

Анализ клинических проявлений и спектра фармакотерапии в московской и Санкт-Петербургской когортах пациентов с болезнью Стилла взрослых

Зоткина К.Е.¹, Торгашина А.В.², Мячикова В.Ю.¹, Маслянский А.Л.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) — системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся лихорадкой, нестойкой макулопапулезной сыпью, артритом и/или артралгиями и лейкоцитозом с нейтрофилиезом.

Цель исследования — проанализировать спектр клинических проявлений БСВ и характер фармакотерапии на всем протяжении заболевания в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В одномоментное исследование было включено 111 пациентов с БСВ, соответствовавших критериям М. Yamaguchi 1992 г., наблюдавшихся в двух крупных центрах России: в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург) в 2019–2022 гг.

Результаты и обсуждение. Проанализирован спектр клинических проявлений на всем протяжении заболевания. При сопоставлении наших данных с результатами аналогичных исследований других авторов было показано, что частота различных клинических проявлений существенно не различалась.

Большинство пациентов (74%) в нашей когорте получали глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Монотерапия ГК проводилась у 9% больных. На различных этапах заболевания метотрексат (МТ) использовали до 80% пациентов. Для лечения пациентов, рефрактерных к терапии ГК и МТ, назначались ГИБП (44% случаев), наиболее часто — ингибиторы интерлейкина 6 (34%). В Санкт-Петербургской когорте колхицин принимали 13 (31,7%) из 41 больного, что позволяло у 9 из них контролировать проявления заболевания и снижать потребность в ГК.

Заключение. Таким образом, можно сделать предварительный вывод о наличии у пациентов с БСВ стероидозависимости. До 79,3% больных БСВ вынуждены длительно применять ГК, что сопряжено с риском осложнений. Необходимо дальнейшее изучение оптимального профиля ГИБП, а также роли колхицина как возможной терапевтической опции при некоторых клинико-иммунологических субтипах БСВ.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых; симптомы; диагностика; лечение.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для ссылки: Зоткина КЕ, Торгашина АВ, Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ. Анализ клинических проявлений и спектра фармакотерапии в московской и Санкт-Петербургской когортах пациентов с болезнью Стилла взрослых. Современная ревматология. 2024;18(1):47–53. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-47-53

Analysis of clinical manifestations and spectrum of pharmacotherapy in Moscow and St. Petersburg cohorts of patients with adult-onset Still's disease

Zotkina K.E.¹, Torgashina A.V.², Myachikova V.Yu.¹, Maslyansky A.L.¹

¹Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic autoinflammatory disease of unknown etiology characterized by clinical manifestations such as fever, non-stable maculopapular rash, arthritis and/or arthralgias and leukocytosis with neutrophilia.

Objective: to analyze the spectrum of clinical manifestations of AOSD and pharmacotherapy in real clinical practice.

Material and methods. A cross-sectional study included 111 patients with a confirmed diagnosis of AOSD according to the Yamaguchi criteria, who were treated in two large Russian centers from 2019 to 2022: V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow) and Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg).

Results and discussion. We analyzed the spectrum of clinical manifestations throughout the course of the disease. The spectrum of clinical manifestations of AOSD in our study was shown to be similar to the results of other studies. It was found that the frequency of the different clinical manifestations did not differ significantly.

The majority of patients (74%) in our cohort received glucocorticosteroids (GC) in combination with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologic DMARDs (bDMARDs). Monotherapy with GC was used in only 9% of patients. Up to 80% of patients received methotrexate (MTX) at various stages of the disease. For the treatment of patients refractory to GC and MTX therapy, bDMARDs were prescribed (44% of cases), most frequently interleukin-6 inhibitors (34%). In the St. Petersburg cohort, 13 (31.7%) of 41 patients were taking colchicine, which enabled control of disease manifestations and a reduction in the need for GC in 9 of them.

Conclusion. Thus, we can draw a preliminary conclusion about the presence of steroid dependence in patients with AOSD. Up to 79.3% of AOSD patients are forced to take GC for a long period of time, which is associated with the risk of complications. Further studies on the optimal profile of bDMARDs are needed, as well as the role of colchicine as a potential therapeutic option for certain clinical and immunological subtypes of AOSD.

Keywords: adult-onset Still's disease; symptoms; diagnosis; treatment.

Contact: Anna Vasilievna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For reference: Zotkina KE, Torgashina AV, Myachikova VYu, Maslyansky AL. Analysis of clinical manifestations and spectrum of pharmacotherapy in Moscow and St. Petersburg cohorts of patients with adult-onset Still's disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):47–53. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-47-53

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) — системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся такими клиническими проявлениями, как лихорадка, нестойкая макулопапулезная сыпь, артрит и/или артралгии и лейкоцитоз с нейтрофилиезом. Данные симптомы, как правило, сочетаются с фарингитом, полисерозитом, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Ни один из клинико-лабораторных признаков не является высокоспецифичным для БСВ, что затрудняет диагностику и обуславливает необходимость дифференциальной диагностики для исключения других ревматических заболеваний, а также гематологической (лейкоз, лимфомы) и инфекционной (сепсис, инфекционный эндокардит) патологии.

В последнее время самостоятельность БСВ оспаривается, и она трактуется в континууме одной нозологической формы с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (СЮИА). БСВ носит имя английского педиатра Джорджа Стилла, описавшего в 1897 г. группу детей с симптомами, которые в настоящее время относят к СЮИА [1]. Впоследствии, в 1971 г., Эрик Байуотерс опубликовал наблюдение 14 взрослых пациентов, имевших клинические симптомы, ранее описанные у детей (кожная сыпь, лихорадка, полиартрит и др.), и БСВ была выделена в качестве самостоятельного заболевания [2]. Однако в дальнейшем сравнительный анализ данных молекулярно-биологических (экспрессионные профили) и генетических исследований позволил вернуться к предположению о том, что СЮИА и БСВ являются клиническими вариантами единой нозологической формы [3].

БСВ относится к группе орфанных патологий, заболеваемость варьируется от 0,16 до 0,4 случаев на 100 тыс. В мировой литературе эпидемиологические данные фрагментарны и не позволяют сравнивать распространенность и заболеваемость БСВ в разных популяциях. Вся информация о редких заболеваниях была получена из немногочисленных наблюдательных исследований, описаний когорт пациентов, серий случаев. Следствием этого является отсутствие убедительных данных о прогностических факторах, особенностях длительного течения, атипичных клинических проявлениях и других аспектах БСВ.

Диагностика БСВ осложняется отсутствием патогномичных клинико-лабораторных или гистологических признаков. Было предложено несколько вариантов диагностических критериев, но чаще всего в клинической прак-

тике используются классификационные критерии М. Yamauchi [4].

Из-за малочисленности исследований оптимальные подходы к терапии БСВ до сих пор не разработаны. Нет и международных клинических рекомендаций по лечению БСВ, признанных EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ACR (American College of Rheumatology).

Поскольку касающиеся БСВ популяционные данные, описания когорт пациентов, информация о спектре клинико-лабораторных проявлений в нашей стране отсутствуют, нами предпринята попытка проанализировать объединенную когорту пациентов с БСВ, наблюдающихся в федеральных центрах Российской Федерации.

Цель исследования — оценить спектр клинических проявлений БСВ и характер фармакотерапии на всем протяжении заболевания в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В одномоментное исследование были включены пациенты с достоверным диагнозом БСВ, наблюдавшиеся в двух федеральных центрах: в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой, Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург) в 2019–2022 гг. на различных этапах заболевания. Когорты формировались из больных, получавших стационарное лечение на базе указанных учреждений, для чего в локальных информационных системах был проведен поиск по диагнозу «М06.1 Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых». Была проанализирована медицинская документация периода госпитализации, а в ряде случаев и амбулаторного этапа наблюдения.

Критерии включения: диагноз БСВ, соответствующий критериям М. Yamauchi 1992 г.

Критерии исключения: наличие сопутствующего заболевания, клинические и/или лабораторные проявления которого были бы общими с БСВ и затрудняли бы проведение дифференциальной диагностики.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы MS Excel. Описательная статистика представлена в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. Когорта больных, сформированная на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включала 70 пациентов, на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова — 41 пациента. Большинство

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов
Table 1. Demographic characteristics of the patients

Показатель	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=70)
Женщины, n (%)	30 (73)	49 (70)
Мужчины, n (%)	11 (27)	21 (30)
Возраст начала заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,5 [23,1; 32]	32 [24; 42]
Возраст на момент исследования, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,8 [30,5; 40,7]	37 [27; 44]

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления БСВ на протяжении всего периода болезни, n (%)
Table 2. Clinical and laboratory manifestations of AOSD throughout the course of the disease, n (%)

Показатель	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=70)	Всего
Симптомы:			
лихорадка	41 (100)	70 (100)	111 (100)
артралгии	37 (90,1)	62 (88)	99 (89,2)
артрит	33 (80,5)	44 (63)	77 (69,4)
сыпь	31 (75,6)	52 (74)	83 (74,8)
боль в горле	20 (48,8)	47 (67)	67 (60,4)
гепато/спленомегалия	20 (48,8)	37 (52)	57 (51,3)
перикардит	16 (39,0)	22 (31,4)	38 (34,2)
плеврит	12 (29,3)	11 (16)	23 (20,6)
миалгии	20 (48,8)	39 (55,7)	59 (53,1)
лимфаденопатия	21 (51,22)	32 (45,7)	53 (47,7)
Течение:			
хроническое	23 (56)	16 (23)	39 (35)
полициклическое	14 (34,2)	53 (76)	67 (60,4)
моноциклическое	4 (9,8)	1 (1)	5 (4,5)
Лабораторные проявления:			
гиперферритинемия	41 (100)	39 (68)* из 57	80 (81,6)
повышение уровня АЛТ, АСТ до терапии	9 (21,9)	32 (45,7)	42 (36,8)
лейкоцитоз до терапии	41 (100)	51 (73)	92 (82,9)
позитивность по АНФ	1	2	3 (2,7)

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АНФ — антинуклеарный фактор. *В учреждения федерального подчинения, как правило, направляют пациентов с диагностированным заболеванием. В московской когорте большинство пациентов на момент обращения уже длительно получали глюкокортикоиды (ГК). Ферритин во время клинической активности заболевания по месту жительства не контролировался или результат был утерян. Таким образом, данные об уровне ферритина были доступны только у 57 (81%) пациентов, и только у 39 (68%) из них отмечалось его повышение.

больных были женского пола, медиана возраста на момент госпитализации составляла 32,3 [27; 38] года. Демографические характеристики двух когорт пациентов оказались сопоставимыми (табл. 1).

БСВ является высокогетерогенным заболеванием. Более того, тяжесть и спектр клинических проявлений в рамках отдельных эпизодов БСВ могут изменяться в процессе ее эволюции, в связи с чем была проанализирована кумулятивная встречаемость симптома на протяжении всего периода болезни (табл. 2).

Большинство пациентов на момент включения в исследование получали комбинированную терапию (табл. 3).

В нашей работе на различных этапах заболевания метотрексат (МТ) получали до 80% пациентов московской когорты, при этом снизить дозу ГК и полностью их отменить без обострения удалось только в 8 случаях. 44% пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), чаще ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ6) — 34%. В процессе анализа спектра ГИБП, использовавшихся на всем протяжении заболевания у пациентов московской когорты, обнаружено частое (11% случаев) назначение ингибиторов фак-

тора некроза опухоли α (иФНО α). В настоящее время препараты этой группы используются реже, в основном при поражении суставов, и, возможно, поэтому не представлены в Санкт-Петербургской когорте, анализ терапии которой проводился одномоментно при включении в исследование.

В Санкт-Петербургской когорте колхицин принимали 13 (31,7%) пациентов, что позволяло контролировать проявления заболевания и снижать потребность в ГК у 9 из них. Колхицин назначался в дозе 0,5–2 мг/сут в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или ГК.

В московской когорте у 6 пациентов течение заболевания осложнилось развитием синдрома активации макрофагов (САМ). При этом у 4 из них не отмечалось существенной задержки с определением заболевания — БСВ была диагностирована через 1–5 мес после возникновения первых клинических признаков. У 2 из этих больных САМ развился в первые месяцы заболевания, до установления диагноза БСВ. У 2 пациентов возникновение САМ на разных этапах течения БСВ было спровоцировано нарушением режима терапии иИЛ6. Еще у 2 пациентов задержка с диагностикой составила

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Спектр фармакотерапии у пациентов с БСВ, n (%)
Table 3. Spectrum of pharmacotherapy in patients with AOSD, n (%)

Препарат	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=70)	Всего
ГК (в комбинации)	19 (46)	63 (90)	82 (73,9)
МТ (в комбинации)	16 (39)	57 (81)	73 (65,8)
ГК + МТ	13 (31,6)	56 (80)	69 (62,2)
МТ (монотерапия)	5 (12,2)	8 (11)*	13 (11,6)
ГК (монотерапия)	2 (4,88)	5/68 (7)	10/109 (9,2)
Колхицин (всего)	13 (31,6)	2 (2,8)	15 (13,4)
ГИБП (всего)	19 (46)	30 (43)	49 (44)
иИЛ6	17 (41,5)	17 (24)	34 (30,5)
иФНОα	0	8 (11)	8 (7,21)
Анти-В-клеточная терапия	1 (2,44)	1 (1,4)	2 (1,8)
иИЛ1	1 (2,44)	1 (1,4)	2 (1,8)
иJAK	1 (2,44)	3 (4,3)	4 (3,6)
Безлекарственная ремиссия	3 (7,2)	1 (1,4)	4 (3,6)

Примечание. иИЛ1 – ингибиторы интерлейкина 1; иJAK – ингибиторы Янус-киназ. *Всем пациентам МТ назначался в сочетании с ГК, при дальнейшем наблюдении у 8 пациентов ГК удалось отменить и перевести их на монотерапию МТ, ГИБП им не назначались.

24 и 36 мес, и развитие САМ было связано с длительно существующей воспалительной активностью при отсутствии адекватного лечения. В московской когорте зафиксировано два летальных исхода: в одном случае – по причине повторного САМ, во втором – тромбоэмболии легочной артерии.

В Санкт-Петербургской когорте САМ возник у 1 пациентки с системным вариантом и полициклическим течением БСВ, стероидрезистентностью и неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в анамнезе. Пациентка получала канакинумаб в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед, однако на 3-м месяце терапии у нее развился САМ. Вероятно, это связано с недостаточной дозой препарата. При массе тела пациентки 90 кг, согласно инструкции, доза препарата должна была составлять 4 мг/кг, но не более 300 мг 1 раз в 4 нед. Таким образом, оптимальная доза препарата для этой пациентки – 300 мг в 4 нед. В момент развития САМ она находилась в Ирландии, после купирования приступа ей были назначены иИЛ6. Летальных исходов в этой когорте не зафиксировано.

Обсуждение. Эпидемиологические данные указывают на увеличение заболеваемости БСВ в последнее десятилетие, что, безусловно, связано с хорошей информированностью врачей об этой редкой патологии [5]. Однако малое число проспективных наблюдательных исследований, отсутствие убедительных результатов рандомизированных клинических испытаний порождают множество вопросов в отношении диагностики и терапии БСВ. К тому же в отечественной литературе эта проблема освещена хуже, чем в зарубежной. Данная работа представляет собой первое описательное исследование когорты пациентов с БСВ в Российской Федерации.

В настоящее исследование включено 111 пациентов, что сопоставимо с количеством больных в других известных национальных когортах.

При сопоставлении наших данных с результатами других аналогичных исследований было показано, что частота различных клинических проявлений на протяжении заболевания существенно не различалась (табл. 4).

Выделение системного и суставного подтипов БСВ базируется на данных А.Т. Maria и соавт. [9]. Лихорадка ($>39^{\circ}\text{C}$), поражение печени, тромбоцитопения, повышение уровня СРБ и гиперферритинемия, по-видимому, связаны с системным фенотипом, в то время как женский пол, деструктивный артрит и зависимость от ГК являются признаками суставного фенотипа.

При попытке выделения фенотипов в нашей когорте мы столкнулись с необходимостью более тщательного анализа динамики клинических проявлений. Кроме того, многие пациенты на момент проведения исследования уже получали ГК или другую терапию и находились в состоянии ремиссии. Вместе с тем создается впечатление, что в дебюте заболевания большинство пациентов имеют системный фенотип, а суставной фенотип формируется при длительном течении заболевания. Известно, что задержка с диагностикой более чем на 6 мес, невозможность достижения ремиссии на фоне первоначальной терапии, мужской пол являются предикторами формирования деструктивного артрита и хронического течения заболевания [9]. Анализ фенотипа БСВ представляется важной задачей, поскольку может определять тактику лечения.

Моноциклический вариант, который встречается в 19–44% случаев, чаще представляет собой системную форму БСВ, ограниченную одной вспышкой заболевания с развитием в течение нескольких недель или месяцев полной ремиссии [10]. Низкий удельный вес моноциклического течения (9,8%) в нашем исследовании не согласуется с мировыми данными и может быть связан со спецификой работы крупных центров.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Спектр клинических проявлений БСВ, по данным различных когортных исследований [6–8]
Table 4. Spectrum of clinical manifestations of AOSD, according to various cohort studies [6–8]

Показатель	J. Pouchot и соавт., 1991 (n=62) [6]	H. Ichida и соавт., 2014 (n=71) [8]	P. Ruscitti и соавт., 2016 (n=100) [7]	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта НИИР им В.А. Насоновой (n=70)
Средний возраст дебюта БСВ, годы	24	32	45	27,5	32
Женщины	45	65	66	73	70
Лихорадка	100	99	100	100	100
Сыпь	54	79	78	75	74
Артрит	94	93	86	80,5	63
Лимфаденопатия	75	61	57	51	45,7
Гепатоспленомегалия	55	48	79	51	52
Серозит	53	8	15	43,9	38,6
Боль в горле	92	57	64	53	67

Примечание. Данные представлены как %, если не указано иначе.

Вероятно, пациенты с моноциклическим течением, особенно при отсутствии артрита, из-за лихорадки неясного генеза находятся под наблюдением инфекционистов и терапевтов, а не ревматологов.

Полициклическая картина, которая наблюдается у 10–41% больных, характеризуется рецидивами системных или суставных обострений, разделенных периодами ремиссии, длящимися от пары недель до нескольких лет [10]. В московской когорте пациенты с полициклическим вариантом течения и системной формой БСВ встречались чаще, чем в когорте Санкт-Петербурга. Этим можно объяснить и более частое развитие в московской когорте САМ, который, как известно, возникает в большинстве случаев при системном течении БСВ.

Общепризнанные подходы к терапии БСВ не разработаны, а существующие методы лечения имеют слабую доказательную базу. Первая линия терапии, как правило, представлена НПВП на этапе диагностического поиска, в легких случаях при отсутствии жизнеугрожающих проявлений. Эффективность НПВП при БСВ, по некоторым данным, не превышает 16% [11]. При включении в наше исследование никто из пациентов не получал монотерапию НПВП. Диагностический поиск был завершен у всех больных, и течение заболевания предполагало более активную тактику лечения.

Пациентам, с недостаточной эффективностью НПВП, имеющим тяжелые системные проявления, обычно назначают ГК. Подавляющее большинство пациентов (74%) в нашей объединенной когорте применяли ГК в сочетании с БПВП или ГИБП. Монотерапия ГК проводилась только в 9% случаях, как правило, при плохой переносимости МТ, когда активность БСВ хорошо контролировалась низкими дозами ГК. Назначение МТ эффективно у 50–70% пациентов с БСВ, резистентных к монотерапии ГК, кроме того, применение МТ позволяет более эффективно снижать дозу ГК [12]. По некоторым данным, у пациентов с СЮИА терапия МТ приводит к умеренному уменьшению проявлений артрита по сравнению с плацебо [13, 14].

Для лечения больных, рефрактерных к терапии ГК и МТ, используют ГИБП, наиболее эффективными из ко-

торых считаются иИЛ6 и иИЛ1 [15]. До последнего времени иИЛ1 в нашей стране были малодоступны, что связано, прежде всего, с крайне высокой стоимостью некоторых препаратов этой группы. Но после регистрации в 2021 г. в Российской Федерации препарата Анакинра, спектр назначаемых при БСВ ГИБП будет существенно меняться в пользу иИЛ1.

Более частое назначение МТ в московской когорте объясняется тем, что в Санкт-Петербурге часть больных получала колхицин. Этот препарат активно применяется при различных аутовоспалительных заболеваниях, включая семейную средиземноморскую лихорадку и идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП), благодаря способности подавлять активацию инфламмасомы и, соответственно, снижать продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ1 и ИЛ18 [16]. Следует учитывать, что имеющиеся критерии БСВ и ИРП являются классификационными, а не диагностическими, поэтому непригодны для дифференциальной диагностики указанных заболеваний. Учитывая сходство клинических и лабораторных данных при БСВ с серозитом и при ИРП (зачастую до степени неразличимости), колхицин был использован для терапии пациентов с БСВ. Имеются описания успешного применения колхицина у больных системным воспалительным вариантом БСВ при неэффективности стандартной терапии, в том числе ГИБП, либо при невозможности ее назначения [16–20].

Суммарно 4 пациента на момент включения не получали какой-либо терапии, т. е. у них была достигнута безлекарственная ремиссия. Таким больным показано регулярное наблюдение у ревматолога для быстрого купирования обострения в случае его возникновения.

Летальность в московской когорте составила 2,8%, что сопоставимо с результатами японской когорты (3%), а также когорты пациентов из США (2,6%) [21, 22]. САМ – грозное осложнение БСВ, одна из основных причин летального исхода. По данным японских авторов, летальность при развитии САМ составляла 16%, такое же соотношение было получено в нашей работе – летальный исход у 1 (16,6%) из 6 пациентов с САМ.

Известно, что у больных, перенесших САМ, он с большей вероятностью развивается повторно. Более активное назначение иИЛ1 в таких случаях позволит существенно улучшить прогноз заболевания и снизить частоту летальных исходов.

Заключение. Настоящая работа имеет ряд ограничений. Характер полученных данных предопределил дизайн исследования (поперечный срез), что является его очевидным слабым местом. Тем не менее полученная информация дает представление о когортах пациентов с БСВ, наблюдаемых в условиях реальной клинической практики, и применяемой терапии и может быть полезной с практической точки зрения. В одномоментном исследовании сложно оценить динамику клинических проявлений, смену фенотипов на протяжении БСВ, предикторы тяжелого течения и необходимость назначения ГИБП. Анализ данных проводился одномоментно, поэтому терапия, использовавшаяся на этапе включения в исследование, была в каждом случае оптимальна. Однако

мы понимаем, что течение заболевания меняется, за ремиссией может последовать обострение, требующее коррекции терапии.

На основании проведенной работы можно сделать предварительный вывод о распространенной проблеме стероидозависимости и стероидорезистентности у пациентов с БСВ, а также об ограниченном терапевтическом потенциале МТ. Согласно полученным данным, до 79,3% больных с БСВ длительно получают ГК, что сопряжено с риском осложнений.

Нерешенным остается вопрос об оптимальном профиле ГИБП. Заслуживает дальнейшего изучения роль колхицина как возможной терапевтической опции при некоторых клинико-иммунологических субтипах БСВ.

Данная работа будет продолжена, а увеличение когорт и более детальный анализ различных показателей позволит получить новые сведения о течении БСВ и эффективности различных методов терапии, что может способствовать улучшению помощи таким пациентам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans.* 1897; 80:47-60.9.
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971 Mar;30(2):121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121.
3. Nirmala N, Brachat A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a 46 single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Nov 20;13:50. doi: 10.1186/s12969-015-0047-3
4. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3): 424-30.
5. Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2021;59(6): 645-665.
6. [Nasonov EL, Faist E. Adult Still's Disease: New Horizons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(6):645-665. (In Russ.)].
7. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991 Mar;70(2):118-36.
8. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, 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 Dec 1;14(1):194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8.
9. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Apr;66(4):642-6. doi: 10.1002/acr.22194.
10. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* 2014 Nov;13(11):1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032.
11. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine.* 2018 May;85(3):285-293. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011.
12. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med.* 1986 Nov;61(235):1055-65.
13. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):373-8.
14. Ravelli A, Ramenghi B, Di Fuccia G, et al. Factors associated with response to methotrexate in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr.* 1994 Apr;83(4):428-32. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb18135.x.
15. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8): 1849-57. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F.
16. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, et al. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J Clin Med.* 2021 Feb 12;10(4):733. doi: 10.3390/jcm10040733.
17. Myachikova V, Moiseeva O, Konradi A, et al. A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still disease with serositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Sep; 40(8):1474-1479. doi: 10.55563/clinexprheumatol/1041c8.
18. Asano T, Furuya MY, Sato S, et al. Adding colchicine to immunosuppressive treatments; a potential option for biologics-refractory adult-onset Still's disease. *BMC Res Notes.* 2018 May 21;11(1):320. doi: 10.1186/s13104-018-3420-8.
19. Ou-Yang LJ, Tang KT. A case of adult onset Still's disease with mutations of the MEFV gene who is partially responsive to colchicine. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr; 97(15):e0333. doi: 10.1097/MD.00000000000010333.
20. Rao S, Shi W. A case of adult-onset Still's disease accompanied with pulmonary tuberculosis successfully treated with colchicine. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Oct;38(5):912-915. doi: 10.5114/ada.2021.110105.
21. Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ, Гайдук ИЗ и др. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. Современная ревматология. 2016; 10(1):31-36.
22. [Myachikova VYu, Maslyanskii AL, Gaidukova IZ, et al. Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(1):31-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-31-36.
23. Mehta BY, Ibrahim S, Briggs W, Efthimiou P. Racial/Ethnic variations in morbidity and mortality in Adult Onset Still's Disease: An analysis of national dataset. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):469-473. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.004.
24. Sakata N, Shimizu S, Hirano F, Fushimi K. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. *Rheumatol Int.* 2016 Oct;36(10): 1399-405. doi: 10.1007/s00296-016-3546-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.10.2023/08.12.2023/11.12.2023

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы №1021051302580-4РК.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic. №1021051302580-4РК.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Зоткина К.Е. <https://orcid.org/0000-0002-8188-1289>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

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

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