

Случай болезни Стилла у взрослых, протекающей с резистентностью к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α и ингибиторами интерлейкина 6

Самигуллина Р.Р., Василенко Е.А., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Основу клинической картины болезни Стилла у взрослых представляет триада симптомов, включающая лихорадку, артралгии/артриты и характерную сыпь, называемую «сыпь Стилла». В первой линии терапии используются глюкокортикоиды, синтетические базисные противовоспалительные препараты, в случаях, не поддающихся стандартной терапии, назначают генно-инженерные биологические препараты — ингибиторы фактора некроза опухоли α и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ1.

Ключевые слова: болезнь Стилла у взрослых; интерлейкин 1; интерлейкин 6; канакинумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Рузана Рамиловна Самигуллина; dr.samigullina@yandex.ru

Для ссылки: Самигуллина РР, Василенко ЕА, Мазуров ВИ. Случай болезни Стилла у взрослых, протекающей с резистентностью к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α и ингибиторами интерлейкина 6. Современная ревматология. 2019;13(1):91–94.

A clinical case of adult-onset Still's disease resistant to therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors and interleukin-6 inhibitors
Samigullina R.R., Vasilenko E.A., Mazurov V.I.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015

The basis of the clinical picture of adult-onset Still's disease is a triad of symptoms, including fever, arthralgia/arthritis, and characteristic rash called «Still rash». The first line of therapy includes glucocorticoids, synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; biological agents, such as tumor necrosis factor α inhibitors and interleukin-6 and interleukin-1 inhibitors, are used in standard therapy-resistant cases.

Keywords: adult-onset Still's disease; interleukin-1; interleukin-6; canakinumab; biological agents

Contact: Rusana Ramilovna Samigullina; dr.samigullina@yandex.ru

For reference: Samigullina RR, Vasilenko EA, Mazurov VI. A clinical case of adult-onset Still's disease resistant to therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors and interleukin-6 inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):91–94.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-91-94

Болезнь Стилла у взрослых относится к серонегативному варианту ревматоидного артрита (РА) и наиболее часто встречается в возрасте 18–35 лет, хотя описаны случаи ее развития в старших возрастных группах [1]. Этиология болезни Стилла остается неизвестной, в то же время определенная роль отводится вирусной или бактериальной инфекции. Доказательством генетической предрасположенности при данном заболевании является нередкое носительство гена *HLA-B35*.

Патогенетически значимым является гипериммунный ответ Т-хелперов 1-го типа, что ведет к активации синтеза провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО α), который стимулирует выработку интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 [2]. Показано, что в крови и тканях пациентов с активной болезнью Стилла преобладают Т-хелперные цитокины. Повышение продукции ИЛ1, ИЛ6, ИЛ18, интерферона (ИФН) γ , ФНО α может оказывать влияние на центры терморегуляции в гипоталамусе, что сопро-

вождается повышением температуры тела. При этом ИЛ1 и ИЛ6 стимулируют процессы кроветворения и продукцию белков острой фазы воспаления, а также активируют остеокластогенез [2, 3].

В основе клинической картины болезни Стилла лежит триада симптомов — лихорадка, артралгии или артриты и характерная сыпь Стилла, которая носит непостоянный характер и возникает на высоте температуры тела. Сыпь Стилла характеризуется плоскими макулопапулезными высыпаниями, располагающимися преимущественно в проксимальных отделах конечностей, на туловище и лице. В симптомокомплекс заболевания также входят лимфаденопатия, спленомегалия, серозит, абдоминальная боль и фарингит [3–6]. На фоне многообразия клинических проявлений болезни Стилла не удается определить последовательность развития отдельных симптомов [7–9]. По данным литературы, при более тщательном обследовании у 0,5–9% пациентов с диагнозом «лихорадка неясного генеза» верифицируется болезнь Стилла.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ла взрослых [10]. Диагностические критерии заболевания были разработаны М. Yamaguchi и соавт. [11, 12].

Диагностические критерии болезни Стилла у взрослых [11, 12]

Основные:

- лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$, длящаяся более 1 нед;
- артралгии, длящиеся более 1 нед;
- типичная сыпь;
- лейкоцитоз ($\geq 10\,000/\text{мм}^3$), 80% гранулоцитов.

Второстепенные:

- боль в горле;
- лимфаденопатия и/или спленомегалия;
- нарушение функции печени;
- отрицательные тесты на ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ).

Необходимо исключить:

- инфекцию (особенно сепсис и инфекционный мононуклеоз);
- злокачественные новообразования (особенно злокачественную лимфому);
- другие ревматические заболевания (в первую очередь узелковый полиартериит, вторичный васкулит при РА и других аутоиммунных заболеваниях).

Верификация диагноза болезни Стилла у взрослых основывается на выявлении ≥ 5 критериев. Чувствительность данных критериев составляет 93,8% [11, 12].

Пациенты быстро отвечают на терапию высокими дозами преднизолона. Тем не менее на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) нередко назначаются базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а в единичных случаях, обусловленных особенностями течения заболевания, пациентов переводят на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Приводим описание пациентки с болезнью Стилла у взрослых, которую мы наблюдали в ревматологическом отделении Клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Пациентка Л., 47 лет, в январе 2008 г. после психоэмоционального стресса обратила внимание на появление незудящих высыпаний на коже живота и спины. В это время работала экскурсоводом в Греции. Дерматолог, к которому обратилась пациентка, поставил диагноз атопической аллергии и назначил терапию антигистаминными препаратами. Однако полного исчезновения кожных высыпаний не произошло. Через 2 нед высыпания с тенденцией к слиянию появились и на других участках тела. В феврале на фоне кожных высыпаний возникли субфебрилитет, слабость, потливость, боль воспалительного характера в правом коленном и правом локтевом суставах. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) коленных суставов убедительных признаков синовита и деструктивных изменений не выявлено. В июне 2009 г. появилась боль ноющего характера в мелких суставах кистей, которая купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Несмотря на проводимую терапию, в марте 2010 г. отмечено нарастание симптомов заболевания: на фоне фебрильной лихорадки интермиттирующего течения усилились высыпания по всему телу и определялось увеличение подмышечных лимфатических узлов. Больная была госпитализирована в терапевтическое отделение стационара в Афинах, где проведено комплексное обследование, включая МРТ брюшной полост-

ти, стерильную пункцию, биопсию кожи и подмышечного лимфатического узла. Однако верифицировать диагноз не удалось. При выписке рекомендована консультация ревматолога и назначен медрол 8 мг/сут, который пациентка впоследствии самостоятельно отменила на фоне регресса клинических проявлений заболевания.

В июле 2010 г. после возвращения в Санкт-Петербург пациентка была госпитализирована в Клиническую ревматологическую больницу №25 (КРБ №25). При обследовании выявлено значимое повышение уровня СРБ (до 40 г/л) и ускорение СОЭ (до 57 мм/ч). Значения антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и АНФ – пределах нормы. Пациентка была выписана с диагнозом вероятного системного васкулита.

Обследование было продолжено по месту жительства. Выполнены УЗИ щитовидной железы, органов малого таза, фиброколоноскопия, МРТ органов брюшной полости и малого таза, биопсия кожно-мышечного лоскута. При повторной консультации у ревматолога в КРБ №25 с учетом результатов обследования был диагностирован системный васкулит с поражением кожи, суставов, гематологическим синдромом, лимфаденопатией. Назначена терапия преднизолоном 20 мг/сут, далагилем 250 мг 1 раз в день. В этом же году пациентка вернулась в Грецию. Самостоятельно постепенно снижала дозу преднизолона вплоть до полной его отмены.

В июле 2011 г. в связи с нарастающими гепатоспленомегалией и лихорадкой, прогрессированием кожных высыпаний и повышением интенсивности суставного синдрома пациентка вновь госпитализирована в терапевтический стационар в Афинах, где после очередного обследования был поставлен диагноз болезни Стилла у взрослых и назначена терапия медролом 16 мг/сут в сочетании с метотрексатом (МТ). Однако на фоне побочных явлений (тошнота и рвота) МТ был отменен. В сентябре того же года недостаточная эффективность терапии ГК, непереносимость МТ явились основаниями для назначения ГИБП анакинра (блокатор рецептора ИЛ1), что быстро привело к полному регрессу клинических проявлений заболевания и нормализации лабораторных показателей.

В мае 2012 г. после завершения работы в Греции больная переехала в Санкт-Петербург, и лечение анакинрой было прервано из-за отсутствия регистрации препарата в Российской Федерации. На этом фоне наблюдалось возобновление кожных высыпаний, субфебрильной лихорадки и артралгий, и в июне пациентка была повторно госпитализирована в КРБ №25. При обследовании выявлено нарастание лабораторной активности заболевания: СОЭ – 53 мм/ч, СРБ – 68 мг/л, фибриноген – 10 г/л. При этом показатели АНЦА, АНФ, антител к ДНК, криоглобулинов, антител к ядерным антигенам были в пределах нормы. Доза преднизолона была увеличена до 50 мг/сут с последующим снижением до 20 мг/сут. При попытках уменьшения дозы ГК наблюдалось нарастание активности заболевания. В декабре при очередной госпитализации в КРБ №25 проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по 1 г в течение 3 дней с последующим переходом на преднизолон 35 мг/сут, назначен азатиоприн 100 мг/сут. Однако регресса клинических проявлений заболевания не наблюдалось.

В январе и марте 2013 г. пациентка находилась на стационарном лечении в СЗГМУ им. И.И. Мечникова, где был назначен лефлуномид (ЛЕФ) и ингибитор ИЛ6 (тоцилизумаб, ТЦЗ). В сентябре – ноябре на фоне терапии ТЦЗ отмечена нормализация острофазовых показателей, однако после

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

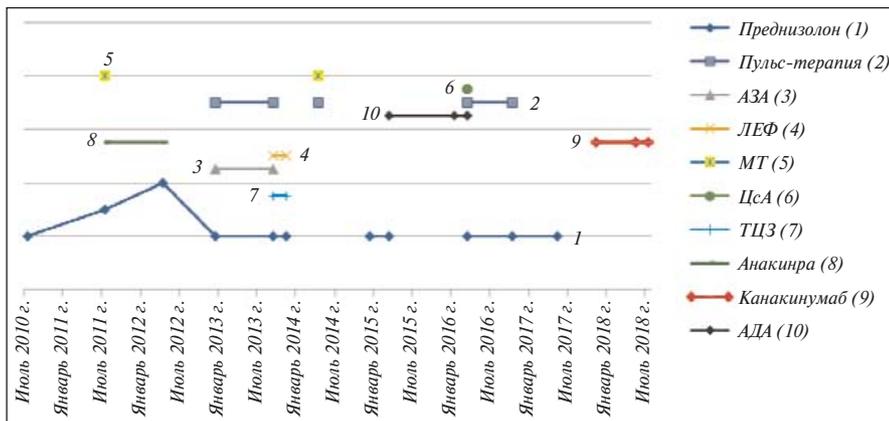


Рис. 1. График терапии ГК, БПВП, ГИБП у пациентки Л.

Динамика показателей активности болезни Стилла на фоне терапии канакинумабом

Период	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	ОСЗ по ВАШ, мм
10.10.2017	98	117	100
Через 4 нед после инъекции	12	7	20
11.12.2017	15	8	40

Примечание. ОСЗ – общее состояние здоровья. ВАШ – визуальная аналоговая шкала (100 мм).

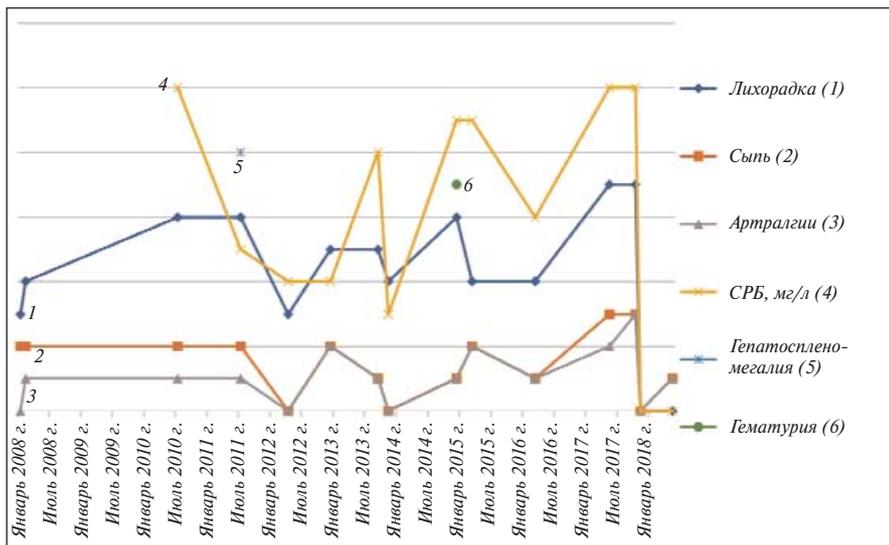


Рис. 2. Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентки Л.

третьей инфузии препарата наблюдались синкопальные состояния и нарастание активности заболевания, что явилось основанием для отмены этого ингибитора ИЛ6.

В апреле 2014 г. пациентка была госпитализирована в Национальный исследовательский медицинский центр им. В.А. Алмазова. Проведена пульс-терапия дексаметазоном 48 мг внутривенно капельно №3 и начата базисная терапия МТ, которая была прекращена в связи с развитием стоматита.

После отмены ТЦЗ рассматривался вопрос о назначении ингибитора ФНОα адалимумаба (АДА). Терапия АДА сопровождалась регулярными острыми респираторными вирусными инфекциями и ангинами. Препарат также был отменен.

В марте 2016 г. пациентка была переведена на терапию циклоспорином А (ЦсА) 100 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном 20 мг/сут, наблюдалась умеренная положительная динамика заболевания. ЦсА пациентка получала до мая 2017 г., а затем самостоятельно отменила его в связи с неэффективностью (рис. 1).

В мае 2017 г. больная госпитализирована в СЗГМУ им. И.И. Мечникова. На фоне сохраняющейся субфебрильной лихорадки с периодическими повышениями температуры тела до 38,6 °С, артралгиями, распространением макулопапулезной сыпи также отмечались гипохромная анемия, гипертромбоцитоз ($436 \cdot 10^9/л$), лейкоцитоз ($15,4 \cdot 10^9/л$), микрогематурия, ускорение СОЭ до 60 мм/ч, увеличение уровня СРБ до 108 г/л. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастированием выявлены: гепатомегалия, мочекаменная болезнь и кисты почек I-й категории. Больная была проконсультирована фтизиатром, инфекционистом и гинекологом. Убедительных данных в пользу инфекционных заболеваний и патологии органов малого таза не получено (рис. 2).

Для исключения аутовоспалительного синдрома было выполнено генетическое исследование (поиск мутаций в гене NLRP3, TNFRSF1A), при котором мутаций не выявлено. При МРТ кистей с контрастированием определялись признаки артрита с наличием краевых узур, небольшим выпотом, а также теносиновит. В биоптате кожного-мышечного лоскута – признаки макрофагальной инфильтрации.

Согласно рекомендациям по лечению болезни Стилла, в качестве первой линии используются НПВП, ГК, с последующим присоединением БПВП [4, 7, 9]. При их неэффективности возможно назначение биологических агентов, блокирующих ФНОα, ИЛ1, ИЛ6 [8]. В Евросоюзе зарегистрированы все три группы

препаратов для лечения болезни Стилла. Вопрос о назначении больной канакинумаба по жизненным показаниям был положительно решен на фармкомиссии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

Первая инъекция канакинумаба выполнена 10 октября 2017 г., отмечалось быстрое купирование клинических проявления болезни Стилла и показателей патологической активности; второе введение – через 8 нед (11 декабря; см. таблицу).

По данным международных клинических исследований, канакинумаб должен применяться подкожно по 150 мг один раз в 4 нед. Известно, что канакинумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1/κ-изотипа к ИЛ1β. Канакинумаб

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ1 β , нейтрализуя, таким образом, его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ1 β с его рецепторами, ИЛ1 β -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ6 и циклооксигеназа 2.

Болезнь Стилла у взрослых относится к редким ауто-воспалительным заболеваниям. В первой линии терапии используются НПВП и ГК, при неэффективности которых необходимо назначение БПВП. Среди ГИБП до последнего времени в России были доступны ингибиторы ИЛ6 и ингибиторы ФНО α . В ноябре 2017 г. в России зарегистрировано

показание для назначения канакинумаба при болезни Стилла у взрослых в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Таким образом, наше клиническое наблюдение демонстрирует возможность контроля течения болезни Стилла, быстрое достижение и стойкое сохранение клинико-лабораторного эффекта при терапии канакинумабом, что может улучшить прогноз заболевания. В литературе приводятся сведения о том, что канакинумаб способствует снижению риска развития амилоидоза [13]. Кроме того, представленный случай свидетельствует о трудностях диагностики и выбора терапии при болезни Стилла у взрослых.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Имамединова ГР, Чичасова НВ. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. Современная ревматология. 2014;8(4):39-42. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Adult-onset Still's disease: Clinical cases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):39-42. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-39-42
- Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Dec;40(12):1398-404.
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):564-72. Epub 2005 Oct 11.
- 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.
- Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Adult Still's disease: part I. Manifestation and complication sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Dec;62(11):748-57.
- Fautrel B, Zing E, Colmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):194-200.
- Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):58-65. [Murav'ev YuV, Nasonov EL. Adult-onset Still's disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):58-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-604
- Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis*. 2000;49(6):1-4.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70:118-36.
- Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1997. 280 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Revmaticheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatic diseases. Guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1997. 280 p.].
- Ohta A, Yamaguchi M, Tsusematsu T, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol*. 1990 Aug;17(8):1058-63.
- 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.
- Слепцова ТВ, Алексеева ЕИ, Базарова ТМ и др. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с недифференцированным аутовоспалительным синдромом. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):522-6. [Sleptsova TV, Alekseeva EI, Bazarova TM, et al. Experience of the successful canakinumab treatment of a patient with undifferentiated autoinflammatory syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2016;15(5):522-6. (In Russ.)].

Поступила 2.10. 2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.