

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	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка ≥ 39 °C в течение ≥ 1 недели • Артралгия или артрит ≥ 2 недели • Типичная сыпь • Лейкоцитоз ≥ 10000/мкл с $\geq 80\%$ нейтрофилов 	<ul style="list-style-type: none"> • Пикообразная лихорадка ≥ 39 °C • Артралгия • Транзиторная эритема • $\geq 80\%$ гранулоцитов • Фарингит • Гликозилированный ферритин $\leq 20\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Артрит с поражением хотя бы 1 сустава • Лихорадка > 2 недель, ежедневно в течение не менее 3 дней подряд
Малые	<ul style="list-style-type: none"> • Боль в горле • Лимфаденопатия • Транзиторная эритема • Отклонения показателей функции печени • Отрицательный ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела 	<ul style="list-style-type: none"> • Макулопапулезная сыпь • Лейкоцитоз ≥ 10000/мкл 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
-

Теги

- Ревматология
-

Source URL:

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