

На правах рукописи

МЯЧИКОВА
Валентина Юрьевна

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

3.1.20 – кардиология, 3.1.27 – ревматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Моисеева Ольга Михайловна – доктор медицинских наук

Маслянский Алексей Леонидович – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Салугина Светлана Олеговна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, ведущий научный сотрудник

Арутюнов Григорий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» мая 2023 года в 15:30 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, <http://www.almazovcentre.ru>).

Автореферат разослан «__» _____ 2023

Ученый секретарь

Диссертационного совета

21.1.028.02 (Д 208.054.04)

доктор медицинских наук, профессор



Недошвин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых представляют собой редкие воспалительные заболевания, у которых отсутствуют патогномоничные симптомы и специфичные биомаркеры. Это осложняет постановку диагноза, замедляет назначение патогенетической терапии и увеличивает риски формирования осложнений (*Bizzi E., 2021, Feist E., 2018*). Наиболее грозным осложнением идиопатического рецидивирующего перикардита вследствие неэффективности противовоспалительной терапии остается констриктивный перикардит, требующий проведения кардиохирургического вмешательства (*Adler Y., 2015*). Жизнеугрожающим осложнением болезни Стилла взрослых является гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синоним, синдром активации макрофагов) – ургентное состояние, где промедление в тактике может негативно сказаться на исходах (*Ruschitti P., 2020*).

Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых являются заболеваниями - исключениями, что предполагает проведение широкого дифференциального поиска среди онкологических, аутоиммунных, иных аутовоспалительных и инфекционных заболеваний (*Adler Y., 2015, Feist E., 2018*). Наиболее трудоемкой задачей считается проведение дифференциального диагноза в кругу аутовоспалительных заболеваний (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дифференциальный диагноз при рецидивирующем перикардите

Особенностью болезни Стилла взрослых является его гетерогенность. Различают по клиническому течению системную и суставную формы, а также моноциклическую, полициклическую и хроническую формы по течению воспалительного процесса (*Cush J.J., 1987*). Системная полициклическая форма болезни Стилла взрослых вызывает наибольшие трудности в дифференциальной диагностике.

Симптомы болезни Стилла взрослых неспецифичны для патологий из группы аутовоспалительных заболеваний, и включают в себя лихорадку, боль в горле, вовлечение опорно-двигательного аппарата (суставы, мышцы), поражение серозных оболочек. Перикардит при болезни Стилла взрослых по данным литературы встречается более чем в 30 % случаев, и может выходить на первый план в клинической картине (*Bodard Q., 2020*).

Особенностью клинических проявлений идиопатического рецидивирующего перикардита являются чередование эпизодов ремиссии и стерильного воспаления в околосердечной сумке в сочетании с лихорадкой и повышением белков острой фазы воспаления. У ряда пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом в клинической картине представлены такие системные проявления, как полисерозит, артралгии, миалгии, поражение печени (*Bizzi E., 2021*).

Среди моногенных аутовоспалительных заболеваний клинически и патогенетически близкими к идиопатическому рецидивирующему перикардиту и болезни Стилла взрослых оказываются 3 нозологические формы, сопровождающиеся серозитами: семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа и дефицит мевалонаткиназы. В Российской Федерации исследований, изучающих наличие нуклеотидных замен генов, ответственных за развитие вышеперечисленных заболеваний у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых не представлено, а в международной литературе носят ограниченный и несистематический характер (*Hongbin Li, 2018, Sighart R, 2018, Nonaka F., 2015, Tsuruma H., 2019*). В клинической практике данное исследование позволит определить необходимость выполнения генетического тестирования в когорте пациентов с фенотипом идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых.

Лабораторные отклонения среди рутинных тестов при идиопатическом рецидивирующем перикардите и болезни Стилла взрослых неспецифичны. Во время обострения они характеризуются повышением уровня нейтрофилов, концентрации белков острой фазы воспаления и показателей повреждения печени – маркеров цитолиза. При этом отсутствием клинически-значимого повышения ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, изменений со стороны системы комплемента и др. Следует отметить, что количество поисковых работ по изучению спектра воспалительных биомаркеров в периферической крови больных идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых как в период обострения, так и во время ремиссии, ограничено. В международных исследованиях по идиопатическому рецидивирующему перикардиту представлены данные лишь по концентрации С-реактивного белка (*Adler Y., 2015*), а при болезни Стилла взрослых различные биомаркеры воспаления сопоставлялись только с группой аутоиммунных и инфекционных заболеваний (*Priori R., 2014, Насонов Е.Л., 2021*). Исследования в этой области могут привести к разработке высокочувствительных и специфичных биомаркеров, применимых с целью дифференциальной диагностики и оценки активности.

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых рассматриваются как орфанные заболевания, точная распространенность и заболеваемость патологий не известна вследствие определенных технических сложностей и особенностей циклического течения болезней. С этой целью в мире используются расчетные индикаторы (*Adler Y., 2015, Насонов Е.Л., 2021*).

Хотя этиология идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых по-прежнему остаётся неизвестной (*Adler Y., 2015, Насонов Е.Л., 2021*), фундаментальные исследования по изучению патогенеза обозначили ведущий вклад механизмов аутовоспаления при обеих нозологических формах (*Presti S.L., 2021, Насонов Е.Л., 2021*). В 2015 году проведено молекулярно-генетическое исследование у пациентов с болезнью Стилла взрослых (*Nirmala N., 2015*), а в 2021 году смоделирована биологическая модель перикардита и продемонстрирована эффективность разных противовоспалительных препаратов (*Mauro A.G., 2021*). Таким образом продемонстрировано участие *NLRP3* инфламмосомы в патогенезе обоих

патологий, перспективы таргетирования инфламмосомы и сигнального пути интерлейкина-1 как терапевтической мишени.

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

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

Степень разработанности темы

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

За последние годы отмечен существенный прогресс в понимании патогенеза идиопатического рецидивирующего перикардита: успешное применение таргетной терапии против интерлейкина-1 (альфа и бета) (*Brucato A., 2016*) позволило выдвинуть гипотезу о связи гиперпродукции данных цитокинов с формированием характерной клинической картины заболевания, а первая биологическая модель перикардита показала важную роль инфламмосомы в развитии воспаления в перикарде. Таким образом аутовоспалительная природа заболевания была подтверждена в клинике и в эксперименте. Несмотря на успехи антицитокиновой терапии у пациентов с резистентными формами идиопатического рецидивирующего перикардита, лишь 1 препарат (рилонацепт) в США к 2022 году зарегистрирован по данному показанию (*FDA, 2021*), а исследований цитокинового профиля, различных белков острой фазы воспаления у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом вовсе не представлено.

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

В связи с важнейшими клинико-лабораторными симптомами идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых в период обострения — лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом, первостепенной задачей является дифференциальный диагноз с бактериальными инфекциями. Невзирая на широкое применение прокальцитонина в качестве дополнительного лабораторного маркера генерализованного инфекционного процесса, концентрации данного показателя у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом во время рецидива до настоящего времени не были изучены. Известно, что при большинстве аутовоспалительных и ряде аутоиммунных заболеваний прокальцитонин повышается неспецифично в качестве белка острой фазы, что необходимо учитывать при интерпретации данных (*Zhang W., 2021, Hamade B., 2020, Буханова Д.В., 2017*).

Генетическое исследование (*MEFV* и *TNFRSF1A*) в группе идиопатического рецидивирующего перикардита выполнено в 2005 и 2009 году 2 независимыми группами

исследователей в Италии на малых выборках 23 и 30 пациентов соответственно, с определенными методическими ограничениями; более того, ген *MVK* не исследован (*Brucaro A., 2005, Cantarini L., 2009*). Подобные работы в Российской Федерации не проводились.

Генетическое исследование (*MEFV, TNFRSF1A, MVK*) в группе болезни Стилла взрослых систематически не выполнялось, представлена одна исследовательская работа на 40 пациентах (*Sighart R., 2018*). Подобные работы в Российской Федерации также не проводились.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна работы

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

Данные ретроспективного исследования позволили внести идиопатический рецидивирующий перикардит перечень орфанных заболеваний РФ (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>).

Выполнено исследование генов моногенных аутовоспалительных заболеваний *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* в когортах идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых. В 20% случаев (5/25) выявлены нуклеотидные замены в гене *MEFV* у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. В 20% случаев (6/30) в гене *MEFV* (5/30) и в *TNFRSF1A* (1/30) у пациентов с болезнью Стилла взрослых. Часть пациентов с выявленными нуклеотидными заменами была реклассифицирована из групп идиопатический рецидивирующий перикардит/болезнь Стилла взрослых в группу моногенных аутовоспалительных заболеваний. При этом, клиничко-лабораторные особенности пациентов с верифицированным моногенным аутовоспалительными заболеваниями не отличались от когортных, что определяет необходимость рутинного исследования данных генов вне зависимости от эффективности противовоспалительной терапии так как это кардинально влияет на длительность терапии и прогноз.

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

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

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

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

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена согласно принципу последовательного применения метода научного познания. Это включало формулирование проблемы с последующим обзором литературы и обоснованием актуальности работы, проведение ретроспективного исследования с формированием когорты пациентов для дальнейших проспективных исследований. В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, отвечающие поставленной цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами математической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Российских и зарубежных научных конференциях и симпозиумах: III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Россия, Москва, 2018), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Россия, Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2020), Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям (Россия, Москва, 2019), Научно-практической конференции с международным участием "Ревматология: характер системный" Школа ревматологов, (Россия, Москва, 2020), Европейском конгрессе ревматологов EULAR 2020 (on-line, 2020), Дни ревматологии в Санкт-Петербурге (Россия, Санкт-Петербург, 2020), Международном интерактивном воркшопе по редким аутовоспалительным заболеваниям Interactive Scientific Workshop on Rare AIDs (on-line 2020), Онлайн-Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020», IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов, (Россия, 2021), III Клинико-лабораторном форуме, (Россия, Санкт-Петербург, 2021), Санкт-Петербургской Медицинской школе врачам России Онлайн семинар «Диагностика и лечение иммуновоспалительных заболеваний: повторяем главное, узнаем новое» (Россия, 2022), V Всероссийской научно-практической он-лайн Конференции с международным участием

«Междисциплинарные проблемы в ревматологии» (Россия, Санкт-Петербург, 2022), Европейском конгрессе ревматологов EULAR 2022 (докладчик (презентация) и постерная сессия). Результаты диссертационного исследования включены в отчет о научно-исследовательской работе «НЦМУ Центр персонализированной медицины» в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901) и гранта №А20-120092490041-0 «Транскриптомные биосигнатуры клеток периферической крови для оценки прогноза течения некоронарогенных заболеваний миокарда».

Личный вклад автора

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

Публикации результатов исследования

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

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

Внедрение результатов исследования

1. На основании проведенного ретроспективного исследования идиопатический рецидивирующий перикардит внесен в «Перечень редких (орфанных) заболеваний» Минздрава России 23 июня 2021 года
2. Завершение инициативного клинического исследования CL04018068 позволило подать заявку на регистрацию первого российского блокатора интерлейкина-1 - препарата гофликицепт, для лечения идиопатического рецидивирующего перикардита.

3. Результаты исследования внедрены в диагностический и лечебный процесс отделения ревматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.
4. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедры факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследовательская работа была выполнена в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и состояла из трех этапов, представленных на рисунке 2.

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

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

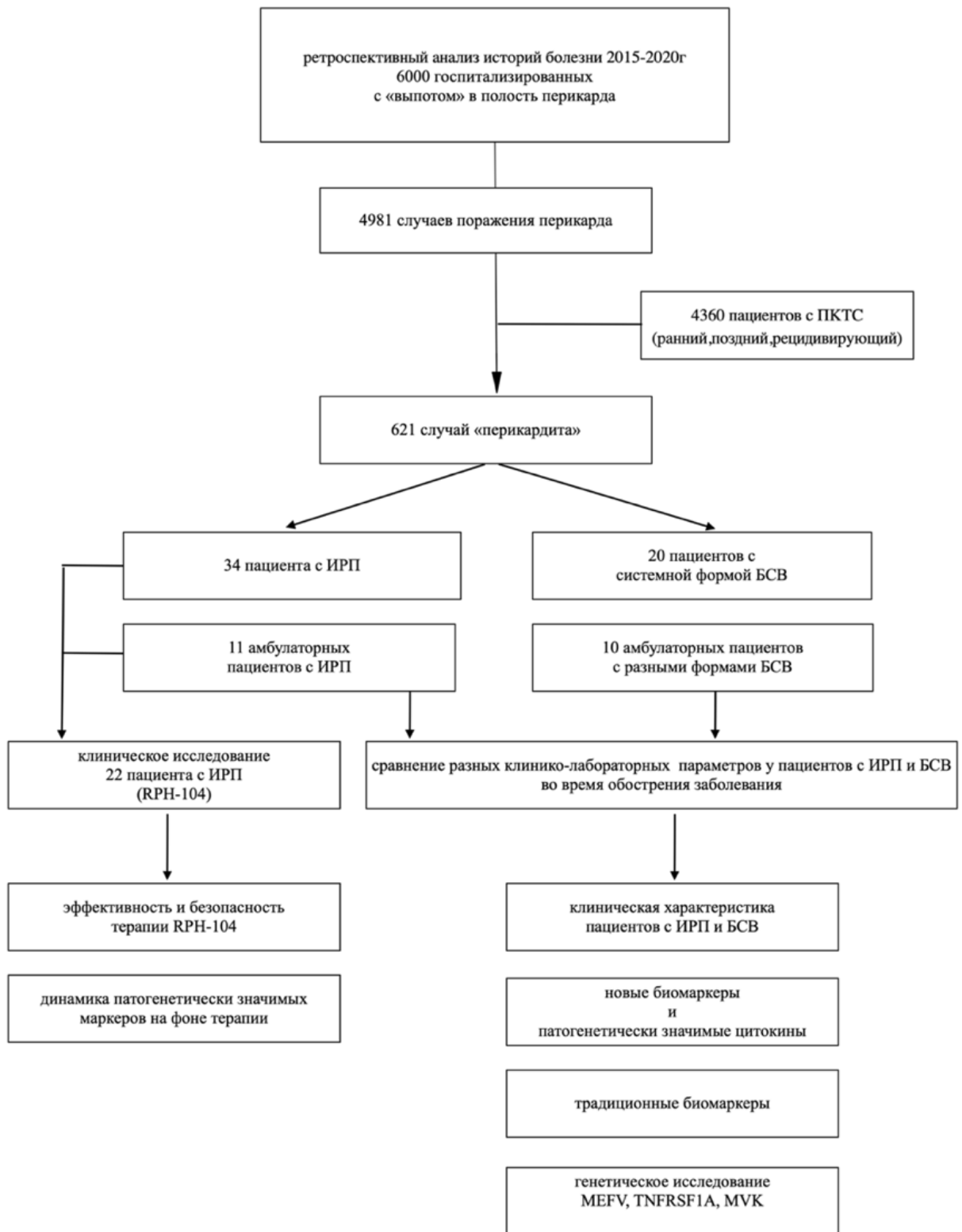


Рисунок 2 – Дизайн диссертационного исследования

Третьим этапом было проведено инициативное клиническое исследование. В исследовании приняли участие 24 пациента, из них завершили исследование 20. Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 3.

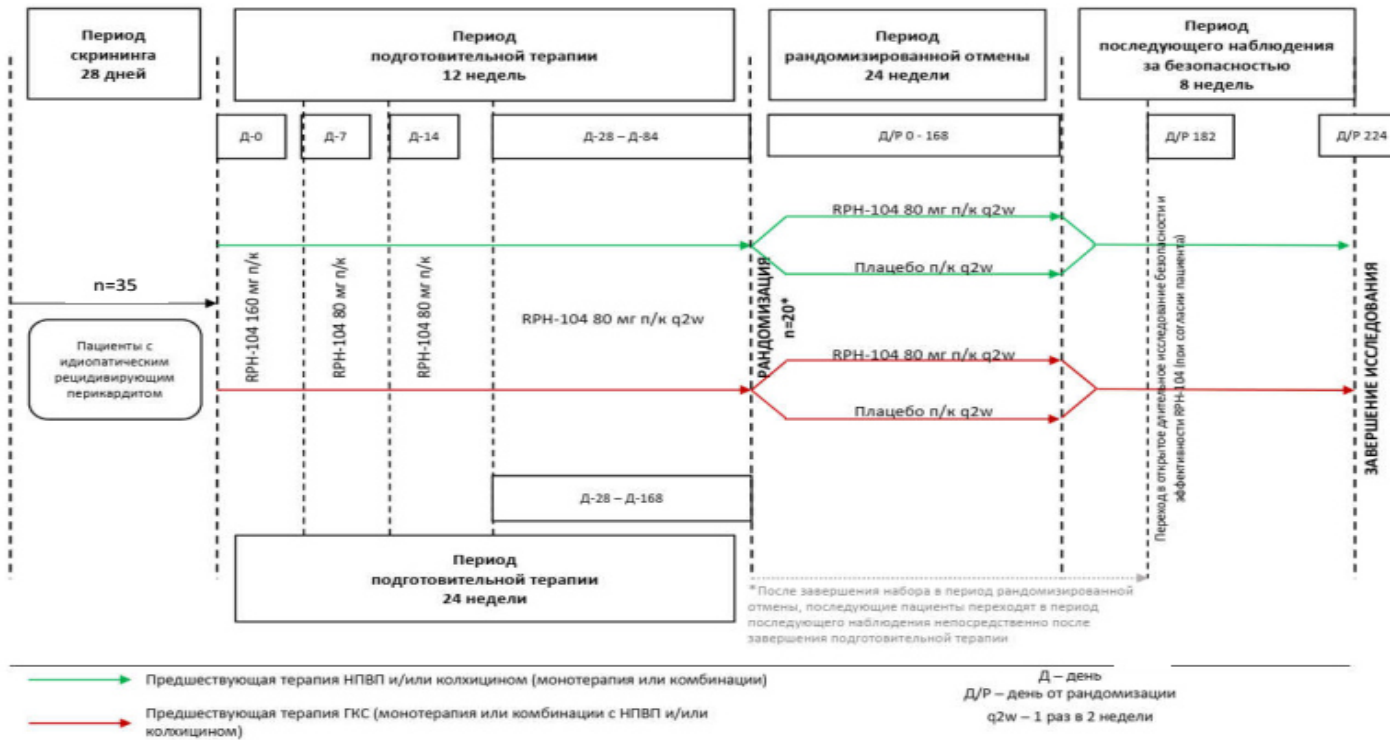


Рисунок 3 – Дизайн клинического исследования «Двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование с целью оценки эффективности и безопасности препарата RPH-104 для лечения пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом»

Клиническое исследование включало 4 периода: Период скрининга (до 4 недель); Период подготовительной терапии (12 недель либо 42 недели в зависимости от получаемой до исследования терапии, целью которого было унифицировать терапию пациентов – отменить базисную терапию и продолжить монотерапию исследуемым препаратом в открытом режиме по следующей схеме: первая инъекция 160 мг в День 0, затем - в дозе 80 мг в День 7, День 14, и далее 1р/2нед; Период рандомизированной отмены (24 недели: День 0 с момента рандомизации - День 168 от рандомизации) – включал применение RPH-104 в дозе 80 мг или плацебо. Терапия распределялась рандомно через электронную систему в соотношении 1:1; Период последующего наблюдения за безопасностью (8 недель после последнего введения исследуемого препарата). Максимальная продолжительность исследования – 60 недель. Сформулированы следующие конечные точки (первичная и вторичные).

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

Основные вторичные конечные точки:

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

Инструментальные и лабораторные методы исследования

Лабораторные методы. Изменение концентраций интерлейкин-1бета, интерлейкин-6, интерлейкин-18 выполнено с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства «Вектор-Бест», Россия). Ферритин – методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter США). Определение концентрации кальпротектина (S100A8/A9) выполнено с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства Bühlmann, Швейцария). Все пациентам выполнялось определение клинического анализа крови, СРБ, прокальцитонина и аминотрансфераз.

Для определения патогенных вариантов генов MEFV, TNFRSF1A и MVK использовалась методика прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Выделение и очистка ДНК пациентов проводилась из цельной крови с использованием QIAamp® DNA Mini Kit согласно инструкции производителя. Реакция секвенирования очищенного продукта ПЦР реакции, а также последующая очистка продуктов секвенирования проводилась с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, BigDye XTerminator® Purification Kit (Applied Biosystems, США) в соответствии с инструкцией производителя. Разделение продуктов реакции секвенирования проводилось с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Mutation Surveyor® (SoftGenetics, США).

Эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) проводилось для оценки наличия и размеров выпота в полости перикарда. ЭХО-КГ выполнялось на приборе VIVID 7 Dimension (General Electric, США) по стандартизованному протоколу согласно рекомендациям Европейского общества по эхокардиографии (Lang, R. M. et al., 2015).

Для оценки активности болезни Стилла взрослых и идиопатического рецидивирующего перикардита был использован системный счет *Pouchot* и соав. (Pouchot J., 1990), состоящий из 12 показателей: лихорадка, типичная сыпь, плеврит, пневмония, перикардит, гепатомегалия или отклонения от нормы показателей функции печени, спленомегалия, лимфаденопатия, лейкоцитоз > 15 000/мм³, боль в горле, миалгия, боль в животе (вес каждого признака - 1 балл, максимальная сумма баллов 12). Для оценки риска неблагоприятного исхода перикардита была использована шкала *the Torino pericarditis score* (Imacio M., 2021).

Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов проведен с использованием лицензионных прикладных статистических программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), Prisma GraphPad 6.0 (GraphPad Software, США). Размер выборки 20 пациентов был оценен как достаточный для получения мощности исследования 90%, принимая во внимание ошибку I рода на уровне 0,05 и предполагая эффект плацебо на уровне 20% и RPH-104 на уровне 80%. При выявлении ненормального характера распределения результаты описывались в виде медианы и 25-й; 75-й перцентилей и в виде среднего значения со стандартным отклонением при выявлении нормального характера распределения. Безрецидивная выживаемость оценивалась при помощи метода Каплана Мейера. Для сравнения времени до рецидива в течение 24 недель после рандомизации был использован лог-ранговый тест. Для оценки частоты рецидивов в рандомизированном периоде использовался точный критерий Фишера. Различия между группами были рассчитаны с использованием U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных. Значимость изменения по сравнению с исходным уровнем была проверена с использованием парного критерия знакового ранга Уилкоксона. Корреляционный анализ между исследуемыми признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

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

В ходе ретроспективного исследования было выявлено 4981 случаев поражения перикарда различной этиологии. 621 случай составили поражения перикарда вследствие других причин, подразделенные на 11 подклассов: гемоперикард, гидроперикард, ранний лучевой перикардит, констриктивный перикардит, доброкачественные образования перикарда, злокачественные образования перикарда и метастазы в него, идиопатический рецидивирующий перикардит, перикардит на фоне известного ревматологического заболевания, в том числе болезни Стилла взрослых, хронический перикардит, туберкулезный перикардит и лекарственно-индуцированное поражение перикарда. Выявлено 34 пациента с идиопатическим рецидивирующим перикардитом, что составило 5.4% от всех поражений перикарда не перикардиотомного генеза.

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

В проспективное исследование включены 15 с болезнью Стилла взрослых, 15 с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. Медиана возраста составила у пациентов в группе болезни Стилла взрослых 28 лет [25;42], идиопатического рецидивирующего перикардита – 55 лет [44;66]. Клинико-лабораторная характеристика групп, медианы анализируемых показателей представлены в сводной Таблице 1.

Таблица 1 – Клинические и лабораторные характеристики пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

Показатель (нормы)	БСВ, n (%)	ИРП, n (%)	p
Количество пациентов	15 (100%)	15 (100%)	-
Женский пол	12 (80%)	11 (73%)	-
Возраст, лет	28 [25;42]	55 [44;66]	-

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

Примечания: АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – с-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ГФ – гликозилированный ферритин, ($\geq 78,3\%$ - норма, $30,5-78,2\%$ - умеренное снижение, $\leq 30,4\%$ - выраженное снижение), ИЛ-1 -интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-18 – интерлейкин-18, ПКТ – прокальцитонин, S100A8/A9 – сывороточный кальпротектин.

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

Нейтрофильный лейкоцитоз более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ выявлен у 10 пациентов с болезнью Стилла взрослых и у 9 пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. Медианы концентрации острофазовых маркеров, АСТ, АЛТ повышены у всех пациентов и статистически не отличалась в исследуемых группах (Рисунок 4).

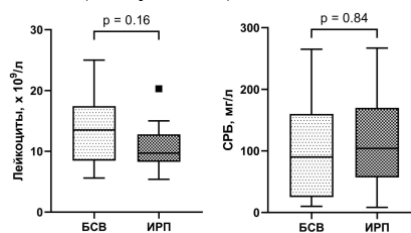


Рисунок 4 – Концентрация С-реактивного белка и количество лейкоцитов у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

Примечания: ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит, БСВ – болезнь Стилла взрослых, СРБ – С-реактивный белок

Концентрация ферритина повышена в обеих группах. В группе болезни Стилла взрослых повышение концентрации ферритина статистически более значима (1416 пг/мл против 408 $p=0,008$), в равной степени, как и снижение его гликозилированной фракции (12% против 33,9% $p=0,067$) (Рисунок 5).

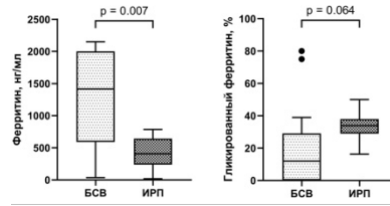


Рисунок 5 – Сравнение концентрации ферритина и процента гликозилированного ферритина в сыворотке крови у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

Примечания: ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит, БСВ – болезнь Стилла взрослых

Концентрации сывороточного кальпротектина, интерлейкина-6, интерлейкина-18 повышены в обеих группах, наряду с другими воспалительными маркерами, что отражало активность воспалительного процесса. При этом концентрация интерлейкина-18 статистически значимо выше в группе болезни Стилла взрослых (26812 пг/мл vs 225 $p < 0.001$). Для оценки диагностической значимости определения концентрации провоспалительных белков для болезни Стилла взрослых и идиопатического рецидивирующего перикардита проводился ROC-анализ (Рисунок 6). Наибольшая площадь под кривой наблюдалась для определения концентрации интерлейкина-18 - 0,88 [95% доверительный интервал 0,75 — 1,00], что при заданном диагностическом пороге 410 соответствовало чувствительности 77,8% (95% доверительный интервал 54,8 — 91,0) и специфичности 100% (95% доверительный интервал 77,2 — 100).

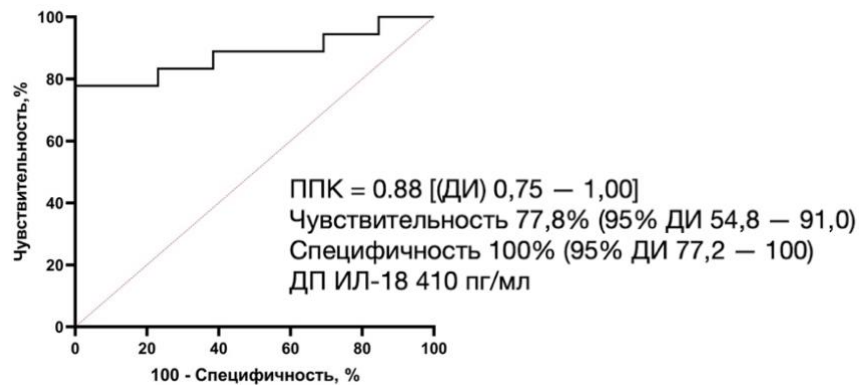


Рисунок 6 – ROC-анализ для определения диагностического порога интерлейкина-18 у пациентов с болезнью Стилла взрослых

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

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

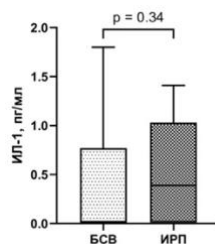


Рисунок 7 – Сравнение концентрации интерлейкина-1бета в сыворотке крови у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

Примечания: ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит, БСВ – болезнь Стилла взрослых, ИЛ-1 – интерлейкин-1 бета.

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

Генетическое исследование выполнено 25 пациентам с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и 30 пациентам с болезнью Стилла взрослых. Нуклеотидная замена гена *MEFV* в группе идиопатического рецидивирующего перикардита выявлена у 5 из 25 пациентов. При этом 4 пациента отвечают классификационным критериям семейной средиземноморской лихорадки, что составило 16%. Клиническая картина заболевания у пациентов с выявленными патогенными, вероятно патогенными и компаунд заменами гена *MEFV* не отличалась от пациентов без таковой. В группе болезни Стилла взрослых из 30 обследованных пациентов у 6 выявлено наличие нуклеотидной замены как в гене *MEFV* (5/30), так и в *TNFRSF1A* (1/30). При этом 2 пациента отвечают классификационным критериям семейной средиземноморской лихорадки, что составило 6%, и 1 пациент ответил на критерии периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа (3%). Клиническая картина заболевания у пациентов с патогенными заменами гена *MEFV* не отличалась от пациентов без таковых. Наличие гетерозиготной замены неизвестной значимости в гене *MEFV* – объект дискуссий. В настоящее время, на основании тех классификационных критериев, которые существуют, использовать данные изменения в гене *MEFV* как аргумент в постановке диагноза семейной средиземноморской лихорадки мы не можем. Однако, принимая во внимание современный патогенез как идиопатического рецидивирующего перикардита, так и болезни Стилла взрослых, рассматривающийся в концепции инфламмосоматий, наличие нуклеотидной замены гена, кодирующего пириновую инфламмасому, вероятно, определяет вклад в развитие изучаемых заболеваний.

Оценка эффективности и безопасности терапии гофликицептом у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: результаты клинического исследования

Через 14 дней после начала терапии RPH-104 (гофликицептом) у 8 из 9 пациентов с рецидивом был отмечен ответ на терапию, у всех пациентов без рецидива ремиссия сохранялась. В дальнейшем не было отмечено рецидива перикардита на терапии препаратом, несмотря на полную отмену сопутствующей терапии (нестероидные противовоспалительные препараты /колхицин/глюкокортикостероиды); Снижение концентрации СРБ, уровня боли в грудной клетке, измеренного пациентом цифровой рейтинговой шкалой, размера перикардиального выпота по сравнению исходным уровнем отмечалось в течение подготовительного периода (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Динамика показателей боли в грудной клетке (цифровая рейтинговая шкала), выпота в полость перикарда и концентрации С-реактивного белка на фоне терапии RPH-104 у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом

Примечание: ЦРШ – цифровая ретинговая шкала, СРБ – С-реактивный белок, Wk-недели исследования

Снижение уровней антагониста рецептора интерлейкина-1, интерлейкина-6, кальпротектина отмечалось в течение подготовительного периода и подтверждало противовоспалительный эффект препарата (Рисунок 9).



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

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-1РА – антагонист рецептора интерлейкина-1, Wk-недели исследования

20 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 (группа препарата и группа плацебо) в двойной-слепой, плацебо-контролируемый период рандомизированной отмены. Рецидив перикардита был отмечен у только в группе плацебо, у 8 из 10 пациентов. В группе препарата рецидива не было отмечено. После возобновления терапии RPH-104 и разрешения рецидива последующих рецидивов не было отмечено $p < 0,001$ (Рисунок 10). Первичная конечная точка – время (количество дней) до развития рецидива в течение 24 недель после рандомизации при применении препарата RPH-104 в сравнении с плацебо у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом показал, что применение исследуемого лекарственного средства RPH-104 позволяет контролировать заболевание и статистически значимо снижает риск развития рецидивов. На протяжении 24 недель 3 этапа КИ в группе препарата RPH-104 не было зарегистрировано ни одного рецидива идиопатического рецидивирующего перикардита. При этом в группе плацебо рецидивы были детектированы у 9 из 10 пациентов с медианой времени до развития обострения 49,5 дней ($p < 0,001$).

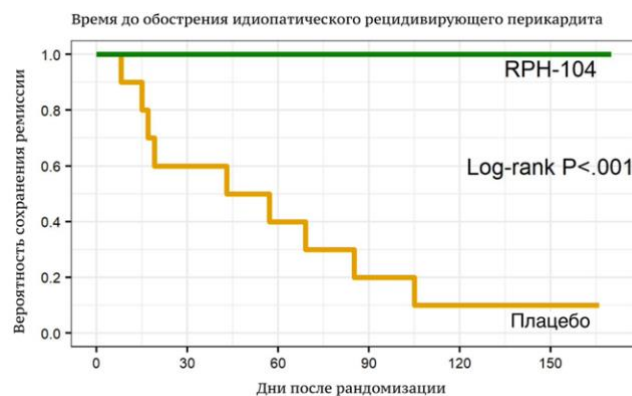


Рисунок 10 – Время до обострения идиопатического рецидивирующего перикардита

Всего за время исследования было зарегистрировано 122 нежелательных явления у 21 пациента (95,5%). Нежелательные явления в подготовительном периоде были отмечены у 68,2 %

пациентов (15/22): инфекции верхних дыхательных путей у 18,2% (4/22), лимфопения у 13,6% пациентов (3/22), повышение липазы крови у 9,1% пациентов (2/22), повышение холестерина крови у 18,2% пациентов (4/22), инъекции в месте введения у 9,1% (2/22). В период рандомизации нежелательные явления наблюдались у 5 из 10 пациентов (50%), 9 из 10 (90%), 8 из 9 пациентов (89%) в группе плацебо, гофликисепта и повторного лечения гофликисептом соответственно. Сообщалось о пяти серьезных нежелательных явлениях у 4 пациентов. Все серьезные нежелательные явления произошли в период рандомизации: пневмония, связанная с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у пациента из группы гофликисепта; рецидив перикардита из группы плацебо, потребовавший госпитализации; COVID-19-ассоциированная пневмония и сепсис у пациента после повторного лечения гофликисептом в группе плацебо, тяжелая двусторонняя пневмония у одного пациента после повторного лечения гофликисептом в группе плацебо. Во время исследования летальных исходов не было. Наблюдаемый профиль безопасности соответствовал описанному для других ингибиторов интерлейкина-1.

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

Группу составили двадцать пациентов: 7 мужчин и 13 женщин; средний возраст составил 47 лет (21; 68). В нашей когорте средний системный счет Pouchot составил 6 (5; 9). Выявлено 5 осложнений, связанных с болезнью Стилла взрослых: один пациент гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, четыре пациента с тампонадой сердца. У двух пациентов системный счет Pouchot был равен 7,0 – у одного пациента с тампонадой и у другого с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Полициклический паттерн был представлен у всех больных. Дозы колхицина и нестероидных противовоспалительных препаратов соответствовали рекомендациям по ведению больных с идиопатическим рецидивирующим перикардитом (Adler Y., 2015). Эффект от данной комбинации в среднем был отмечен в течение 14 дней (3 – 28 дней). 65% больных достигли ремиссии в течение первого месяца. Частичный ответ был достигнут еще у 20% пациентов. 20% больных не ответили на терапию. Серьезных побочных эффектов отмечено не было. Среди класс-специфических нежелательных явлений диарея документирована в 3 случаях (15%), транзиторное повышение функциональных проб печени от исходно повышенных значений в 1 случае (5%), снижение уровня нейтрофилов по *СТСАЕ* версии 5.0 до 1 степени в 2 случаях (10%). Все клинические данные и распространенность симптомов до и после лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Ответ на комбинацию колхицином и нестероидными противовоспалительными препаратами в зависимости от симптомов у пациентов с системной формой болезни Стилла взрослых

Симптомы	До терапии колхицином, n=20 n (%)	После терапии колхицином, n=20 n (%)	p
Лихорадка	20 (100)	0 (0)	<0,001
Боль в горле	10 (50)	0 (0)	0,002
Артриты	10 (50)	4 (20)	0,008
артралгия	19 (95)	2 (10)	0,002
Боль в грудной клетке	19 (95)	1 (5)	0,002
Серозит	20 (100)	3 (15)	<0,001
Сыпь	9 (45)	1 (5)	0,008
Спленомегалия	5 (25)	1 (5)	0,14

Лимфоаденопатия	7 (35)	1 (5)	0,031
Гепатомегалия	13 (65)	3 (15)	<0,001
Повышение концентрации СРБ	20(100)	6(30)	<0.001
Повышение концентрации ферритина	13 (65)	2(10)	<0.001
Лейкоцитоз	17(85)	1(5)	<0,001
Изменение показателей АСТ/АЛТ	16(80)	3(15)	<0,001

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза

Выводы

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

Практические рекомендации

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

в связи с особенностями детекции показателя у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом.

Перспективы дальнейшей разработки темы

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

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

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Мячикова, В.Ю. Идиопатический рецидивирующий перикардит - смена парадигмы? / Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24 № 11. – С. 155-163.**
2. **Мячикова, В.Ю. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). / Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.// Кардиология. – 2021. – Т.61 №1. – С.72-77.**
3. **Мячикова, В.Ю. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых./ Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Кувардин Е.С., Лапин С.В. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26 №11. – С.82-87.**
4. **Мячикова, В.Ю. Маркеры активности болезни Стилла взрослых./ Мячикова В.Ю., Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Кувардин Е.С., Маслянский А.Л.// Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т.60 №3. – С. 341-346.**
5. **Myachikova, V. A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still disease with serositis. / Myachikova V, Moiseeva O, Konradi A, Lapin SV, Tkachenko O, Nazarov V, Feist E, Maslyanskiy A.// Clin Exp Rheumatol. – 2022. – V.40№8. – P.1-6.**
6. **Мячикова, В.Ю. Способ лечения системной формы болезни Стилла взрослых с применением колхицина./ Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.// Патент на изобретение. – 2022. №2774778.**
7. **Мячикова, В.Ю. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления./**

Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Гайдукова И.З., Новикова А.Н., Карпова Д.В., Шляхто Е.В // Современная ревматология. – 2016. – Т.10№1. – С.31-36.

8. **Myachikova, V.** Adult onset Still's disease and idiopathic recurrent pericarditis: are the more similarities or differences?/ V. Myachikova , O. Moiseeva , E. Kuvardin , S. Lapin , O. Tkachenko , V. Nazarov, A. Maslyanskiy. // Ann Rheum Dis. – 2020. – V.79 Supplement 1. – P. – 1224. Virtual congress – Available at URL: (https://congress.eular.org/myUploadData/files/eular_2020_abstracts_final.pdf)

9. **Myachikova, V.** Usefulness of traditional and novel biomarkers for evaluation of adult-onset Still's disease activity./ V. Myachikova , E. Kuvardin ,K. Zotkina, Tkachenko , S. Lapin, A. Maslyanskiy. // Ann Rheum Dis. – 2022. – V. 81. Supplement 1. – P.1010. – Available at URL: (https://congress.eular.org/myUploadData/files/euroab_2022_book_final.pdf)

10. Maslyanskiy, A. Treatment of idiopathic recurrent pericarditis with goflkicept - first data from the interim analysis of phase 2/3 ongoing study. / A. Maslyanskiy, **V. Myachikova**, O. Moiseeva, O. Vinogradova, E. Gleykina, Y. Lavrovsky, S. Grishin, D. Salazanov, D. Bukhanova, A. Egorova, M. Shchedrova, M. Samsonov// Ann Rheum Dis. – 2022. – V. 81. Supplement 1. – P.31-32. – Available at URL: (https://congress.eular.org/myUploadData/files/euroab_2022_book_final.pdf)

11. **Мячикова, В.Ю.** Встречаемость болезни Стилла среди пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом /Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л. // III Всероссийский конгресс Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания: сб.тезисов науч.-практич. конф.— Москва: Научно-практическая ревматология, 2018. — Т.56,№3, прил. 3. - С.24. 16–17 ноя. 2018.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВЗ – аутовоспалительные заболевания
 АИЗ – аутоиммунные заболевания
 АНФ – антинуклеарный фактор
 АЛТ - аланинаминотрансфераза
 АСТ - аспаратаминотрансфераза
 БСВ – болезнь Стилла взрослых
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГФ – гликозилированный ферритин
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ИРП - идиопатический рецидивирующий перикардит
 ИЛ - интерлейкин
 ИЛ-1 β - интерлейкин-1 бета
 ИЛ-1РА – антагонист рецептора интерлейкина-1
 ИЛ-6 - интерлейкин-6
 ИЛ-18 - интерлейкин-18
 ИМ – инфаркт миокарда
 КИ – клиническое исследование
 ЛДГ - лактатдегидрогеназа
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательные явления
 ПКТ - прокальцитонин
 РП – рецидивирующий перикардит
 РФ - ревматоидный фактор
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 САМ – синдром активации макрофагов
 ЭХО-КГ - Эхо-кардиографическое исследование
 ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала
 С3 - С3 компонент системы комплемента
 С4 – С4 компонент системы комплемента
 ЕОК – европейского общества кардиологов
 MEFV – ген семейной средиземноморской лихорадки
 MVK – ген периодического синдрома, связанного с дефицитом мевалонаткиназы
 СТСАЕ v. 5.0 – общепринятая терминология нежелательных явлений, версия 5.0
 TNFRSF1A – ген периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа