

Маркеры активности болезни Стилла взрослых

В.Ю. Мячикова¹, О.Ю. Ткаченко², С.В. Лапин², Е.С. Кувардин¹, А.Л. Маслянский^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

¹Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2
²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8
³Saint Petersburg State University 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya Embankment, 7–9

Контакты: Мячикова Валентина Юрьевна, myachikova_vyu@almazovcentre.ru
Contacts: Myachikova Valentina Yurievna, myachikova_vyu@almazovcentre.ru

Поступила 10.03.2022
Принята 23.05.2022

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое полигенное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии. Серьезной проблемой, стоящей перед специалистами, занимающимися БСВ, является отсутствие оптимального метода оценки ее активности. Традиционно используемые стандартные маркеры воспаления не всегда отражают истинную активность БСВ, в особенности, когда пациент уже получает противовоспалительную терапию. В статье представлены оригинальные данные по исследованию биомаркеров: интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ферритина, гликозилированного ферритина, сывороточного кальпротектина, прокальцитонина в сравнении с С-реактивным белком, количеством лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с умеренной и высокой активностью БСВ. Оценивалась взаимосвязь воспалительных биомаркеров и системного счета Pouchot для выявления перспективных лабораторных показателей активности заболевания.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, интерлейкин 1β, интерлейкин 6, интерлейкин 18, гликозилированный ферритин, кальпротектин, прокальцитонин

Для цитирования: Мячикова ВЮ, Ткаченко ОЮ, Лапин СВ, Кувардин ЕС, Маслянский АЛ. Маркеры активности болезни Стилла взрослых *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):341–346.

BIOMARKERS FOR ADULT-ONSET STILL'S DISEASE

Valentina Yu. Myachikova¹, Olga Yu. Tkachenko², Sergey V. Lapin², E S. Kuvardin¹, Aleksey L. Maslyanskiy^{1,3}

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare complex autoinflammatory disease of unknown etiology. The main problem, practitioners have been facing with when researching AOSD, is the lack of developed approaches to assessing the activity of the disease. Traditionally used standard markers of inflammation do not always reflect the real activity of AOSD, especially when a patient is already receiving anti-inflammatory therapy. The article presents original data on the study of biomarkers: interleukin-1 beta (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), ferritin, glycosylated ferritin, calprotectin, procalcitonin compared with C-reactive protein, leukocyte and neutrophil counts in patients with moderate and high activity of AOSD. The relationship between inflammatory biomarkers and the Pouchot systemic score was evaluated to identify promising laboratory indicators of disease activity.

Key words: adult-onset Still's disease, AOSD, interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-18, glycosylated ferritin, calgranulin, procalcitonin

For citation: Myachikova VYu, Tkachenko OYu, Lapin SV, Kuvardin ES, Maslyanskiy AL. Biomarkers for adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):341–346 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-341-346

Введение

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое аутовоспалительное заболевание [1]. Считается, что его развитие связано с дисрегуляцией врожденного иммунитета, приводящей к активации NLRP3-инфламмосомы [2]. БСВ относится к орфанным патологиям, заболеваемость которыми варьирует в диапазоне от 0,16 до 0,62 на 100 000 человек, распространенность – от 1 до 24 случаев на 1 млн человек [1]. БСВ входит в реестр редких нозологий Европы – Orphanet [3]. В зависимости от клинической картины БСВ принято подразделять на преимущественно суставную и преимущественно системную (в том числе без поражения опорно-двигательного тракта) формы. Выделяют моноциклическое, полициклическое и хроническое течение БСВ [4].

В связи с отсутствием высокоспецифичных диагностических маркеров и патогномных клинических симптомов БСВ создано более 7 вариантов классификационных критериев заболевания, при этом ни один из них не обладает 100%-й чувствительностью и специфичностью. Наиболее широко

используются критерии Yamaguchi с чувствительностью 96% и специфичностью 92% [5]. Тем не менее на практике диагноз БСВ ставится методом исключения. Это предполагает проведение широкого диагностического поиска, в который включены инфекционные, ревматические и онкологические болезни.

Нерешенной проблемой остается оценка активности заболевания, которая требуется для оптимизации терапевтических алгоритмов и внедрения концепции лечения до достижения цели (т. н. «treat-to-target»).

Сложность создания композитной шкалы для оценки активности БСВ объясняется рядом факторов, среди которых основными являются:

1. Гетерогенность БСВ.
2. Существование внесуставных форм заболевания, при которых оценка суставного счета едва ли может отразить системное поражение.
3. Отсутствие валидированных маркеров оценки активности.
4. Недостаточная информативность традиционных биомаркеров.

Лабораторные параметры, которые традиционно оцениваются при БСВ, такие как количество лейкоцитов, концентрация С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, являясь широко доступными и простыми в использовании, не всегда отражают истинную активность заболевания в силу низкой специфичности и чувствительности [6–9]. Подобная проблема характеризует многие аутовоспалительные заболевания. Так, в качестве дополнительного маркера активности средиземноморской лихорадки используют сывороточный амилоид А. Это позволило отслеживать пациентов с неконтролируемым воспалением и более эффективно предупреждать развитие амилоидоза [10]. В настоящее время большое внимание привлечено сывороточному кальпротектину. Продемонстрирована его значимость в качестве маркера активности аутовоспалительных заболеваний в тех ситуациях, когда традиционные биомаркеры оказались малоинформативными [11–13]. Ведущую роль в патогенезе БСВ играют определенные цитокины, поиск универсального показателя активности среди них проводится до сих пор. В качестве кандидата на эту роль рассматривают интерлейкин (ИЛ) 18 [14, 15]. Ценным показателем при проведении дифференциальной диагностики между генерализованным инфекционным процессом и БСВ является прокальцитонин (ПКТ). ПКТ характеризуется широким разбросом нормальных значений [16]. При асептическом воспалительном процессе его уровень может повышаться в диапазоне от 0,01 до 0,25 нг/мл, что необходимо учитывать при интерпретации данных [17, 18].

Таким образом, выбор биомаркеров для оригинального исследования определялся их значением в патогенезе заболевания и особенностями тестирования. Искусственно показатели были поделены на «традиционные», которые используются в диагностике и дифференциальной диагностике БСВ в рутинной практике, и «новые», которые в практическом здравоохранении в настоящее время не используются. К традиционным показателям были отнесены количество лейкоцитов, СРБ, ферритин, гликозилированный ферритин (ГФ), ПКТ. К «новым» – сывороточный кальпротектин, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18.

Для характеристики активности БСВ, помимо лабораторных показателей, большое значение имеют клинические признаки воспаления.

Наиболее распространенным индексом для оценки суставного синдрома является DAS-28 (Disease Activity Score 28) [19]. Однако при БСВ он не позволяет адекватно оценивать внесуставные проявления. Тем не менее DAS-28 применяется у пациентов с БСВ, так как считалось, что патогенетически БСВ близка к ревматоидному артриту, являясь его особой серонегативной формой. Акцентировалось внимание на степени выраженности суставного синдрома, тогда как внесуставные проявления сознательно игнорировались. При отсутствии поражения суставов индекс DAS-28 не может быть использован для оценки активности БСВ. Кроме того, положительной корреляционной связи между индексом системного счета Pouchot (ССР) и выраженностью суставных изменений не выявлено. Критерии ответа Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) в рутинной практике не используются даже при ревматоидном артрите. В ряде клинических исследований, оценивавших эффективность и безопасность ингибитора ИЛ-1 β (канакинумаба) у пациентов с БСВ, в том числе в исследовании CONSIDER, их применение привело к неоднозначным результатам [20]. 70%-е улучшение по критериям

ACR в группе активной терапии было получено лишь в 28% случаев, первичная конечная точка не была достигнута, исследование прекращено досрочно. Авторы исследования CONSIDER рекомендуют для оценки активности БСВ применять модифицированный ССР.

В недавних работах было вновь привлечено внимание к этому простому в использовании композитному индексу, предложенному в 1991 г. J. Pouchot и соавт. [21]. В 2016 г. данный ССР был валидирован и оценена его клиническая значимость [22]. В этой работе было показано, что ССР ≥ 7 , наличие осложнений, связанных с БСВ, включая синдром активации макрофагов, почечную недостаточность, миокардит и др., в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, поражением щитовидной железы и печени, сахарным диабетом 2-го типа, остеопорозом на момент постановки диагноза были связаны с неблагоприятным исходом [23].

В то же время публикации, посвященные сопоставлению ССР с такими биомаркерами воспаления, как цитокины, кальпротектин, ферритин, до настоящего времени отсутствуют, что явилось основанием для проведения данной работы.

Цель работы – сравнить информативность традиционных и новых биомаркеров активности болезни Стилла взрослых при использовании системного счета Pouchot в качестве «золотого стандарта» для определения активности.

Материалы и методы

В одномоментное исследование были включены 27 пациентов в возрасте старше 18 лет с БСВ, обследованных в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России с 2018 по 2021 г. Диагноз БСВ установлен на основании классификационных критериев Yamaguchi [5]. Все пациенты были включены во время рецидива заболевания. Критериями рецидива в данном исследовании являлись увеличение концентрации СРБ выше нормы и наличие не менее 1 клинического симптома, включая лихорадку, артрит и/или артралгии, сыпь, перикардит и/или плеврит, при значении ССР не менее 3 баллов. Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 28, версия 1.0 от 12.02.2018).

Взятие крови у всех пациентов осуществлялось с утра натощак до начала противорецидивной терапии

Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-1, интерферона (ИФН) γ определялись с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства «Вектор-Бест», Россия); ферритина – методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, США); кальпротектина (S100A8/A9) – с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства Bühlmann, Швейцария). Методология определения ГФ подробно описана в статье В.Г. Потапенко и соавт. [24]. При выполнении клинического анализа крови, определении концентрации СРБ, ПКТ и аминотрансфераз использовались стандартные коммерческие реагенты.

Для вычисления нормальных значений ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- γ , ПКТ, кальпротектина их содержание определялось у 10 здоровых добровольцев, сравнимых по демографическим характеристикам с больными исследуемой группы. Для традиционных биомаркеров (СРБ, аминотрансфераз,

ферритина) использовались нормы, рекомендованные производителями соответствующих тест-систем. Значения изучавшихся показателей, включая нормы для них, представлены в таблице 1. Распределение пациентов на группы по возрасту выполнено согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [25].

Для оценки активности заболевания был использован ССР, включающий 12 показателей: лихорадку, типичную сыпь, плеврит, пневмонию, перикардит, гепатомегалию или отклонение от нормы показателей функции печени, спленомегалию, лимфаденопатию, лейкоцитоз $>15000/\text{мм}^3$,

Таблица 1. Характеристика больных ($n=27$)

Показатели (нормы)	Значения
Пол, (женский/мужской), n	21/6
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	41,3 [26; 50]
Системный счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4; 8]
Лихорадка, n (%)	27 (100)
Перикардит, n (%)	18 (66,6)
Плеврит, n (%)	15 (55,5)
Артрит, n (%)	17 (62,9)
Артралгии, n (%)	22 (81,4)
Сыпь, n (%)	11 (40,7)
Лимфоаденопатия, n (%)	15 (55,5)
Спленомегалия, n (%)	8 (29,6)
Гепатомегалия, n (%)	10 (37)
Боль в горле, n (%)	12 (44,4)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 4,0–9,0)	13,6 [8,3; 15,3]
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$) Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 2,00–5,80)	10,2 [6,0; 12,9]
АСТ (ЕД/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 5,0–34,0)	36 [12; 54]
АЛТ (ЕД/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–33,0)	54 [13; 77]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–5,0)	124,7 [57; 166]
Ферритин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 13,0–150,0)	820,5 [217,5; 1424,7]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 2–25)	44 [32; 60]
Фибриноген (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 1,9–4,3)	4,7 [3,4; 6,1]
ГФ (%), Ме [25-й; 75-й перцентили] ($\geq 78,3$ – норма; 30,5–78,2 – умеренное снижение; $\leq 30,4$ – выраженное снижение)	22,5 [2,8; 36,2]
Кальпротектин (мкг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 1,14–2,9)	14,6 [6,1; 20,4] *
ИЛ-6 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–10,0)	52,4 [12,9; 79,7]*
ИЛ-18 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 104,0–270,0)	1043 [168; 2114]*
ИЛ-1 β (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–11,0)	0,13 [0,01; 1,03]
ПКТ (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,0–0,05)	0,08 [0,03; 0,1]*
ИФН- γ (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма – 0,00–0,14)	1,66 [0,46–1,82]*

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ГФ – гликозилированный ферритин; ИЛ – интерлейкин; ПКТ – прокальцитонин; ИФН- γ – интерферон γ ; * – различия статистически значимы при $p < 0,001$

боль в горле, миалгии, боль в животе (максимальный счет – 12, каждый признак оценивается 1 баллом).

Статистический анализ данных проведен с использованием лицензионных прикладных статистических программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), Prisma GraphPad 8.0 (GraphPad Software, США). В связи с непараметрическим характером распределения результаты описывались в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна – Уитни. Анализ корреляции между исследуемыми признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения частоты признаков между возрастными группами использовался точный критерий Фишера.

Результаты

Наблюдались 27 пациентов с БСВ, в том числе 21 женщина и 6 мужчин. Медиана возраста составила 41,3 [26; 50] года, медиана ССР – 6,0 [4,5; 7]. Моноциклическое течение было выявлено у 1 пациента, полициклическое – у 23, хроническое – у 3. Клинико-лабораторная характеристика группы представлена в таблице 1. У пациентов с БСВ отмечено закономерное повышение уровня лейкоцитов. Лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ выявлен у 17 (63%) пациентов, более $15 \times 10^9/\text{л}$ – у 9 (33,3%) из них. Концентрация печеночных аминотрансфераз повышена у 16 (64%) из 25 пациентов.

Изменение уровня новых биомаркеров отмечено в большинстве случаев, в том числе у 24 (92,3%) из 26 пациентов был повышен уровень кальпротектина, у 17 (63%) – уровень ИЛ-18, у 22 (81,5%) – уровень ИЛ-6, у 16 (61,6%) – уровень ПКТ. У 21 (84%) из 25 пациентов повышено содержание ферритина и снижено содержание ГФ, причем в 13 (52%) случаях снижение ГФ составило менее 20%. Не выявлено повышения уровня ИЛ-1 β ; наиболее вероятно, это связано с методологическими трудностями его определения [26] (рис. 1)

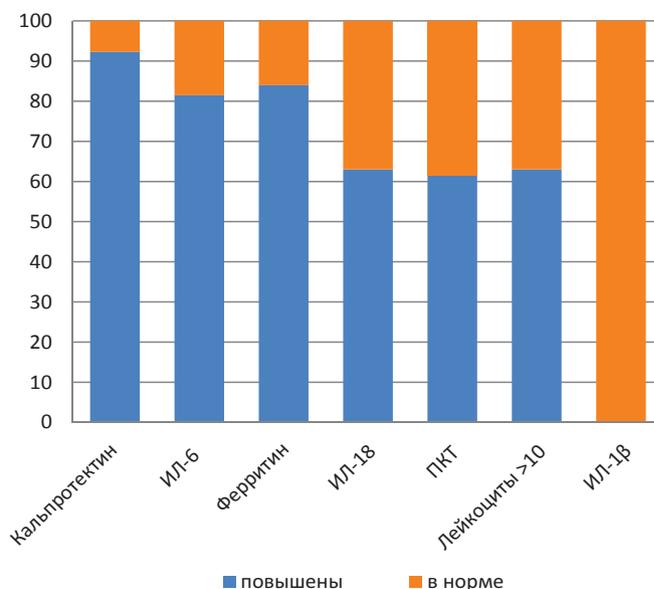


Рис. 1. Содержание биомаркеров у 27 пациентов с БСВ: ИЛ – интерлейкин; ПКТ – прокальцитонин

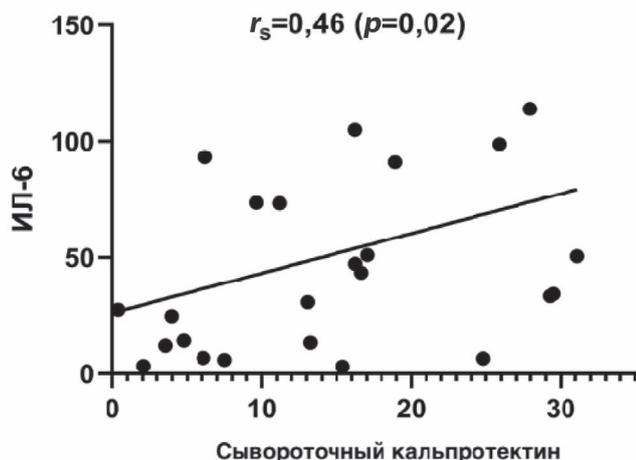


Рис. 2. Корреляция между концентрациями ИЛ-6 и кальпротектина: ИЛ-6 – интерлейкин 6

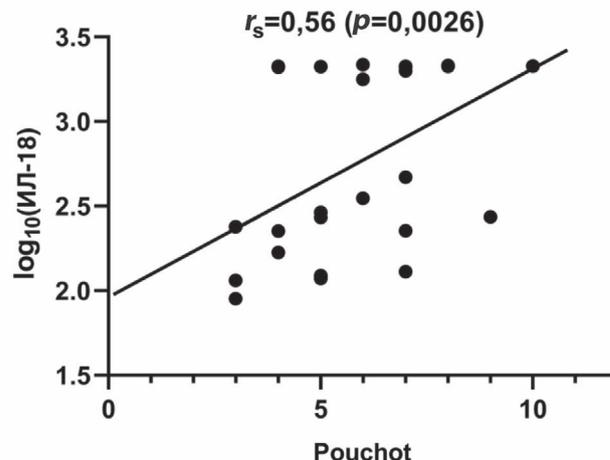


Рис. 3. Корреляция между системным счетом Pouchot и концентрацией ИЛ-18: Pouchot – системный счет Pouchot; $\log_{10}(\text{ИЛ-18})$ – десятичный логарифм концентрации интерлейкина 18

При проведении корреляционного анализа выявлены прямая зависимость концентраций ИЛ-18 и ферритина с ССР, обратная зависимость данных показателей с уровнем ГФ ($r_s=0,803$; $p=0,001$), прямая зависимость между уровнем кальпротектина и ИЛ-6 ($r_s=0,46$; $p=0,02$) (рис. 2), а также между содержанием ИФН- γ и ИЛ-18 ($r_s=0,605$; $p=0,004$).

ССР положительно коррелировал с новыми биомаркерами: чем выше были его значения, тем более высокими оказались концентрации исследуемых показателей ($r_s=0,56$; $p=0,026$) (рис. 3). В то же время зависимость между активностью БСВ и традиционными маркерами, такими как лейкоциты и СРБ, оказалась существенно менее выраженной и не достигала статистической значимости (табл. 2).

Отмечено, что чем моложе возраст пациентов, тем выше концентрация ИЛ-18 ($r_s=-0,449$; $p=0,019$).

Обсуждение

Изучавшиеся в настоящей работе лабораторные маркеры активности БСВ сопоставлялись как между собой,

так и с ССР. Было отмечено повышение всех исследуемых параметров, за исключением ГФ (снижается в ответ на резкое повышение синтеза ферритина) и ИЛ-1 β (трудности определения). В данной группе повышение концентрации СРБ являлось критерием включения пациента в исследование. Тем не менее корреляционных связей между СРБ и ССР либо с биомаркерами выявлено не было. Отмечалась взаимосвязь СРБ с числом лейкоцитов и нейтрофилов ($r_s=0,518$; $p=0,006$), что соответствует результатам зарубежных исследований [6–9].

Увеличение концентрации ферритина выше нормы наблюдалось у 84%, ИЛ-18 – у 63% пациентов. Выявлена взаимосвязь концентраций ИЛ-18, ферритина и ИФН- γ с ССР. Полученные результаты сопоставимы с данными R. Prgori и соавт. [27], которые также обнаружили корреляцию концентраций ИЛ-18, ферритина и ИФН- γ с активностью заболевания. Выявление ИЛ-18 в высоких концентрациях, длительный период полужизни, множество точек синтеза, аффинность к растворимому рецептору, стабильность делают его перспективным биомаркером активности БСВ. Такие свойства цитокина могут быть обусловлены

Таблица 2. Корреляция между маркерами активности заболевания возрастом и системным счетом Pouchot у 27 пациентов с БСВ

Показатели	Системный счет Pouchot	ГФ	Ферритин	ИЛ-18	ПКТ	
Системный счет Pouchot	r_s	–	–0,803*	0,535*	0,555*	0,375
	p	–	0,000	0,007	0,003	0,071
Возраст	r_s	–0,183	0,201	–0,025	–0,449*	0,190
	p	0,362	0,454	0,908	0,019	0,374
ГФ	r_s	–0,803*	–	–0,940*	–0,708*	–0,548*
	p	0,000	–	0,000	0,002	0,034
Ферритин	r_s	0,535*	–0,940*	–	0,632*	0,647*
	p	0,007	0,000	–	0,001	0,001
ИФН-	r_s	0,266	–0,088	–0,348	0,605*	0,399
	p	0,244	0,704	0,203	0,004	0,091

Примечание: ГФ – гликозилированный ферритин; ИЛ-18 – интерлейкин 18; ПКТ – прокальцитонин; r_s – коэффициент корреляции; ИФН- γ – интерферон γ ; * – различия статистически значимы при $p=0,05$

не только локальной регуляцией, но и дистантными эффектами, (гормоноподобный эффект). В то же время повышения концентрации ИЛ-1 β в исследуемой когорте выявлено не было. Показано, что обнаружить ИЛ-1 β в сыворотке даже в тех случаях, когда его присутствие патогенетически обосновано, не всегда возможно [26]. Это связано с рядом факторов: ИЛ-1 β является классическим цитокином, эффекты которого реализуются в пределах ультранизких концентраций в сыворотке; он имеет низкий период полужизни [26].

Уровень сывороточного кальпротектина был повышен у 92,3%, ИЛ-6 – у 81,5% пациентов. Отмечена взаимосвязь между данными параметрами ($r_s=0,46$; $p=0,02$). Сходные результаты получены М. Rau и соавт. [28], которые анализировали информативность этих маркеров при проведении дифференциальной диагностики между БСВ и сепсисом. Сывороточные концентрации ИЛ-6 и кальпротектина были повышены в обеих изучаемых группах, для дифференциальной диагностики они не пригодны, но могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров активности воспаления [29].

В нашей когорте медиана уровня ПКТ составила 0,08 [0,03; 0,1] нг/мл, отмечено его повышение у 60% пациентов в сравнении со здоровыми донорами. Эти данные сопоставимы с результатами других авторов [28, 30], которые подчеркивают, что при БСВ указанный показатель превышает норму как маркер острой фазы, что необходимо учитывать при интерпретации его значений при проведении дифференциальной диагностики с инфекционным процессом. Для диагностики локального инфекционного процесса пороговым уровнем может служить 0,5 нг/мл, выше которого, как показано в проспективных исследованиях, концентрация ПКТ у пациентов с БСВ не повышается. Более высокое его значение считается дополнительным маркером генерализованного инфекционного процесса [17].

Системный счет Pouchot

В нашей когорте медиана ССР составила 6,0 [4,5; 7], что сопоставимо с данными Р. Ruscitti и соавт. [22]. Количество пациентов с ССР>7,0 в исследуемой когорте составило 11 (40,1%). У 2 больных, имевших высокий ССР в дебюте заболевания, преобладал синдром активации макрофагов (в 1 случае – с летальным исходом), у 1 пациента отмечалась тампонада перикарда. В исследовании показана взаимосвязь ССР с концентрацией ИЛ-18, ферритина и ИФН- γ , что наиболее полно отражает активность заболевания.

Заключение

Наиболее перспективными лабораторными биомаркерами активности БСВ являются ферритин, кальпротектин, ИЛ-6 и ИЛ-18. ПКТ остается эффективным маркером для дифференциальной диагностики сепсиса и БСВ, однако ориентироваться необходимо на пороговое значение 0,5 нг/мл.

ССР – простой и информативный метод, обладающий прогностической значимостью; он может быть рекомендован к более широкому клиническому использованию для оценки активности БСВ.

Прозрачность исследования

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

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.

Исследование выполнялось в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Hung WT, Chen YM, Hung SI, Chen HH, Gung NR, Hsieh CW, et al. CARD8 SNP rs11672725 identified as a potential genetic variant for adult-onset Still's disease. *Life (Basel)*. 2021;11(5):382. doi: 10.3390/life11050382
- The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=5525&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=AOSD&Disease_Disease_Search_diseaseType (последнее обновление 2019г)
- Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987;30(2):186-194. doi: 10.1002/art.1780300209
- 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.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-1812. doi: 10.1172/JCI18921
- Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-1011.
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760-769. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6(7):457-463. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.016
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
- Averill MM, Barnhart S, Becker L, Li X, Heinecke JW, Leboeuf RC, et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: Implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2011;123(11):1216-1226. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985523
- Mariani A, Marsili M, Nozzi M, Faricelli R, Chiarelli F, Breda L. Serum calprotectin: Review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):109-114.
- Авдеева АС. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):494-499. [Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):494-499 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-494-499
- Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Perricone C, Pendolino M, Picarelli G, et al. IL-18 serum level in adult onset Still's disease: A marker of disease activity. *Int J Inflamm*. 2012;2012:156890. doi: 10.1155/2012/156890

15. Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ, Ткаченко ОЮ, Первакова МЮ, Кувардин ЕС, Лапин СВ. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4715. [Myachikova VYu, Maslyansky AL, Tkachenko OYu, Pervakova MYu, Kuvardin ES, Lapin SV. Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4715 (In Russ.).]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4715
16. Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ, Васильева ЕЮ, Тотолян АА. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;1:28-33. [Lapin SV, Maslyansky AL, Lazareva NM, Vasilyeva YeYu, Totolyan AA. The value of quantitative analysis of procalcitonin in diagnostics of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;1:28-33 (In Russ.).]
17. Namade B, Huang DT. Procalcitonin: Where are we now? *Crit Care Clin*. 2020;36(1):23-40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003
18. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Дилбарян АГ. Прокальцитонин тест в ревматологии. *Клиницист*. 2017;11(2):16-23. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Dilbaryan AG. Procalcitonin testing in rheumatology. *The Clinician*. 2017;11(2):16-23 (In Russ.).]. doi: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-16-23
19. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44.
20. 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
21. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carrette 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.
22. 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
23. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645-665. [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
24. Потапенко ВГ, Первакова МЮ, Лапин СВ, Титов АК, Суркова ЕА, Петрова НН, и др. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоцитарного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(1):21-27. [Potapenko VG, Pervakova MY, Lapin SV, Titov AK, Surkova EA, Petrova NN, et al. The role of fraction analysis of ferritin in diagnostic of secondary hemophagocyte syndrome. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(1):21-27 (In Russ.).]. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-1-21-27
25. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). 2015.
26. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621
27. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, Minniti A, Perricone 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
28. 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
29. Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin 6: A possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(6):653-655.
30. Zhang W, Yang T, Zhang H, Xu Y, Yang Q, Liu Q, 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.cyto.2021.155642

Мячикова В.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-742X>

Ткаченко О.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>

Лапин С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Кувардин Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-0391>

Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>