Immunol.* 2020;219:108538. doi: 10.1016/j.clim.2020.108538
- Kessel C, Hedrich CM, Foell D. Innately adaptive or truly autoimmune: Is there something unique about systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):210-219. doi: 10.1002/art.41107
- Still GF. on a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60.
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121-133. doi: 10.1136/ard.30.2.121
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774
- Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, Ozen S, Ruperto N, Thompson SD, et al. Biological classification of childhood arthritis: Roadmap to a molecular nomenclature. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(5):257-269. doi: 10.1038/s41584-021-00590-6
- Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:50. doi: 10.1186/s12969-015-0047-3
- Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2016;169:8-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.010
- Segú-Vergés C, Coma M, Kessel C, Smeets S, Foell D, Aldea A. Application of systems biology-based *in silico* tools to optimize treatment strategy identification in Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):126. doi: 10.1186/s13075-021-02507-w
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(10):603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
- Brown D, Trowsdale J, Allen R. the LILR family: Modulators of innate and adaptive immune pathways in health and disease. *Tissue Antigens.* 2004;64(3):215-225. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00290.x
- Wang M, Liu M, Jia J, Shi H, Teng J, Liu H, et al. Association of the leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 gene with neutrophil activation and disease susceptibility in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):1033-1043. doi: 10.1002/art.41635
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
- Jung JY, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Roles of interactions between Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Front Immunol.* 2020;11:583513. doi: 10.3389/fimmu.2020.583513
- Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. the hyperferritinemic syndrome: Macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
- Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573
- Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, Cipriani P, Iagnocco A, Shoenfeld Y, et al. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. An immunomod-

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Конфликт интересов.

ЕЛН: бюро докладчиков AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, R-Pharm; ЕФ: исследовательские гранты BMS, Eli Lilly, Novartis, Roche; гонорары за консультацию AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi; бюро докладчиков AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- ulatory perspective to alleviate the storm. *Front Immunol.* 2020;11:1130. doi: 10.3389/fimmu.2020.01130
26. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(3):145-157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1
 27. Hu Q, Shi H, Zeng T, Liu H, Su Y, Cheng X, et al. Increased neutrophil extracellular traps activate NLRP3 and inflammatory macrophages in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):9. doi: 10.1186/s13075-018-1800-z
 28. Ahn MH, Han JH, Chwae YJ, Jung JY, Suh CH, Kwon JE, et al. Neutrophil extracellular traps may contribute to the pathogenesis in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2019;46(12):1560-1569. doi: 10.3899/jrheum.181058
 29. Jia J, Wang M, Ma Y, Teng J, Shi H, Liu H, et al. Circulating neutrophil extracellular traps signature for identifying organ involvement and response to glucocorticoid in adult-onset Still's disease: A machine learning study. *Front Immunol.* 2020;11:563335. doi: 10.3389/fimmu.2020.563335
 30. Chen DY, Chen YM, Lan JL, Lin CC, Chen HH, Hsieh CW. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2305-2312. doi: 10.1093/rheumatology/keq284
 31. Jung JY, Choi B, Sayeed HM, Suh CH, Kim YW, Kim HA, et al. Characteristic patterns of HLA presentation and T cell differentiation in adult-onset Still's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418791284. doi: 10.1177/2058738418791284
 32. Shimojima Y, Kishida D, Ueno KI, Ushiyama S, Ichikawa T, Sekijima Y. Characteristics of circulating natural killer cells and their interferon- γ production in active adult-onset Still disease. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1268-1276. doi: 10.3899/jrheum.181192
 33. Vandenhoute J, Wouters CH, Matthys P. Natural killer cells in systemic autoinflammatory diseases: A focus on systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2020;10:3089. doi: 10.3389/fimmu.2019.03089
 34. Di Cola I, Ruscitti P, Giacomelli R, Cipriani P. The pathogenic role of interferons in the hyperinflammatory response on adult-onset Still's disease and macrophage activation syndrome: Paving the way towards new therapeutic targets. *J Clin Med.* 2021;10(6):1164. doi: 10.3390/jcm10061164
 35. De Benedetti F, Prencipe G, Bracaglia C, Marasco E, Grom AA. Targeting interferon- γ in hyperinflammation: opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Oct 5. doi: 10.1038/s41584-021-00694-z
 36. Schett G. Resolution of inflammation in arthritis. *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):675-679. doi: 10.1007/s00281-019-00768-x
 37. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. The associations of circulating CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells and TGF- β with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect Tissue Res.* 2010;51(5):370-377. doi: 10.3109/03008200903461462
 38. Sun Y, Wang Z, Chi H, Hu Q, Ye J, Liu H, et al. Elevated serum levels of interleukin-10 in adult-onset Still's disease are associated with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3205-3210. doi: 10.1007/s10067-019-04642-x
 39. Chi H, Liu D, Sun Y, Hu Q, Liu H, Cheng X, et al. Interleukin-37 is increased in adult-onset Still's disease and associated with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:54. doi: 10.1186/s13075-018-1555-6
 40. Bamidis AD, Koehler P, di Cristanziano V, Rasche K, Demirel B, Bacher P, et al. First manifestation of adult-onset Still's disease after COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):e319-e321. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00072-2
 41. Leone F, Cerasuolo PG, Bosello SL, Verardi L, Fiori E, Coccioniello F, et al. Adult-onset Still's disease following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e678-e680. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00218-6
 42. Magliulo D, Narayan S, Ue F, Boulougoura A, Badliissi F. Adult-onset Still's disease after mRNA COVID-19 vaccine. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e680-e682. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00219-8
 43. Jia J, Shi H, Liu M, Liu T, Gu J, Wan L, et al. Cytomegalovirus infection may trigger adult-onset Still's disease onset or relapses. *Front Immunol.* 2019;10:898. doi: 10.3389/fimmu.2019.00898
 44. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Gung NR, Hung WT, et al. Human parvovirus B19 nonstructural protein NS1 activates NLRP3 inflammasome signaling in adult-onset Still's disease. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):3364-3371. doi: 10.3892/mmr.2017.8275
 45. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-onset Still's disease: Clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med.* 2021;10(4):733. doi: 10.3390/jcm10040733
 46. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004
 47. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Болезнь Стилла взрослых в настоящее время. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):272-276. [Muravyev YuV, Lebedeva VV. Adult-onset Still's disease today. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):272-276 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-272-276
 48. Mitrovic S, Feist E, Fautrel B. Adult-onset Still's disease. In: Cimaz R (ed.). *Periodic and non-periodic fevers, rare diseases of the immune system.* Springer Nature Switzerland AG;2020:93-132. doi: 10.1007/978-3-030-19055-2_6
 49. Bilgin E, Hayran M, Erden A, Armağan B, Sari A, Kılıç L, et al. Proposal for a simple algorithm to differentiate adult-onset Still's disease with other fever of unknown origin causes: A longitudinal prospective study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(6):1699-1706. doi: 10.1007/s10067-019-04455-y
 50. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, Touitou I, Rivière S, Guilpain P. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1149-1159. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
 51. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(12):1398-1404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
 52. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, et al. Clinical manifestations of adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(4):642-646. doi: 10.1002/acr.22194
 53. Berardicurti O, Conforti A, Iacono D, Pantano I, Caso F, Emmi G, et al. Dissecting the clinical heterogeneity of adult-onset Still's disease, results from a multi-dimensional characterisation and stratification. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 6:keaa904. doi: 10.1093/rheumatology/keaa904
 54. Mollaeian A, Chen J, Chan NN, Nizialek GA, Haas CJ. Adult onset Still's disease in the elderly: A case-based literature review. *BMC Rheumatol.* 2021;5(1):12. doi: 10.1186/s41927-021-00183-6
 55. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2004;31:2189-2198.
 56. Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The evolution of adult-onset Still disease: An observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):279-285. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.12.006
 57. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(5):351-365. doi: 10.1080/1744666X.2018.1465821
 58. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
 59. Goda K, Kenzaka T, Hoshijima M, Yachie A, Akita H. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome diagnosed and treated based on cytokine profiling: A case-based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):145-152. doi: 10.1007/s00296-019-04446-x

60. Chen PK, Chen DY. An update on the pathogenic role of macrophages in adult-onset Still's disease and its implication in clinical manifestations and novel therapeutics. *J Immunol Res*. 2021;2021:8998358. doi: 10.1155/2021/8998358
61. Wang R, Li T, Ye S, Tan W, Zhao C, Li Y, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2379-2386. doi: 10.1007/s10067-020-04949-0
62. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-430.
63. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, 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
64. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Georgin-Lavialle S, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):578-585. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.005
65. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(2):118-136.
66. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccia F, Liakouli V, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016;14(1):194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8
67. Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2369-2376. doi: 10.3899/jrheum.100247
68. McInnes IB, Gravallesse EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: Past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):680-686. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1
69. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(5):267-276. doi: 10.1038/nrrheum.2013.14
70. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: Проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):5-9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: Problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;84(5):5-9 (In Russ.)].
71. Mitrovic S, Fautrel B. New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):285-293. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011
72. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, Pantano I, Caso F, Emmi G, et al. 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. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326
73. Ha YJ, Kang EJ, Lee SW, Park YB, Lee SK, Song JS, et al. Serum leucine-rich $\alpha 2$ -glycoprotein is a useful biomarker for monitoring disease activity in patients with adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(5):399-403. doi: 10.3109/03009742.2015.1016103
74. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, et al. Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):858-864. doi: 10.1080/14397595.2017
75. Guo Q, Zha X, Li C, Jia Y, Zhu L, Guo J, et al. Serum calprotectin—a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):73-79. doi: 10.1007/s10067-015-3108-6
76. Kim HA, An JM, Nam JY, Jeon JY, Suh CH. Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1399-1406. doi: 10.3899/jrheum.120079
77. Kim HA, Han JH, Kim WJ, Noh HJ, An JM, Yim H, et al. TLR4 endogenous ligand S100A8/A9 levels in adult-onset Still's disease and their association with disease activity and clinical manifestations. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1342. doi: 10.3390/ijms17081342
78. Bae CB, Suh CH, An JM, Jung JY, Jeon JY, Nam JY, et al. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2403-2408. doi: 10.3899/jrheum.140651
79. Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):123-128.
80. Gowin E, Wysocki J. Limited diagnostic value of procalcitonin in early diagnosis of adult onset Still's disease. *Reumatologia*. 2016;54(4):207-211. doi: 10.5114/reum.2016.62476
81. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases — Where are we now? *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(2):176-183. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.004
82. Koga T, Sumiyoshi R, Furukawa K, Sato S, Migita K, Shimizu T, et al. Interleukin-18 and fibroblast growth factor 2 in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):108. doi: 10.1186/s13075-020-02200-4
83. Zhang W, Yang T, Zhang H, Xu Y, Yang Q, Liu G, et al. Biomarker screening and validation for the differentiation of bloodstream infection from adult-onset Still's disease: A prospective cohort study. *Cytokine*. 2021;146:155642. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155642
84. Kudela H, Drynda S, Lux A, Horneff G, Kekow J. 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
85. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, Minniti A, Perriconi C, Iaiani G, et al. Interleukin 18: A biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1118-1123. doi: 10.3899/jrheum.130575
86. Girard C, Rech J, Brown M, Allali D, Roux-Lombard P, Spertini F, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2237-2247. doi: 10.1093/rheumatology/kew300
87. Nam SW, Kang S, Lee JH, Yoo DH. Different features of interleukin-37 and interleukin-18 as disease activity markers of adult-onset Still's disease. *J Clin Med*. 2021;10(5):910. doi: 10.3390/jcm10050910
88. Han JH, Suh CH, Jung JY, Ahn MH, Kwon JE, Yim H, et al. Serum levels of interleukin 33 and soluble ST2 are associated with the extent of disease activity and cutaneous manifestations in patients with active adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2017;44(6):740-747. doi: 10.3899/jrheum.170020
89. Ghannam K, Zernicke J, Kedor C, Listing J, Burmester GR, Foell D, et al. Distinct effects of interleukin-1 β inhibition upon cytokine profile in patients with adult-onset Still's disease and active articular manifestation responding to canakinumab. *J Clin Med*. 2021;10(19):4400. doi: 10.3390/jcm10194400
90. Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1998;25(2):396-398.
91. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(12):1398-1404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
92. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1794-1803. doi: 10.1002/art.21061
93. Willeke P. Potential role of macrophage migration inhibitory factor in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(1):69-71. doi: 10.1080/03009740802179701
94. Zou YQ, Lu LJ, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem*. 2008;41(7-8):519-524. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.01.008
95. Han JH, Suh CH, Jung JY, Ahn MH, Han MH, Kwon JE, et al. Elevated circulating levels of the interferon- γ -induced chemokines

- are associated with disease activity and cutaneous manifestations in adult-onset Still's disease. *Sci Rep*. 2017;7:46652. doi: 10.1038/srep46652
96. Han JH, Suh CH, Jung JY, Nam JY, Kwon JE, Yim H, et al. Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):260. doi: 10.1186/s13075-015-0773-4
 97. Liu Y, Zhang S, Xia CS, Chen J, Fan C. Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of adult-onset Still disease. *J Rheumatol*. 2021;48(5):664-668. doi: 10.3899/jrheum.200617
 98. Choi JH, Suh CH, Lee YM, Suh YJ, Lee SK, Kim SS, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2422-2427.
 99. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(5):477-478. doi: 10.1093/rheumatology/38.5.477
 100. Chen YM, Hung WT, Chang WC, Hsieh CW, Chung WH, et al. Genetic association and expression correlation between colony-stimulating factor 1 gene encoding M-CSF and adult-onset Still's disease. *J Immunol Res*. 2020;2020:8640719. doi: 10.1155/2020/8640719
 101. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Astorri E, Perricone C, Blank M, et al. sCD163 in AOSD: A biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):177-183. doi: 10.1007/s12026-014-8563-7
 102. Chen DY, Chen YM, Lin CC, Hsieh CW, Wu YC, Hung WT, et al. The potential role of advanced glycation end products (AGEs) and soluble receptors for AGEs (sRAGE) in the pathogenesis of adult-onset still's disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:111. doi: 10.1186/s12891-015-0569-3
 103. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;53(3):320-327. doi: 10.1002/art.21164
 104. Wang Z, Chi H, Sun Y, Teng J, Feng T, Liu H, et al. Serum sTREM-1 in adult-onset Still's disease: A novel biomarker of disease activity and a potential predictor of the chronic course. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3293-3302. doi: 10.1093/rheumatology/keaa135
 105. Jung JY, Suh CH, Sohn S, Nam JY, Kim HA. Elevated high-mobility group B1 levels in active adult-onset Still's disease associated with systemic score and skin rash. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1937-1942. doi: 10.1007/s10067-016-3314-x
 106. Tian R, Chen X, Yang C, Teng J, Qu H, Liu HL. Serum heparin-binding protein as a potential biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. *Front Immunol*. 2021;12:654811. doi: 10.3389/fimmu.2021.654811
 107. Chen X, Hu QY, Wang M, Jia J, Teng J, Sun Y, et al. Serum VEGF-C as an evaluation marker of disease activity in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2021 Sep 9. doi: 10.1007/s00296-021-04978-1
 108. Jia J, Yang L, Cao Z, Wang M, Ma Y, Ma X, et al. Neutrophil-derived lipocalin-2 in adult-onset Still's disease: A novel biomarker of disease activity and liver damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):304-315. doi: 10.1093/rheumatology/keaa368
 109. Fujita Y, Yago T, Asano T, Matsumoto H, Matsuoka N, Temmoku J, et al. Clinical relevance for circulating cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) in patients with adult-onset Still's disease. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255493. doi: 10.1371/journal.pone.0255493
 110. Fujita Y, Asano T, Matsumoto H, Matsuoka N, Temmoku J, Sato S, et al. Elevated serum levels of checkpoint molecules in patients with adult Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):174. doi: 10.1186/s13075-020-02263-3
 111. Wakabayashi K, Inokuma S, Matsubara E, Onishi K, Asashima H, Nakachi S, et al. Serum β -microglobulin level is a useful indicator of disease activity and hemophagocytic syndrome complication in systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):999-1005. doi: 10.1007/s10067-013-2220-8
 112. Liao TL, Chen YM, Hsieh CW, Chen HH, Lee HC, Hung WT, et al. Upregulation of circulating microRNA-134 in adult-onset Still's disease and its use as potential biomarker. *Sci Rep*. 2017;7(1):4214. doi: 10.1038/s41598-017-04086-w
 113. Hu Q, Gong W, Gu J, Geng G, Li T, Tian R, et al. Plasma microRNA profiles as a potential biomarker in differentiating adult-onset Still's disease from sepsis. *Front Immunol*. 2019;9:3099. doi: 10.3389/fimmu.2018.03099
 114. Zhang M, Xie M, Wang Y, Li J, Zhou J. Combination value of biomarkers in discriminating adult onset Still's disease and sepsis. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(3-4):118-122. doi: 10.1007/s00508-020-01668-z
 115. Liu Y, Xia C, Chen J, Fan C, He J. Elevated circulating pro-inflammatory low-density granulocytes in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):297-303. doi: 10.1093/rheumatology/keaa324
 116. Hsieh CW, Chen YM, Lin CC, Tang KT, Chen HH, Hung WT, et al. Elevated expression of the NLRP3 inflammasome and its correlation with disease activity in adult-onset Still disease. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1142-1150. doi: 10.3899/jrheum.161354
 117. Chen PK, Hsieh SL, Lan JL, Lin CC, Chang SH, Chen DY. Elevated expression of C-Type lectin domain family 5-member a (CLEC5A) and its relation to inflammatory parameters and disease course in adult-onset Still's disease. *J Immunol Res*. 2020;9473497. doi: 10.1155/2020/9473497
 118. Shimizu T, Kikuchi-Taura A, Tsuji S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y. Up-regulation of CD64 expression on monocytes in patients with active adult-onset Still disease: A possible biomarker of disease activity. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(2):67-72. doi: 10.1097/RHU.0000000000000931
 119. Sun Y, Wang F, Zhou Z, Teng J, Su Y, Chi H, et al. Urinary proteomics identifying novel biomarkers for the diagnosis of adult-onset Still's disease. *Front Immunol*. 2020;11:2112. doi: 10.3389/fimmu.2020.02112
 120. Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, Baldissera E, Dagna L. Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(12):1549-1558. doi: 10.1080/14740338.2020.1839411
 121. Ma Y, Meng J, Jia J, Wang M, Teng J, Zhu D, et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):3986-4000. doi: 10.1093/rheumatology/keab485
 122. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, Serban T, Bianchi G, Cantarini L, et al.; AOSD Consensus Group. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: Evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):275. doi: 10.1186/s13075-019-2021-9
 123. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):736-757. doi: 10.1080/14397595.2018.1465633
 124. Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):vi9-vi22. doi: 10.1093/rheumatology/kez350
 125. Giacomelli R, Sota J, Ruscitti P, Campochiaro C, Colafrancesco S, Dagna L, et al. the treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: A systematic review of literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):187-195.
 126. Tang S, Li S, Zheng S, Ding Y, Zhu D, Sun C, et al. Understanding of cytokines and targeted therapy in macrophage activation syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):198-210. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.12.007
 127. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, Ishii T, Murakami K, Takamatsu H, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1720-1729. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213920
 128. Reihl Crnogaj M, Čubelić D, Babić A, Mayer M, Anić B. Treatment of refractory adult onset Still's disease with tocilizumab – a single centre experience and literature review. *Rheumatol Int*. 2020;40(8):1317-1325. doi: 10.1007/s00296-020-04622-4

129. Kaneko Y. Interleukin-6 inhibitors for the treatment of adult-onset Still's disease. *Modern Rheumatol.* 2021;roab004. doi: 10.1093/mr/roab004
130. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1117-1118. doi: 10.1136/ard.2005.047621
131. Lee WS, Yoo WH. Rituximab for refractory adult-onset Still's disease with thrombotic microangiopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1717-1718. doi: 10.1093/rheumatology/keu027
132. Padilla-Ibarra J, Sanchez-Ortiz A, Sandoval-Castro C, Ramos-Remus C. Rituximab treatment for pulmonary arterial hypertension in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):657-658.
133. Mohammed R. Anti-CD-20 therapy in refractory adult Still's disease. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2012;2(2):3-5. doi: 10.4236/ojra.2012.22002
134. Ostrowski RA, Tehrani R, Kadanoff R. Refractory adult-onset Still disease successfully treated with abatacept. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(6):315-317. doi: 10.1097/RHU.0b013e31822c53ad
135. Quartuccio L, Maset M, De Vita S. Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2):265-267.
136. Hu Q, Wang M, Jia J, Teng J, Chi H, Liu T, et al. Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):842-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216699
137. Honda M, Moriyama M, Kondo M, Kumakura S, Murakawa Y. Tofacitinib-induced remission in refractory adult-onset Still's disease complicated by macrophage activation syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2020;49(4):336-338. doi: 10.1080/03009742.2020.1729405
138. Kacar M, Fitton J, Gough AK, Buch MH, McGonagle DG, Savic S. Mixed results with baricitinib in biological-resistant adult-onset Still's disease and undifferentiated systemic autoimmune-inflammatory disease. *RMD Open.* 2020;6(2):e001246. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001246
139. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212608
140. Kiltz U, Kiefer D, Braun J, Schiffrin EJ, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Prolonged treatment with Tadekinig alfa in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214496
141. Gabr JB, Liu E, Mian S, Pillittere J, Bonilla E, Banki K, et al. 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. *Ann Transl Med.* 2020;8(14):887. doi: 10.21037/atm-20-3127
142. De Benedetti F, Brogan P, Grom A, Quartier P, Schneider R, Antón J, et al. Interferon-gamma (IFN- γ) neutralization with emapalumab and time to response in patients with macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA) who failed high-dose glucocorticoids [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/interferon-gamma-ifn-%ce%b3-neutralization-with-emapalumab-and-time-to-response-in-patients-with-macrophage-activation-syndrome-mas-complicating-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-s-jia-who> [Accessed: DD Month YEAR].
143. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS® (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem.* 2016;32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003
144. Gram H. The long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoinflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer. *Pharmacol Res.* 2020;154:104139. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.023
145. Sun H, Van LM, Floch D, Jiang X, Klein UR, Abrams K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(12):1516-1527. doi: 10.1002/jcph.754
146. Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, Hernández-Cáceres A, Moncayo-Salazar LI, Valle-Alvarado F, et al. Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Aug 27:S0049-0172(21)00161-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.007
147. Sfriso P, Bindoli S, Doria A, Feist E, Galozzi P. Canakinumab for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):129-138. doi: 10.1080/1744666X.2019.1707664
148. Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:35-40. [Nasonov EL. Therapy with canakinumab for adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:35-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-35-40
149. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(2):201-205. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
150. Banse C, Vittecoq O, Benhamou Y, Gauthier-Prieur M, Lequerré T, Lévesque H. Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):653-655. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.04.011
151. Eriksson P, Jacobs C, Söderkvist P. A patient with a phenotype of adult-onset Still disease, but a genotype typical of cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1632-1633. doi: 10.3899/jrheum.130325
152. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, d'Ascanio A, Talarico R, Tripoli A, et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still disease with canakinumab: A case report. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(2):121. doi: 10.1097/RHU.0000000000000082
153. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, Macchioni P, Pazzola G, Salvarani C. Canakinumab in a case of adult onset Still's disease: Efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):376-377. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
154. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al.; MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7
155. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2017;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
156. Feist E, Quartier P, Fautrel B, Schneider R, Sfriso P, Efthimiou P, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: Exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(4):668-675.
157. Schwartz C, Taylor A, Zaidi Z. Expand the differential... Think beyond rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225618. doi: 10.1136/bcr-2018-225618
158. Breillat P, Tourte M, Romero P, Hayem G, Padovano I, Costantino F, et al. Interleukin-1 inhibitors and dacryoadenitis in adult-onset Still disease. *Ann Intern Med.* 2018;168(6):455-456. doi: 10.7326/L17-0401
159. Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G, Campochiaro C, Dinarello CA, Baldissera E, et al. Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):54. doi: 10.1186/s13075-019-1843-9
160. Chamseddin B, Marks E, Dominguez A, Wysocki C, Vandergriff T. Refractory macrophage activation syndrome in the setting of adult-onset Still disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis detected on skin biopsy treated with canakinumab and tacrolimus. *J Cutan Pathol.* 2019;46(7):528-531. doi: 10.1111/cup.13466
161. Khairoun M, Meynen F, Vercoutere W, Leavis HL. Case series of three adult patients with exceptional clinical presentations of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neth J Med.* 2020;78(3):136-141.

162. Kedor C, Listing J, Zernicke J, Weiß A, Behrens F, Blank N, 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):1090-1097. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217155
163. Vitale A, Berlingiero V, Sota J, Ciarciia L, Ricco N, Barneschi S, et al. Real-life data on the efficacy of canakinumab in patients with adult-onset Still's disease. *Mediators Inflamm*. 2020;8054961. doi: 10.1155/2020/8054961
164. Laskari K, Tektonidou MG, Katsiari C, Athanassiou P, Dimopoulou D, Gerodimos C, et al. Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: Countrywide data in 50 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):137-143. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.011
165. Campochiaro C, Tomelleri A, Giacomo D, Farina N, Baldissera E, Cavalli G, et al. Efficacy of canakinumab treatment in adult-onset Still's disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-canakinumab-treatment-in-adult-onset-stills-disease> [Accessed: 15th October 2021].
166. Nolmellen A, Campochiaro C, de Luca G, Farina N, Baldissera E, Cavalli G, et al. FRI0506 Efficacy and safety of canakinumab in adult-onset Still's disease: A single-center real-life experience. *Ann Rheum Dis*. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2352
167. Vercruyse F, Barnette T, Lazaro E, Shipley E, Lifermann F, Balageas A, et al. Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):53. doi: 10.1186/s13075-019-1838-6
168. Hinze T, Kessel C, Hinze CH, Seibert J, Gram H, Foell D. A dysregulated interleukin-18/interferon- γ /CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 10;keab113. doi: 10.1093/rheumatology/keab113
169. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): Размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
170. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. doi: 10.1084/jem.20200674
171. Christie MJ, Irving AT, Forster SC, Marsland BJ, Hansbro PM, Hertzog PJ, et al. of bats and men: Immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol*. 2021;6(63):eabd0205. doi: 10.1126/sciimmunol.abd0205
172. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 Aug 9;1-10. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
173. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707
174. Pan P, Shen M, Yu Z, Ge W, Chen K, Tian M, et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat Commun*. 2021;12(1):4664. doi: 10.1038/s41467-021-25015-6
175. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
176. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
177. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244
178. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, Fintzi J, Fink DL, de Jesus AAA, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2021;6(1):144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455
179. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
180. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y
181. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
182. Kessel C, Vollenberg R, Masjosthusmann K, Hinze C, Wittkowski H, Debaunies F, et al. Discrimination of COVID-19 from inflammation-induced cytokine storm syndromes using disease-related blood biomarkers. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1791-1799. doi: 10.1002/art.41763
183. Meng J, Ma Y, Jia J, Wang M, Teng J, Shi H, et al. Cytokine storm in coronavirus disease 2019 and adult-onset Still's disease: Similarities and differences. *Front Immunol*. 2021;11:603389. doi: 10.3389/fimmu.2020.603389
184. Kondo Y, Kaneko Y, Takei H, Tamai H, Kabata H, Sahara T, et al.; Keio Donner Project. COVID-19 shares clinical features with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 positive dermatomyositis and adult Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):631-638.
185. Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):11-22. doi: 10.1007/s10875-020-00899-z
186. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine*. 2021;137:155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302
187. Chen Y, Wang J, Liu C, Su L, Zhang D, Fan J, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med*. 2020;26(1):97. doi: 10.1186/s10020-020-00230-x
188. Thwaites RS, Sanchez Sevilla Uruchurtu A, Siggins MK, Liew F, Russell CD, et al.; ISARIC4C investigators. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(57):eabg9873. doi: 10.1126/sciimmunol.abg9873
189. Caniglia JL, Asuthkar S, Tsung AJ, Guda MR, Velpula KK. Immunopathology of galectin-3: An increasingly promising target in COVID-19. *F1000Res*. 2020;9:1078. doi: 10.12688/f1000research.25979.2
190. Bozorgmehr N, Mashhour S, Perez Rosero E, Xu L, Shahbaz S, Sligl W, et al. Galectin-9, a player in cytokine release syndrome and a surrogate diagnostic biomarker in SARS-CoV-2 infection. *mBio*. 2021;12(3):e00384-21. doi: 10.1128/mBio.00384-21
191. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
192. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
193. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20201129. doi: 10.1084/jem.20201129
194. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
195. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*.

- 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
196. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963
197. Geng J, Wang F, Huang Z, Chen X, Wang Y. Perspectives on anti-IL-1 inhibitors as potential therapeutic interventions for severe COVID-19. *Cytokine*. 2021;143:155544. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155544
198. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al.; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: A systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e690-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2
199. Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, Romanini L, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: A prospective case-control study. *Int J Infect Dis*. 2021;104:433-440. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.073
200. Landi L, Ravaglia C, Russo E, Cataleta P, Fusari M, Boschi A, et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):21775. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y
201. Katia F, Myriam DP, Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Marchioni M, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(2):399-405. doi: 10.1002/iid3.400
202. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(20)30556-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
203. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, Meng J, Hsue PY, Neogi T, et al.; CAN-COVID Investigators. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(3):230-239. doi: 10.1001/jama.2021.9508
204. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
205. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501
206. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
207. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierio PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al.; TOCIVID-19 investigators, Italy. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia: the single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med*. 2020;18(1):405. doi: 10.1186/s12967-020-02573-9
208. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
209. Savic S, Mistry A, Wilson AG, Barcenas-Morales G, Doffinger R, Emery P, et al. Autoimmune-autoinflammatory rheumatoid arthritis overlaps: A rare but potentially important subgroup of diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000550. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000550
210. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, Castellanos-Moreira R, Inciarte-Mundo J, Aróstegui JI, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status. *Joint Bone Spine*. 2021;88(6):105235. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105235
211. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2784-2788. doi: 10.1002/art.22755
212. Mitrovic S, Hassold N, Kamissoko A, Rosine N, Mathian A, Mercy G, et al. Adult-onset Still's disease or systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis: Overlapping syndrome or phenotype shift? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 24:keab726. doi: 10.1093/rheumatology/keab726
213. Rajabally MN, Watermeyer GA, Levin DA. A case of Crohn's disease complicated by adult onset Still's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):475-478. doi: 10.1016/j.crohns.2010.02.010
214. Katsanos KH, Siozopoulou V, Sigounas D, Tsianos VE, Christodoulou D, et al. Adult-onset Still's disease preceding Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):e93-e98. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.019
215. Kono M, Oshitani N, Sawa Y, Watanabe K, Kamata N, Oiso R, et al. Crohn's disease complicated by adult-onset Still's disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(9):891-895. doi: 10.1007/s00535-002-1167-3
216. Semiz H, Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and adult onset Still disease. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(5):e18-e20. doi: 10.1016/j.reuma.2017.04.004
217. Ganhão S, Ferreira RM, Guerra M, Furtado A, Águeda A, Mariz E, et al. Adult-onset Still's disease in a patient with a previous diagnosis of acute sarcoidosis: A rare association. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(7):e271. doi: 10.1097/RHU.0000000000001404
218. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
219. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):vi31-vi43. doi: 10.1093/rheumatology/kez448
220. Bixio R, Rossini M, Giollo A. Efficacy of interleukin-1 blockade in Schnitzler's syndrome without detectable monoclonal gammopathy: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2973-2977. doi: 10.1007/s10067-020-05501-w
221. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, et al. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):257. doi: 10.1186/s12891-021-04120-z
222. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: An entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):685-690. doi: 10.1111/jdv.15984
223. Hartig I, Schroeder JO, Mrowietz U. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) in probable adult-onset Still disease responding to anakinra. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):96-98. doi: 10.1097/RHU.0000000000000078
224. Narváez García FJ, Pascual M, López de Recalde M, Juárez P, Morales-Ivorra I, Notario J, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6318. doi: 10.1097/MD.00000000000006318
225. Verweyen EL, Pickering A, Grom AA, Schulters GS. Distinct gene expression signatures characterize strong clinical responders versus nonresponders to canakinumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1334-1340. doi: 10.1002/art.41640

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Файст Е. <https://orcid.org/0000-0002-9872-5282>