

# **Болезнь Стилла взрослых**

---

Смульская О.А.

ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова

СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»

# **Болезнь (синдром) Стилла. Определение**

Болезнь (синдром Стилла) — это форма ювенильного ревматоидного артрита, характеризующаяся серонегативным хроническим полиартритом с системными проявлениями:

- фебрильной лихорадкой
- кожной сыпью
- лимфаденопатией
- спленомегалией
- гепатомегалией
- серозитами

# Болезнь Стилла взрослых. Историческая справка

- Заболевание впервые описано у детей британским патологом Джорджем Стиллом в 1897 году
- В 1971 году Эрик Байуотерс (E. Bywaters) описал несколько случаев синдрома Стилла у взрослых

Bywaters EGL. Still's disease in the adult.

Ann Rheum Dis 1971; 30: 121-133.

# Болезнь Стилла взрослых. Историческая справка

*Ann. rheum. Dis.* (1971), 30, 121

## Still's disease in the adult

E. G. L. BYWATERS

From the Department of Medicine, Royal Postgraduate Medical School, London, and the Medical Research Council Rheumatism Unit, Taplow, Berks.

- Описано 14 случаев болезни Стилла у женщин в возрасте 17-35 лет
- Отмечено сходство с клиническими проявлениями ювенильного идиопатического артрита:
  - ✓ преходящая сыпь
  - ✓ полиартрит
  - ✓ фебрильная лихорадка
  - ✓ повышение СОЭ

# **Болезнь (синдром) Стилла взрослых**

Болезнь Стилла у взрослых (синдром Стилла у взрослых, Adult onset Still's disease) по МКБХ пересмотра относится к группе **серогенативного ревматоидного артрита**, однако клинические проявления заболевания существенно отличаются от классических проявлений ревматоидного артрита

# Болезнь Стилла взрослых — РА или аутовоспалительное заболевание?

Аутовоспалительные заболевания (синдромы) человека (Human autoinflammatory disease — HAIDS) — это гетерогенная группа редких, генетически детерминированных состояний, характеризующихся непрвоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клиническими симптомами, напоминающими ревматические, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин

Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biol Ateneo Parmense 2004;75:92–9.  
Y Jamilloux, M Gerfaud-Valentin, F Martinon, A Belot, T Henry, P Sèze Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. Immunologic research 61 (1-2), 53-62

# Аутовоспалительные заболевания. Патогенез.

- АИЗ обусловлены аномальной активацией врожденного иммунитета
- Характеризуются асептическим воспалением в пораженных органах в отсутствие высокого титра циркулирующих аутоантител или аутореактивных Т-клеток
- Моногенные АИЗ являются следствием мутаций в одном гене, который регулирует врожденный иммунитет. Эти мутации вызывают неконтролируемую активацию воспаления, приводящую к избыточной экспрессии интерлейкина 1 $\beta$
- IL-1 $\beta$  ответственен за избыточное производство цитокинов и хемокинов, которые индуцируют активацию нейтрофилов, ключевых клеток при аутовоспалении

# Классификация аутовоспалительных заболеваний

Периодическая рецидивирующая лихорадка

Семейная средиземноморская лихорадка  
Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы  
TRAPS-синдром  
NALP12-ассоциированная периодическая лихорадка

Криопиронпатии

Семейный холодовой АВС/семейная холодовая крапивница  
Синдром Макла–Уэльса  
Синдром CINCA/NOMID

Пиогенные заболевания

Синдром Блау  
PAPA-синдром  
Синдром Меджида (Medjeed's syndrome)  
DIRA-синдром

# Болезнь (синдром) Стилла взрослых. Определение

Болезнь Стилла у взрослых — это редкое **автоспалительное** заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся

- ежедневными резкими подъемами температуры тела более 39°C
- артralгиями или артритом,
- быстро исчезающей кожной сыпью
- мультиорганным поражением



# Болезнь Стилла взрослых. Эпидемиология

- Частота встречаемости болезни (синдрома) Стилла у взрослых составляет 1,5 случая на 1 млн населения
- Выделяют 2 возрастных пика: 16-25 и 36-46 лет, но заболеть могут и лица более старшего возраста
- Описаны случаи заболевания в возрасте старше 70 лет
- Женщины болеют чаще, чем мужчины

Российские клинические рекомендации «Ревматология» APP., 2017.- С.290 – 299.  
Owlia MB, Mehrpoor G (2009). "Adult – onset Still's disease : A review". Indian J Med Sci. 63 (5): 207–21.

# Болезнь Стилла взрослых. Этиология

- Причина заболевания неизвестна
- Триггерными факторами могут быть различные инфекционные агенты:
  - вирусные: вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус парагриппа, вирус паротита, вирус краснухи и др.
  - бактериальные: иерсинии, микоплазмы и др.
- Имеются данные об ассоциации синдрома Стилла у взрослых с носительством различных HLA антигенов, среди которых чаще упоминается **HLA B35**.

# Болезнь Стилла взрослых. Патогенез

В основе патогенеза синдрома Стилла у взрослых лежит аутоиммунное воспаление, которое обеспечивается участием различных провоспалительных цитокинов.

Отмечено увеличение в сыворотке крови пациентов

- **ИЛ 1 $\beta$**  (мутация в NALP гене, NALP3 гены в норме produцируют белок криопирин, который участвует в гибели лейкоцитов, вовлекаемых в раннюю стадию воспаления)
- **ИЛ 6**
- **ИЛ 18**
- **ФНО $\alpha$**
- **В-иммунобластов** (в лимфатических узлах)

# Механизмы возникновения клинических проявлений при БСВ: ключевая роль ИЛ-1 $\beta$

## ДЕФЕКТЫ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

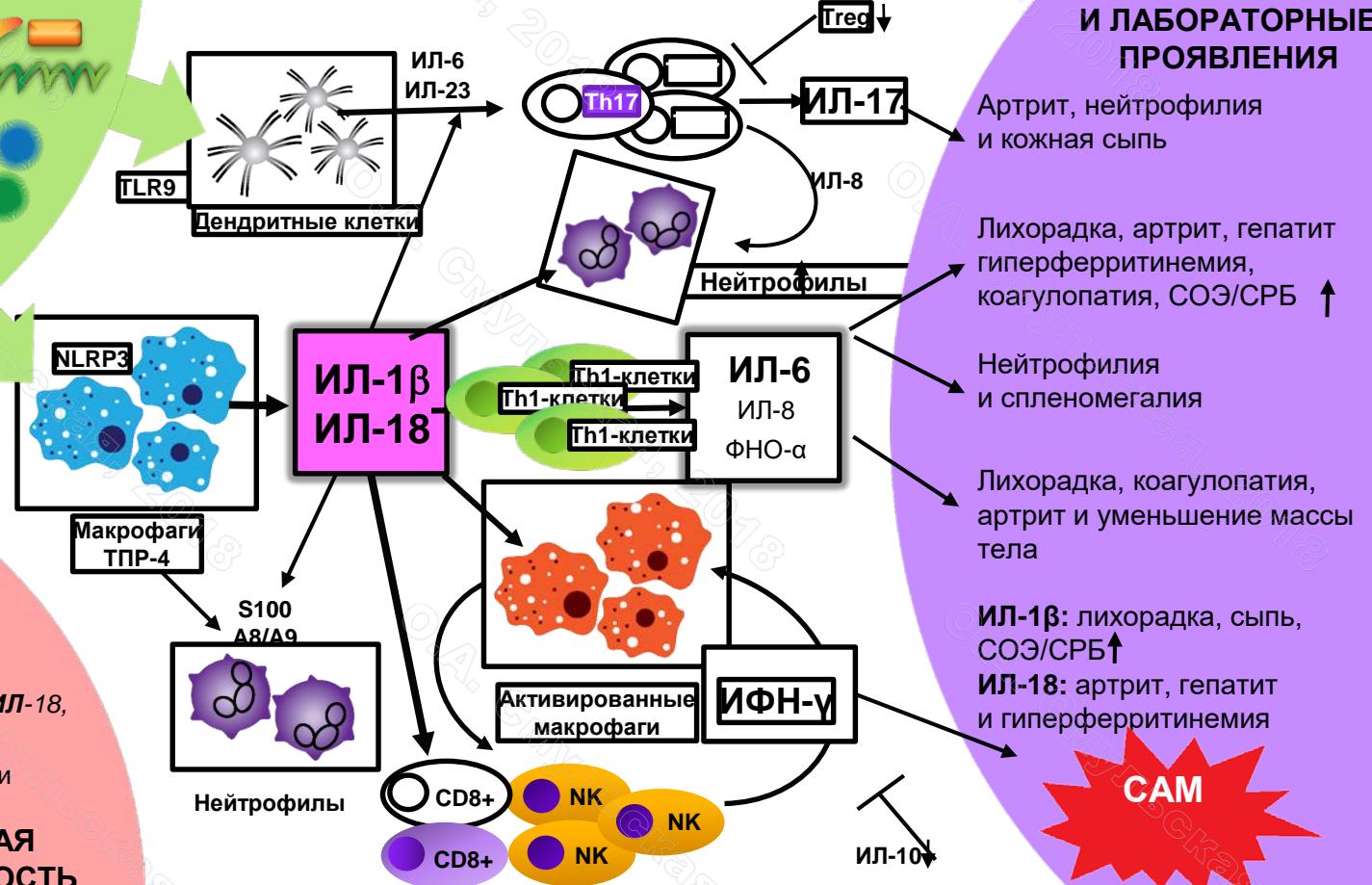
### ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ПУСКОВЫЕ ФАКТОРЫ

#### PAMPs:

- Бактерии
- Вирусы
- Грибы/паразиты

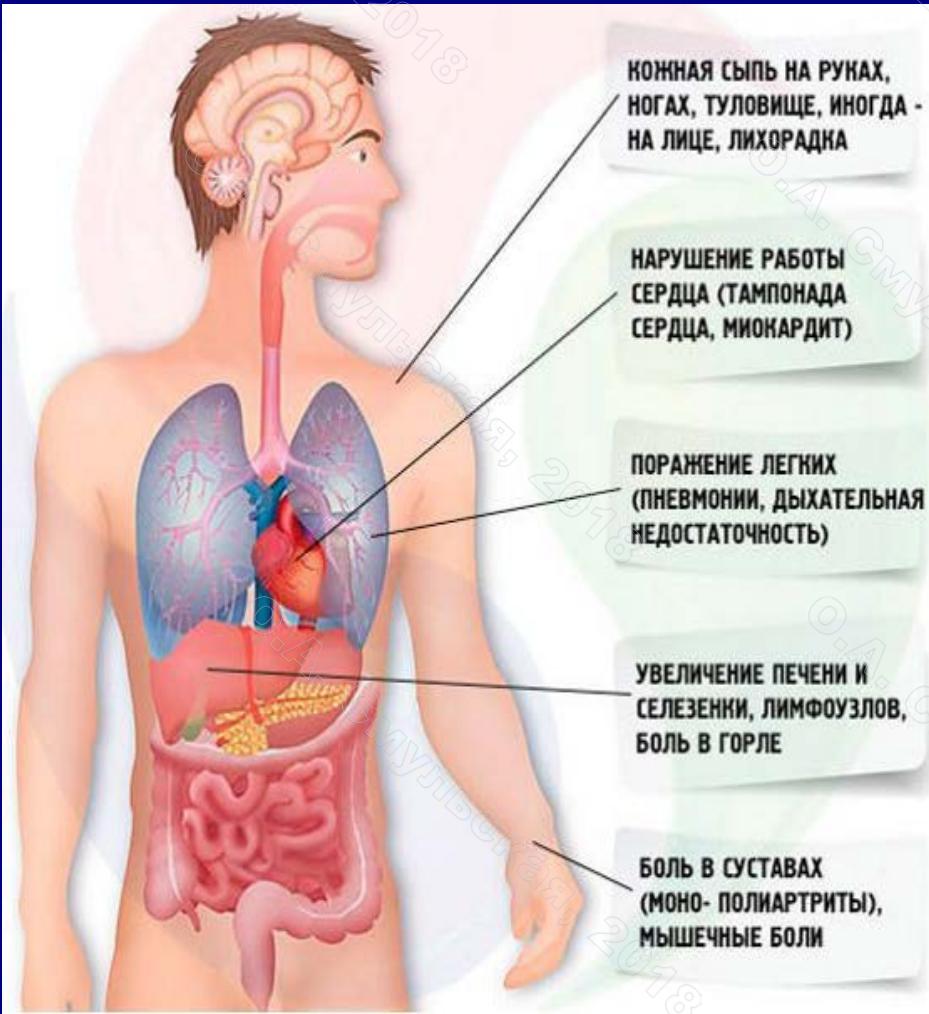
#### DAMPs:

- химические вещества/токсины
- АТФ и АФК
- Сывороточный активатор?
- ЭР стресс?



БСВ — болезнь Стилла у взрослых; АТФ — аденоинтрифосфат; СРБ — С-реактивный белок;  
DAMPs - «дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны»; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; HLA — человеческий лейкоцитарный антиген; ИЛ — интерлейкин;  
САМ — синдром активации макрофагов; NK — естественный киллер; NLR — Nod-подобные рецепторы; PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны;  
ФНО — фактор некроза опухоли; TLR — Toll-подобные рецепторы; Тreg — регуляторная Т-клетка  
Jamiloux Y, et al. *Immunol Res* 2015;61:53–62.

# Клиника болезни Стилла взрослых



- Высокая лихорадка
- Кожная сыпь
- Суставной синдром
- Лимфаденопатия
- Сplenomegaliasia
- Гепатомегалия
- Миокардит, перикардит
- Боли в горле
- Отсутствие РФ

# Клиническая картина болезни (синдрома) Стилла взрослых

Лихорадка — первый и длительно единственный симптом болезни.

- Температура тела повышается вечером и нормализуется утром, м.б. два пика лихорадки в сутки
- У большинства пациентов не поддается действию НПВП, антибиотиков и небольших доз ГКС
- Сопровождается ознобом и потливостью

# Клиническая картина болезни (синдрома) Стилла взрослых

## Кожные проявления

- Пятнистая или макуло-папулезная экзантема желтовато-красноватого или светло-розового цвета с бледным центром
- Локализуется на туловище, конечностях, но может быть мультиформная, м.б. линейная
- Высыпания максимально выражены на высоте лихорадки, усиливаются при трении соответствующего участка кожи и под действием тепла
- Сыпь не зудящая



# Кожные проявления болезни (синдрома) Стилла взрослых

Высыпания линейного типа



Высыпания по типу сетчатого ливедо



Пятнистые, макулоподобные высыпания



Собственные наблюдения.

Чичкова Н.В., Сулимов В.А., Щедрина И.С., Арутюнян Г.К. Болезнь Стилла взрослых: особенности клинического течения и трудности диагностики // РМЖ. 2015. №17. С. 1057

# Клиническая картина болезни Стилла у взрослых. Суставной синдром

Проявления разнообразны: от артрапалгий с миалгиями до стойкого артрита.

- В первый год заболевания артрит носит интермиттирующий характер, эксудативные явления сохраняются недолго — в течение 5-7 дней
- Поражается небольшое число суставов (3-4), как крупных, так и мелких. Затем развивается артрит, протекающий остро и у большинства больных подвергающийся полному обратному развитию
- У 1/3 больных на любом этапе болезни артрит может принять хронический характер с прогрессированием и развитием костной деструкции и анкилоза



# Клиническая картина болезни Стилла взрослых. Суставной синдром

- В процесс могут вовлекаться любые суставы
- Чаще поражаются лучезапястные, запястно-пястные суставы, суставы предплечья, плечевые и тазобедренные суставы.
- Могут поражаться дистальные межфаланговые суставы (суставы исключения для РА)
- В целом суставной синдром течет благоприятно и напоминает серонегативный РА
- Характерно вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника
- В 5-7% случаев — КПС, но без клинической манифестации

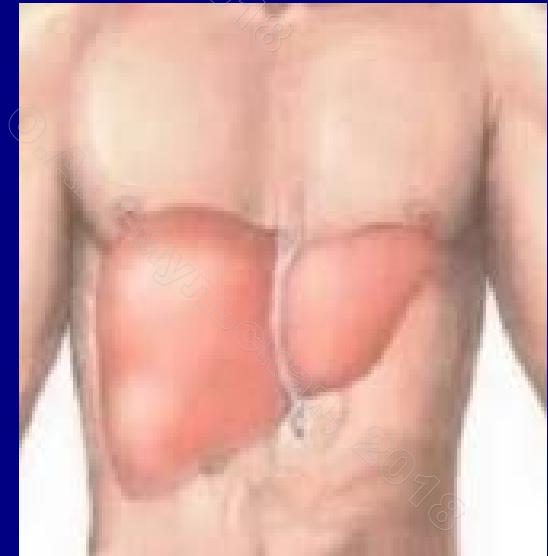


# Клиническая картина болезни Стилла взрослых. Боль в горле

- Постоянная сильная жгучая боль, локализующаяся в фарингеальной области
- В 70% случаев возникает в дебюте болезни, но может предшествовать её развитию
- При осмотре можно выявить гиперемию зева
- Подробное обследование у отоларинголога не позволяет выявить других объективных признаков патологии в области, являющейся источником болевых ощущений

# **Клиническая картина болезни Стилла взрослых. Поражение лимфоретикулярной системы**

- Лимфаденопатия (48-74%).  
Часто поражаются лимфоузлы  
в области шеи (50%), они подвижные,  
умеренной плотности
- Сplenомегалия (40-42%)
- Гепатомегалия (25-27%)
- М.б. боли в животе умеренной  
выраженности, иногда интенсивные,  
симулирующие синдром острого  
живота (острый мезаденит, перитонит)



Pouchot J, Sampalis j, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Medicine 1991; 70: 118-136.  
Ohta A, Jamaguchi M, Kaneoka H. et.al: Adult Still's disease: Review of 228 cases from the literature. J Rheumatol 1987; 14: 1139-1146.

# Клиническая картина болезни Стилла у взрослых. Редкие проявления

Фульминантный гепатит

Миокардит и некроз миокарда

Поражение легких

Плеврит, временные инфильтраты, ОРДС и рестриктивная болезнь легких

Истинная эритроцитарная аплазия

Нарушение секреции АДГ, пониженная концентрация натрия в крови

Перикардиальный выпот, тампонада сердца

Серозит

Менингит (асептический) с нейтрофильным плейоцитозом и инсультом

Диссеминированная церебральная тромботическая микроангиопатия

Инфекции со смертельным исходом

Синдром активации макрофагов, также известный как реактивный гемофагоцитарный синдром

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпурा

Диффузное альвеолярное кровотечение

Легочная артериальная гипертензия

Септический шок

# Лабораторная картина болезни Стилла взрослых

- Нейтрофильный лейкоцитоз (до  $10,0\text{-}50,0 \times 10^9/\text{л}$ )
- Увеличение СОЭ до 40 мм/час и более
- Повышение острофазовых белков (СРБ,  $\alpha_2$ -глобулинов, ферритина, сывороточного амилоида А и др.)

При Болезни Стилла у взрослых **НЕ ВЫЯВЛЯЮТСЯ**

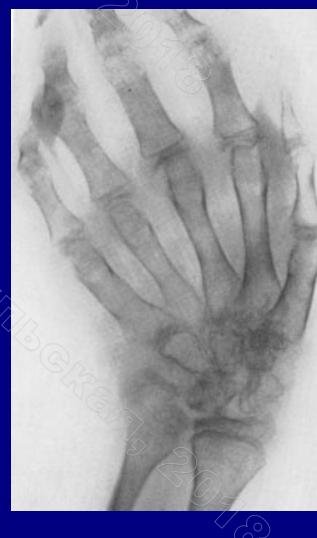
- РФ, АНФ, антитела к ДНК
- Снижение уровня комплемента

# Лабораторная картина болезни Стилла взрослых. Ферритин

- Несмотря на отсутствие специфических маркеров, большое значение для диагностики болезни Стилла у взрослых имеет уровень **ферритина**
- Ферритин — реагент острой фазы воспаления, синтезируемый гепатоцитами
- Содержание ферритина в сыворотке крови может достигать **120 000 мкг/л** при норме **300 мкг/л**
- Описано несколько изоформ ферритина, одна из которых представлена **гликозилированным ферритином**
- При болезни Стилла у взрослых уровень гликозилированной изоформы ферритина **снижается**
- При пятикратном повышении уровня общего ферритина и снижении содержания гликозилированного ферритина более чем на 20% специфичность критерия составляет 92,9%, а чувствительность — 43,2%

# Болезнь Стилла взрослых. Рентгенография суставов

- Рентгенологические изменения в суставах могут отсутствовать
- У части пациентов выявляют уплотнение и утолщение периартикулярных мягких тканей или околосуставной остеопороз
- При развитии хронических артритов выявляют быстро (в течение двух лет от начала болезни) сформированные **анкилозы** в области лучезапястных и запястно-пястных (часто) суставов
- Реже анкилозы формируются в области суставов плюсны, интерапофизеальных суставов шейного отдела позвоночника, дистальных межфаланговых суставов кистей. Могут выявляться деструктивные изменения в области тазобедренных и коленных суставов



# Болезнь (синдром) Стилла взрослых. Диагностические критерии

Yamaguchi M. . et al 1992 г.

**Большие:**

- Лихорадка 39°С и выше продолжительностью не менее 1 недели
- Артрапгии длительностью 2 нед. и более
- Типичная сыпь
- Лейкоцитоз ( $> 10.0 \times 10^9 / \text{л}$ ),  $> 80\%$  гранулоцитов

**Малые:**

- Боли в горле
- Лимфаденопатия и/или спленомегалия
- Печеночная дисфункция
- Негативный ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарные антитела (АНА)

Достоверным диагноз считается при наличии 5 и более критериев, включая 3 и более больших критериев и исключение других заболеваний

Fautrel B. et al. 2000 г.

**Большие:**

- Высокая лихорадка  $\geq 39^\circ \text{C}$
- Артрапгии
- Транзиторная эритема
- Фарингит
- Полиморфоядерных клеток  $\geq 80\%$
- Гликолизированный ферритин  $\leq 20\%$

**Малые:**

- Макулопапулезная сыпь
- Лейкоцитоз  $\geq 10.000/\text{мм}^3$

Достоверным диагноз считается при наличии четырех и более больших критериев или трёх больших и двух малых критериев

# **Болезнь (синдром) Стилла взрослых. Варианты течения**

**Выделяют два варианта течения болезни Стилла  
у взрослых**

- Циклический системный вариант
- Хронический суставной вариант

# **Болезнь Стилла взрослых. Циклический системный вариант течения**

**Моноциклический системный вариант:**

единственный приступ системной болезни различной продолжительности с последующей клинической и лабораторной ремиссией

**Полициклический системный вариант:**

два и более эпизода системной болезни, разделенных клинической ремиссией продолжительностью как минимум два месяца

В целом циклический вариант течения болезни Стилла у взрослых отличается преобладанием системных проявлений болезни, умеренным суставным синдромом

# **Болезнь Стилла взрослых. Хронический суставной вариант течения**

- Хронический артрит доминирует в клинической картине болезни
- В сочетании или без полициклического системного процесса

# **Болезнь Стилла взрослых. Дифференциальный диагноз**

## **Необходимо исключить:**

- Инфекционные заболевания:
  - вирусные (гепатиты, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна-Барр и др.)
  - инфекционный эндокардит
  - туберкулез
  - лаймовскую болезнь
  - сепсис
- Онкологические заболевания
- Гематологические заболевания (лимфомы, лейкозы)
- Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани)
- Системные васкулиты

# **Болезнь Стилла взрослых. Дифференциальный диагноз**

**Наибольшие трудности установления диагноза синдрома Стилла у взрослых возникают в тех случаях, когда заболевание осложняется гематофагоцитарным синдромом (синдромом активации макрофагов)**

# Болезнь Стилла взрослых. Дифференциальный диагноз

- Гематофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов) — опасный гипервоспалительный синдром, причиной которого наиболее часто служит инфекция
- ГФС является следствием избыточной активации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, что проявляется цитопенией, системной воспалительной реакцией, повреждением печени, селезенки.

Клинические проявления сходны с болезнью Стилла у взрослых

# Болезнь Стилла взрослых. Дифференциальный диагноз

В основе гематофагоцитарного синдрома лежит спровоцированная инфекцией (гепатит В и С, ЦМВ), либо лекарственными препаратами на фоне выраженной иммуносупрессии бесконтрольная **незлокачественная пролиферация Т-лимфоцитов и макрофагов** с выработкой большого количества провоспалительных цитокинов

- Отличия гематофагоцитарного синдрома от синдрома Стилла у взрослых: наличие лейкопении, тромбоцитопении, ниже уровень ферритина, отсутствие кожных изменений, отсутствие суставного синдрома
- Для диагностики используют аспират костного мозга. Выявляют гистиоциты с гематофагоцитозом
- Причины летальных исходов — печеночная недостаточность, ДВС-синдром, респираторный дистресс-синдром

# Гематофагоцитарный синдром (САМ)

- ГФС — это опасный гипервоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при которой возникает гиперцитокинемия со значительным, но неэффективным иммунным ответом
- ГФС — это последствие врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы справиться с пусковым механизмом (инфекционным агентом, лекарственным препаратом, опухолевым процессом и др.)
- В связи с редкостью заболевания, сложностью диагностики этот синдром является малоизученным и часто остается нераспознанным

# Гемофагоцитарный синдром

- Клетки, входящие в СФМ, образуют единую линию дифференцировки, включающую клетки-предшественницы костного мозга, а также **пул моноцитов и макрофагов**
- СФМ в целом представляет собой своеобразный биологический фильтр крови и лимфы, удаляющий опухолевые и инфицированные вирусами клетки, микроорганизмы, токсины, различные метаболиты и циркулирующие иммунные комплексы
- Гистиоциты (син.: макрофаги) выполняют и антиген-презентирующие функции

# Гематофагоцитарный синдром (САМ)

ГФС и системные воспалительные реакции любого другого генеза сходны.

Проявления ГФС нередко сложно отличить от:

- септического шока,
- синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- других критических состояний, при которых, в свою очередь, могут в той или иной степени присутствовать признаки ГФС

При отсутствии адекватной и своевременной терапии больные умирают от нарастающей полиорганной недостаточности или других причин, связанных с проявлением ГФС

Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S. et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15): 4041–52;

Janka G.E. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007; 21(5): 245–53;

Gotze K.S., Hoffmann D., Schatzl H.M. et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following treatment with a novel mTOR inhibitor for relapsed chronic lymphocytic leukemia cells. *Haematologica*. 2007; 92(9): 1282–3.

# Гемофагоцитарный синдром (САМ)

- ГФС может быть врожденным (первичным) и вторичным (ассоциированным)
- Первичный ГФС чаще проявляется в раннем детском возрасте, хотя описаны случаи более позднего дебюта у подростков и даже у взрослых пациентов
- У большинства пациентов с врожденным ГФС удается выявить мутации определенных генов

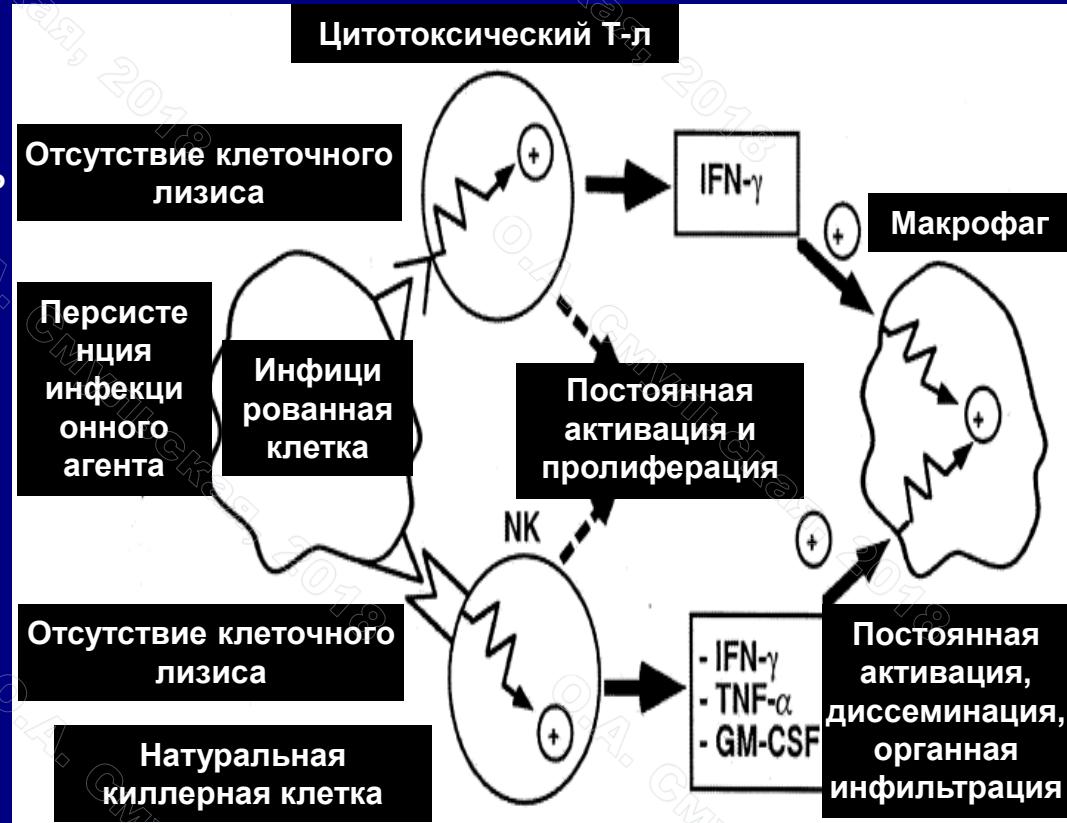
# **ГФС вторичный у взрослых**

Избыточную активность клеток СФМ может спровоцировать любое нарушение иммунной системы, вызванное

- инфекцией
- воздействием лекарственных средств (цитостатических, парентерального питания, иммуносупрессивных и др.)
- трансплантацией органов и тканей

# ГФС. Патогенез

- Нарушается функциональная активность Т-клеток и естественных киллеров (NK)
- Т/NK-клетки теряют способность адекватно реагировать на инфекцию, опухоль или другие причины
- По механизму обратной связи NK- и Т-клетки начинают пролиферировать и выделять большое количество провоспалительных цитокинов, которые активируют моноцитарно-макрофагальную систему
- Развивается тяжелая системная воспалительная реакция, приводящая к полиорганной недостаточности и летальному исходу

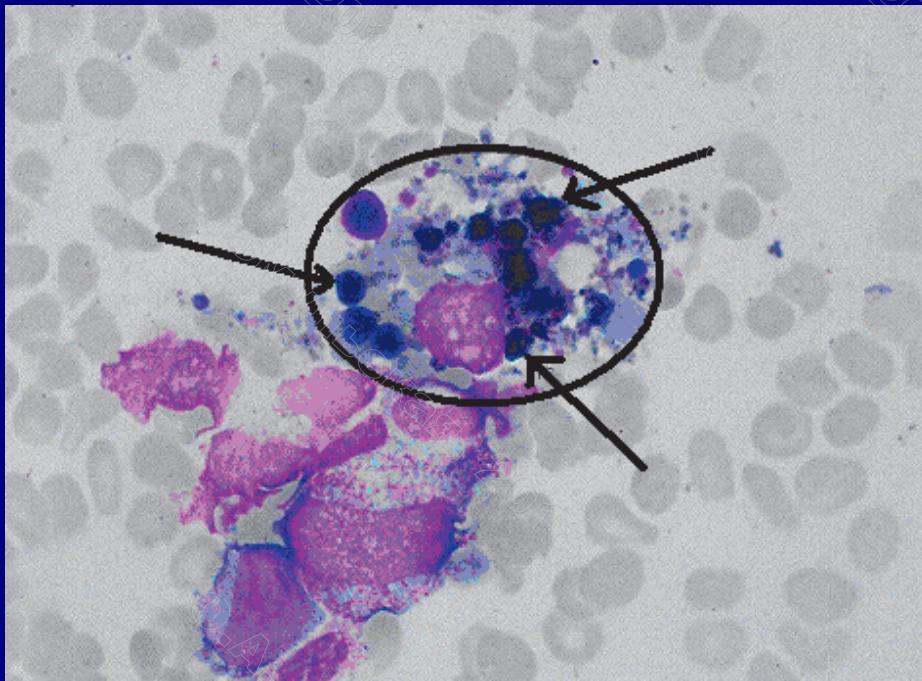


Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Br. J. Haematol. 2001; 114: 761–9.

# ГФС. Диагностические критерии

Критерии HLH-2004	Модификация А.Н. Filipovich
Обнаружение мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11 Или присутствие 5 из 9 признаков:	Обнаружение мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc1-2, STX11, STXBP2 Или присутствие 3 из 4 признаков:
1. Персистирующая лихорадка выше 38,5°C в течение более 7 дней	1. Лимфаденопатия 2. Сplenомегалия 3. Неврологические симптомы 4. Гепатомегалия
2. Сplenомегалия	Или наличие как минимум 1 из 4 признаков:
3. Гепатомегалия	1. Морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, печени, селезенке или л/у
4. 2-х или 3-ростковая цитопения, т.е. Hb < 90 г/л, тромбоциты < 100x10 <sup>9</sup> /л, нейтрофилы < 1x10 <sup>9</sup> /л	2. Повышение уровня ферритина
5. Гипертриглицеридемия ( $\geq$ 3 ммоль/л, или $\geq$ 265 мг/дл) и/или гипофibrиногенемия $\leq$ 1,5 г/л	3. Повышение уровня растворимого CD25 в крови
6. Морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке или л/у	4. Снижение функции NK-клеток
7. Низкое или полное отсутствие активности NK-клеток	Или другие проявления возможного ГФС:
8. Ферритин > 500 нг/мл	Гипертриглицеридемия, гипофibrиногенемия, гипонатриемия
9. Повышение уровня растворимого sCD25 в крови	Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr. Blood Cancer. 2007; 48(2): 124–31; Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. Hematology. 2009; 2009: 127–31.

# Гематофагоцитарный синдром (САМ)



- Аспират костного мозга.  
Фагоцитирующий  
макрофаг
- Стрелками указаны  
фагоцитированные  
клетки
- Окраска гематоксилином  
и эозином,  $\times 1000$

# ГФС. Диагностика

- Диагноз вторичного ГФС установить сложно, поскольку его проявления часто относят к симптомам вызвавшего его заболевания
- Для диагностики используют аспират костного мозга. Выявляют гистиоциты с гематофагоцитозом
- Причины летальных исходов — печеночная недостаточность, ДВС-синдром, респираторный дистресс-синдром
- Отличия гематофагоцитарного синдрома от синдрома Стилла у взрослых: наличие лейкопении, тромбоцитопении, ниже уровень ферритина, отсутствие кожных изменений, отсутствие суставного синдрома

# Болезнь Стилла взрослых. Дифференциальный диагноз

Гематофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов) — угрожающее жизни осложнение БСВ

Вероятность развития при БСВ — 12-14%; Сообщаемая смертность — 10-22%

Проявления	Приступ БСВ	САМ
<b>Клиническая картина</b>		
Характер лихорадки	Ежедневная	Неремиттирующий
Сыпь	Макулопапулезная	Крапивница
Артрит	+	-
Поражение РЭС	+	++
Поражение ЦНС	Редко	+
<b>Данные лабораторных исследований</b>		
СОЭ	Высокая	Низкая
Лейкоциты	Высокие	Низкие/норма
Тромбоциты	Высокие	Низкие/норма
Ферритин	Высокий	Высокий/очень высокий
АСТ/АЛТ	Нормальный	Высокий/нормальный
Фибриноген	Нормальный	Пониженный/нормальный
Триглицериды	Нормальный	Высокий

АЛТ — аланинаминотрансфераза; БСВ — болезнь Стилла у взрослых; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЦНС — центральная нервная система; СОЭ — скорость седиментации эритроцитов; САМ — синдром активации макрофагов; РЭС — ретикулоэндотелиальная система. Efthimiou P, et al. *Clin Rheumatol* 2014;33:305–14.

# **Болезнь Стилла взрослых. Дифференциальный диагноз**

**Диагноз болезни Стилла у взрослых является  
диагнозом исключения, т.е. может быть установлен  
после исключения других патологических процессов,  
сопровождающихся сходной клинической  
симптоматикой**

# Болезнь Стилла взрослых. Лечение

**Нет схемы лечения** болезни Стилла у взрослых, которая может быть успешно применена у **всех пациентов**

Причины:

- различная степень активности воспалительного процесса
- различная чувствительность пациентов к применяемым лекарственным средствам

# **Болезнь Стилла взрослых. Лечение**

Спектр лекарственных средств, используемых для лечения болезни Стилла у взрослых, включает:

- нестероидные противовоспалительные препараты
- глюкокортикоиды
- базисные средства лечения ревматоидного артрита
- генно-инженерные биологические препараты

# Болезнь Стилла взрослых. Лечение. Глюкокортикоиды

- 0,5-1,0-1,5 мг/кг в сутки в расчете на преднизолон
- Часто — после пульс-терапии (1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней подряд внутривенно капельно)
- Положительный эффект достигается в 76-95% случаев
- После купирования активности процесса доза кортикоидов постепенно снижается
- Полностью отменить лечение удается редко, т.к. на определенном этапе снижения дозы вновь появляются симптомы болезни (лихорадка, артриты и др.)
- Стойкая ремиссия не достигается. Часты осложнения

# Традиционные базисные противовоспалительные препараты для РА

- МЕТОТРЕКСАТ
- ЛЕФЛУНОМИД
- СОЛИ ЗОЛОТА
- ЦИКЛОСПОРИН А
- СУЛЬФАСАЛАЗИН
- ХИНОЛИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ
- АЗАТИОПРИН
- ЦИКЛОФОСФАМИД

# **Метотрексат — «золотой стандарт лечения РА»**

- МТ — препарат из группы антиметаболиов
- МТ по структуре сходен с фолиевой кислотой
- ФК участвует в синтезе предшественников ДНК
- МТ подавляет активность фермента, расщепляющего ФК (дегидрофолатредуктазу), что приводит к отсутствию образования пуринов и тимицилата, необходимых для синтеза ДНК

# Метотрексат: эффекты, дозы, формы

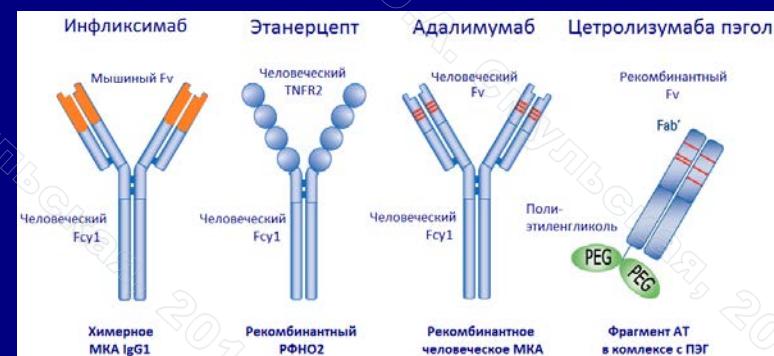
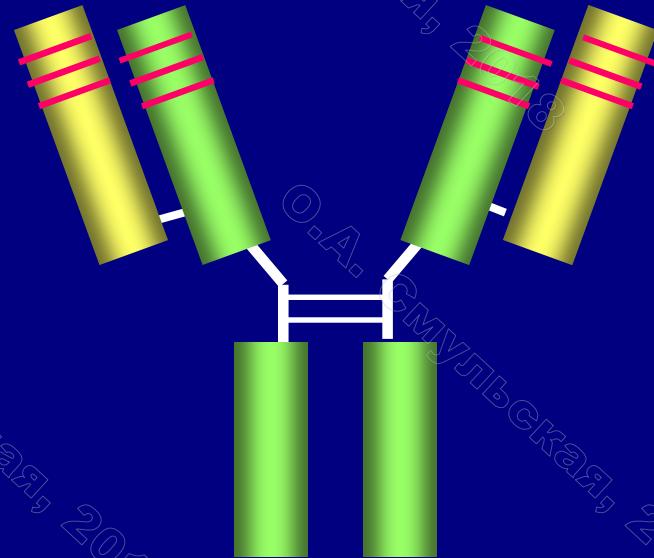
- Антипролиферативный (высокие дозы)
- Противовоспалительный (низкие дозы), за счет активности метаболитов МТ
- МТ подавляет синтез «провоспалительных» цитокинов
- МТ стимулирует синтез «антивоспалительных» цитокинов
- Дозы: 7,5-25 мг/нед
- Недельная доза используется в 2-3 приема по 12-часовой схеме
- Формы выпуска: таблетки по 2,5, 5, 10 мг
- Ампулы по 5, 10, 50 мг
- Шприцы по 7, 5, 10, 15, 20, 25 мг

# Лефлюономид

- Дериват изоксазола (гербицид)
- «Пролекарство» в ЖКТ и плазме крови превращается в активный метаболит — малононитриламид
- Механизм действия:
  - Угнетает синтез пиримидиновых нуклеотидов и нарушает синтез ДНК
  - Подавляет пролиферацию активированных клеток (Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов)
  - Ингибитирует Т-зависимый синтез IgG и IgA антител В-л
  - Таблетки по 20 мг. Суточная доза — 20 мг

# Болезнь Стилла взрослых. Лечение. Генно-инженерные биологические препараты

- Ингибиторы ИЛ-1  
(канакинумаб — иларис,  
анакинра — кинерет)
- Ингибиторы ИЛ-6  
(тоцилизумаб — актемра)
- Ингибиторы ФНО- $\alpha$



# Биология цитокинов

## Цитокины — межклеточные молекулы-посредники

- Оказывают эффект путем присоединения к рецепторам на клетках, создания внутриклеточного сигнала и генной транскрипции
- Продуцируются в малых количествах
- Преимущественно действуют в местном клеточном окружении

# Алгоритм лечения болезни Стилла взрослых

Dovepress

open access to scientific and medical research

Therapeutics and  
Clinical Risk Management

Dove Medical Press | This Article | Subscribe | Submit a Manuscript | Search | Follow

## Treatment of adult-onset Still's disease: a review

Yvan Jamilloux, Mathieu Gerfaud-Valentin, Thomas Henry, and Pascal Sèvre Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 33–43.

# Болезнь Стилла взрослых. Лечение. Кортикостероиды. Препараты первой линии

- В случае циклического варианта течения болезни без значимого артрита должны быть назначены сразу после установления диагноза в дозе 0,5-1,0 мг/кг в сутки
- При высокой степени активности заболевания возможно проведение пульс-терапии кортикостероидами
- Ответ на кортикостероиды должен быть получен в течение часов или дней
- Снижение дозы начинают через 4-6 недель после нормализации лабораторных показателей, возможно в сочетании с НПВП или ВВИГ

# Болезнь Стилла взрослых. Лечение. Метотрексат

**МТ добавляют к лечению в дозе 7,5-20 мг/неделю при:**

- возникновении зависимости от КС
- наличии спленомегалии
- низком уровне гликозилированного ферритина
- высокой СОЭ
- начале БСВ в молодом возрасте

**Цель — достижение ремиссии (70%) или снижение дозы КС**

Перед назначением МТ необходимо оценить клинический анализ крови, ферменты печени, функцию почек.  
Контрольное обследование проводится каждые 1-2 месяца

# **Болезнь Стилла взрослых. Лечение**

Если метотрексат недостаточно эффективен, можно использовать другие базисные противовоспалительные препараты:

- лефлуномид
- циклофосфамид
- азатиоприн
- циклоспорин А
- миофенолата мофетил
- гидроксихинолин

# **Болезнь Стилла взрослых. Лечение**

При отсутствии или недостаточном эффекте  
комбинированной терапии кортикостероидами  
и метотрексатом (рефрактерная БСВ) назначают  
лечение генно-инженерными биологическими  
препаратами (вторая линия)

# Болезнь Стилла взрослых. Лечение. ГИБП

Вариант течения	Препарат выбора	Альтернатива при неэффективности
Циклический вариант течения с выраженным системными проявлениями и незначительным суставным синдромом	Ингибитор ИЛ-1 (канакинумаб по 150 мг п/к 1 раз в 8 недель, анакинра по 100 мг п/к 1 раз в сутки)	Ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб)
Хронический артритический	Ингибитор ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт или др.)	Ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб)

# Болезнь Стилла взрослых. Лечение

Вариант течения	Препарат выбора	Альтернатива при неэффективности
Обострение БСВ на фоне беременности	Корткостероиды с возможным сочетанием с ВВИГ и ингибитором ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра)	
Возникновение других проявлений заболевания (гематофагоцитарный синдром, миокардит, синдром диссеминированного свертывания крови, диффузное альвеолярное кровотечение)	Применяют все возможные методы лечения: пульс-терапия кортикостероидами, ВВИГ, ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра), циклофосфамид, циклоспорин А, плазмообмен	

# Болезнь Стилла взрослых. Прогноз

- Прогноз при синдроме Стилла у взрослых зависит от варианта течения заболевания
- Лучший прогноз имеют пациенты сmonoциклической или полициклической системной болезнью без проявлений артрита или с олигоартикулярным поражением
- Плохие исходы наблюдаются у пациентов с
  - полиартикулярным поражением вначале болезни, артритом проксимальных (тазобедренные, плечевые) суставов
  - наличием эпизода болезни в детстве
  - потребностью в приеме кортикоидов в течение двух и более лет

# **Спасибо за внимание!**

---