

Болезнь Стилла взрослых

Image



Болезнь Стилла взрослых

Введение

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое системное [аутовоспалительное заболевание](#) неизвестной этиологии, характеризующееся наличием артрита и системных проявлений, в частности лихорадки, кожной сыпи, повышением уровня ферритина^{1,2}. Обычно болеют люди молодого возраста. В целом считается доброкачественным состоянием, но может привести к развитию осложнений, в том числе летальных, и к инвалидизации. По разным оценкам, распространенность БСВ составляет от 0,73 до 6,77 на 100 000 человек³.

Этиология и патогенез

Этиология БСВ неизвестна. В контексте недавних исследований рецепторов, распознающих паттерны (РРП), обсуждается теория, согласно которой аутовоспаление с лихорадкой является следствием ошибки врожденной иммунной системы. В результате этой ошибки происходит искажение РРП, таких как *Nod*-подобные рецепторы (NLR). Это ведет к ненадлежащей цепной реакции по отношению к патоген-ассоциированным молекулярным паттернам (PAMP) и молекулярным паттернам, ассоциированным с повреждением (DAMP)³. В основном обсуждается гипотеза, согласно которой БСВ представляет собой реактивный синдром, инициируемый различными инфекционными агентами у генетически предрасположенного хозяина³. Молекулярные факторы патогенов и повреждения тканей посредством взаимодействия с Toll-рецепторами активируют специфическую инфламмасому. Это, в свою очередь, приводит к активации ИЛ-1 и ИЛ-18 посредством каспаз. ИЛ-1 и ИЛ-18 стимулируют выработку других провоспалительных цитокинов, и в этот момент у пациента развиваются симптомы обострения^{4,17}. Массивное высвобождение цитокинов опасно развитием тяжелых последствий, в том числе фатальных. Недостаточное разрешение воспалительного процесса может быть следствием несовершенства саморегуляции иммунной системы³.

Image



Клинические проявления

Традиционно выделяют два вида клинических проявлений БСВ: с превалированием системной симптоматики и с преобладанием симптомов со стороны суставов — и три основных типа течения заболевания: моноциклическое, полициклическое и хроническое с поражением суставов⁵. Моноциклическое течение характеризуется одним системным эпизодом, полностью разрешающимся в течение нескольких месяцев; полициклическое (также называемое прерывистым) течение — одним или несколькими обострениями и полными ремиссиями, которые могут длиться до нескольких лет, а хроническое течение обычно связано с длительным полиартритом.

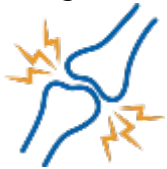
Средний возраст дебюта заболевания составляет 38 лет⁵. Клиническая картина БСВ обычно характеризуется следующей триадой симптомов: высокая температура ($> 39^{\circ}\text{C}$), макулопапулезная сыпь и артрит или артралгия. Неспецифичность симптоматики зачастую приводит к диагностическим заблуждениям.

Image



Лихорадка является наиболее частым симптомом, который развивается у 60–100% пациентов, и обычно предшествует другим проявлениям. При обострении лихорадка, как правило, достигает значений 39°C и выше, возникает ежедневно или два раза в день, разрешаясь в течение нескольких часов. На начальных этапах обследования больным нередко выставляется диагноз лихорадки неясного генеза. На БСВ указывает ремиттирующий характер лихорадки, который, однако, требует дифференциальной диагностики с лимфомами и некоторыми инфекциями (малярия, волнообразная лихорадка при бруцеллезе).

Image



Поражение суставов является распространенным симптомом при БСВ и встречается примерно у 40–100%⁶. Наиболее частыми проявлениями являются артралгия и артрит. Артрит в дебюте заболевания обычно протекает в легкой форме и вовлекает один сустав, но затем его тяжесть может нарастать, присоединяется поражение других суставов. Наиболее часто поражаются коленный, запястный, голеностопный, локтевой и проксимальные межфаланговые суставы, реже дистальные межфаланговые суставы кистей. Сужение суставных щелей мелких суставов кистей наблюдается примерно у 75% пациентов и более характерно для БСВ, чем для других воспалительных заболеваний суставов у молодых людей, таких как системная красная волчанка (СКВ)⁶.

Image



Сыпь при БСВ является преходящей, не сопровождается зудом, имеет лососево-красный оттенок и представлена макулярными или макулопапулезными элементами, иногда напоминающими крапивницу. Сыпь появляется во время обострений (т. е. во время лихорадочных эпизодов), преимущественно в конце дня. Типичные локализации сыпи — туловище и проксимальные отделы конечностей, иногда ладони и подошвы⁷. Также для БСВ характерна избыточная реактивность кожи на механические раздражители — выраженная дерматография наблюдается у 31–59% пациентов⁸. В литературе также имеется описание серии случаев феномена Кебнера — появления новых высыпаний при БСВ на участках кожных покровов в области раздражений или травм⁹.

Image



Прочие симптомы БСВ. Боль в горле/фарингит отмечаются более чем у 90% пациентов, их появление совпадает с эпизодом лихорадки, а исчезновение — с возвращением температуры тела к норме¹⁰. Лимфаденопатия развивается примерно у 42,8–56,3% пациентов, гепатомегалия — до 71% пациентов и сопровождается спленомегалией в 44% случаев. Более редкими проявлениями БСВ являются боль в животе, миалгии, плеврит, перикардит, перитонит, энцефалопатия и интерстициальная пневмония⁵.

Диагностические критерии

Традиционные критерии БСВ и пересмотренные критерии Международной лиги

ассоциаций ревматологов (ILAR) представлены в табл. 1.

Таблица 1 — Диагностические критерии БСВ (адаптировано из Tomaras et al., 2021)¹²

Image

Критерии	Yamaguchi, 1992 ¹³	Fautrel, 2002 ¹⁴	ILAR, 2004 ¹⁵
Большие	• Лихорадка $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 1 недели • Артралгия или артрит ≥ 2 недели • Типичная сыпь • Лейкоцитоз $\geq 10000/\text{мкл}$ с $\geq 80\%$ нейтрофилов	• Пикообразная лихорадка $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ • Артралгия • Транзиторная эритема • $\geq 80\%$ гранулоцитов • Фарингит • Гликозилированный ферритин $\leq 20\%$	• Артрит с поражением хотя бы 1 сустава • Лихорадка > 2 недель, ежедневно в течение не менее 3 дней подряд
Малые	• Боль в горле • Лимфаденопатия • Транзиторная эритема • Отклонения показателей функции печени • Отрицательный ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела	• Макулопапулезная сыпь • Лейкоцитоз $\geq 10000/\text{мкл}$	• Преходящая эритематозная сыпь • Генерализованное увеличение лимфатических узлов • Гепатомегалия • Спленомегалия • Серозит
Критерии исключения	Инфекция, злокачественные новообразования или ревматические болезни, имитирующие БС	Нет	Следует исключить другие формы ювенильного артрита
Алгоритм диагностики	Наличие 5 критериев, хотя бы 2 из них — большие + отсутствие критериев исключения	Наличие 4 больших критериев ИЛИ 2 малых критериев	Наличие всех больших критериев и 1 малого критерия

На практике БСВ является диагнозом исключения. Заболевание требует дифференциальной диагностики с инфекционными процессами (туберкулез, токсоплазмоз, бруцеллез, иерсиниоз, ВИЧ, цитомегаловирус, гепатит, герпес, грипп, парвовирус, корь, краснуха), злокачественными новообразованиями (лимфома, рак молочной железы, миелопролиферативные заболевания и др.), системными заболеваниями (реактивный артрит, системные васкулиты, системная красная волчанка, нейродерматозы и др.). Неспецифичность проявлений (лихорадка, боль в горле, артралгии) нередко ведет врачей и пациентов по неправильному маршруту оказания медицинской помощи: такие больные длительно лечатся у инфекционистов и других непрофильных специалистов, принимают антибактериальную терапию не по показаниям. В итоге, по подсчетам итальянских и французских коллег, между развитием симптоматики и постановкой диагноза БСВ проходит в среднем 1,5–4 года³.

Лабораторные показатели

Патогномоничных лабораторных показателей для БСВ нет³. Типичная лабораторная картина при БСВ представлена нейтрофильным лейкоцитозом, повышением острофазовых показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышением печеночных ферментов (примерно у половины больных) и значимым повышением уровня ферритина при отсутствии ревматоидного фактора (РФ) и антинуклеарных антител (АНА)¹². Гиперферритинемия при БСВ наблюдается вследствие повышенной продукции ферритина макрофагами, печенью и эритроцитами из-за параллельного эритрофагоцитоза. Значимым для диагностики БСВ считается повышение уровня ферритина в 5 и более раз³.

Image



Осложнения

Недостаточный контроль системного воспаления при БСВ может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений^{3,12}. Наиболее частыми из них считаются цитокиновый шторм и вызванный им синдром активации макрофагов (САМ). Клиническими проявлениями САМ являются стойкая фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, неспецифическая сыпь, отеки, прогрессирующая

гепатоспленомегалия с признаками функциональной недостаточности печени и выраженным геморрагическим синдромом, обусловленным коагулопатией потребления на фоне ДВС-синдрома и печеночной недостаточностью¹⁶. Поражение сердечно-сосудистой системы, легких (интерстициальные изменения) и почек наблюдается чаще в наиболее тяжелых случаях, когда имеет место инфильтрация макрофагами тканей внутренних органов¹⁶. Другие осложнения, встречающиеся более чем у 10% пациентов, включают множественные рецидивы, миокардит, перикардальный выпот, тампонаду сердца, сердечно-легочный шок, молниеносный гепатит, полиорганную недостаточность, деформации суставов и острый респираторный дистресс-синдром¹².

Лечение

Терапией первой линии служит назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако накопленный опыт свидетельствует о том, что их эффективность при БСВ недостаточна^{12,17}. Это обуславливает необходимость дополнительного назначения кортикостероидов и препаратов базисной терапии ревматических заболеваний (метотрексат, азатиоприн, циклоспорин и т. д.), хотя они не имеют достаточной доказательной базы при БСВ¹⁷. Но и это не всегда способствует адекватному контролю системного воспаления, поэтому большому количеству пациентов показана терапия биологическими препаратами.

Данные, полученные за последние 20 лет, указывают на ключевую роль ИЛ-1 в патогенезе аутовоспалительных заболеваний, в том числе БСВ. Эффект ингибиторов ИЛ-1 достигается достаточно быстро и устойчиво, позволяет снизить потребность в кортикостероидах¹⁷.

Перспективными представляются подходы с назначением ингибиторов янус-киназ, ИЛ-6 и ИЛ-18. В настоящий момент идет накопление данных по возможности их применения при БСВ³.

Список литературы

1. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008, 22, 773–792.
2. P. Efthimiou et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 51 (2021) 858-874.
3. Stylianos Tomaras, Carl Christoph Goetzke, Tilmann Kallinich and Eugen Feist. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 733. <https://doi.org/10.3390/jcm10040733> (ссылка активна на 21.05.2024)
4. Church L.D., Cook G.P., McDermott M.F. Primer: Inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008, 4, 34–42.
5. Iliou C., Papagoras C., Tsifetaki N., Voulgari P.V., Drosos A.A. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1):47–52.
6. Chen D.Y., Lan J.L., Hsieh T.Y., Chen Y.H. Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2004;103(11):844–52.
7. Chen P.D., Yu S.L., Chen S., Weng X.H. Retrospective study of 61 patients with

adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. Clin Rheumatol 2012;31(1):175-81.

8. 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):279-85.
9. Franchini S., Dagna L., Salvo F., Aiello P., Baldissera E., Sabbadini M.G. Adult-onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients. Clin Exp Rheumatol 2010;28(1):41-8.
10. Liu Z., Lv X., Tang G. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. Int J Clin Exp Med 2015;8(9):16634-9.
11. Kong X.D., Xu D., Zhang W., Zhao Y., Zeng X., Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. Clin Rheumatol 2010;29(9):1015-9.
12. Tomaras S., Goetzke C.C., Kallinich T., Feist E. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. J. Clin. Med. 2021, 10, 733.
13. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwagi H., Kashiwazaki S., Tanimoto K., Matsumoto Y., Ota T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J. Rheumatol. 1992, 19, 424-430.
14. Fautrel B., Le Moël G., Saint-Marcoux B., Taupin P., Vignes S., Rozenberg S., Koeger A.C., Meyer O., Guillevin L., Piette J.C. et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J. Rheumatol. 2001, 28, 322-329.
15. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A.M. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. J. Rheumatol. 2004, 31, 390-392.
16. Sawhney S., Woo P., Murray K.J. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch Dis Child. 2001;85(5):421-6.
17. Efthimiou P., Kontzias A., Hur P., Rodha K., Ramakrishna G.S., 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 Jun 13;51(4):858-874.

448693/CAN/DIG/05.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/rheumatology/autovospalitelnie-zabolevaniya/information/adult-stills-disease>