

УДК 616.36-018.73

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ КОРРЕКЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ НА ОСНОВЕ
АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

Жадан С.А.,

*канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Белозор К.Д.,

*студентка 4 курса лечебного факультета,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Белый М.Ю.,

*студент 4 курса лечебного факультета
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Аннотация. В настоящем исследовании рассмотрены звенья патогенеза болезни Стилла взрослых и представлены стратегии коррекции клинических проявлений на основе анализа клинического случая. Используются методы клинического наблюдения, анализа результатов лабораторных и инструментальных исследований. Результаты работы могут быть применены в клинической практике для оптимизации диагностики и терапии данного заболевания с целью предотвращения прогрессирования заболевания на ранней стадии и предупреждения осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: метилпреднизолон, левилимаб, болезнь Стилла взрослых, тоцилизумаб, фактор некроза опухоли альфа.

**PATHOGENETIC STRATEGIES FOR THE CORRECTION OF CLINICAL
MANIFESTATIONS OF ADULT-ONSET STILL'S DISEASE BASED
ON THE ANALYSIS OF A CLINICAL CASE**

Zhadan S.A.,

*PhD, Associate Professor of the Department of
radiology and radiation therapy of the Educational Institutio
Belarusian State Medical University*

Belozor K.D.,

*4th year student of the Faculty of General Medicine
Belarusian State Medical University*

Bely M.Y.,

*4th year student of the Faculty of General Medicine
Belarusian State Medical University*

Abstract. In the present study, the links in the pathogenesis of adult-onset Still's disease were examined, and strategies for correcting clinical manifestations based on the analysis of a clinical case were presented. Methods of clinical observation, as well as analysis of laboratory and instrumental research results, were used. The results of the work can be applied in clinical practice to optimize the diagnosis and therapy of this disease with the aim of preventing disease progression at an early stage and avoiding complications that lead to patient disability

Keywords: methylprednisolone, levilimab, adult-onset Still's disease, tocilizumab, Tumor Necrosis Factor alpha.

Введение. Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – системное аутоиммунное воспалительное заболевание, встречающееся с частотой 0,15–1,5 случая на 100 000 чел. населения, для которого характерны поражение суставов, приступы лихорадки, сопровождающиеся сыпью, болью в горле и лимфаденопатией, сочетающиеся с отсутствием в крови ревматоидного фактора. Диагноз выставляется в случае манифестации заболевания после достижения человеком 15-летнего возраста.

На сегодняшний день нет достоверных данных, касающихся этиологии и патогенеза болезни, а также отсутствуют единые диагностические критерии и специфические маркеры данного заболевания. Клинические рекомендации остаются эмпирическими и нестандартизированными, лечение подбирается индивидуально для каждого пациента. Часто для диагностики и назначения подходящей терапии требуются годы, что приводит к ухудшению прогноза, развитию осложнений (плеврит, перикардит, тромбоцитопеническая пурпура, синдром активации макрофагов, фульминантный гепатит, разрушение суставов) и инвалидизации пациентов.

Методика. В работе использовалась современная отечественная и зарубежная литература. Проведен анализ медицинской карты стационарного пациента, наблюдающегося в УЗ «6-я городская клиническая больница». В ходе расспроса и осмотра пациента были изучены жалобы, анамнез заболевания и жизни, проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Основная часть. Патологический процесс при БСВ представляет собой иммунное воспаление, имеющее ряд особенностей. Его пусковым механизмом является активация Toll-подобных рецепторов (TLR) нейтрофилов, дендритных клеток (ДК), естественных клеток-киллеров (НК), макрофагов, тучных клеток и других клеток врожденного иммунитета, воспринимающих повреждающие и патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMP, PAMP) с последующей активацией В- и Т-клеток. Известно 13 типов TLR, лигандами которых могут быть как чужеродные для человека молекулы, входящие в состав микроорганизмов, вирусов, грибов, так и молекулы, являющиеся частью собственного организма (фибриноген, белки теплового шока, гликозаминогликаны), что значительно затрудняет выявление этиологического фактора заболевания [5].

При взаимодействии лигандов с TLR запускаются процессы активации иммунных клеток, в первую очередь – нейтрофилов, стимулируется высвобождение литических ферментов и антимикробных белков. Более чем у 80% пациентов развивается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз. Нейтрофилы, выделяя гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), играют ведущую роль в активации макрофагов и закреплении в них избыточной продукции провоспалительных цитокинов через активацию NLRP3 (или криопирин – цитозольный белок, вовлеченный в активацию каспаз 1 и 5, которые индуцируют образование IL-1 β и IL-18) [2]. Кроме того, повышение активности макрофагов отражается в возрастании уровня MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, способствует хронизации воспаления), колониестимулирующего фактора моноцитов (КСФ-М) и увеличении количества рецепторов CD163, ассоциированных с гиперферритинемией [1]. CD163 является гаптоглобин-гемоглобиновым рецептором, продуцируется на поверхности макрофагов под влиянием как провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α), так и противовоспалительных цитокинов (IL-10) и глюкокортикоидов. При активации CD163 в макрофагах начинает активно синтезироваться ферритин для связывания и переработки поступающего в клетки железа. Известно, что благодаря снижению содержания свободного железа в организме значительно тормозится рост микроорганизмов, снижается продукция свободных радикалов, что способствует подавлению воспалительной реакции. Значительное повышение уровня ферритина сыворотки крови является признаком тяжелого течения воспалительных процессов [1].

В ряде исследований приводятся данные о повышении уровня sCD25 – растворимого рецептора IL-2, и IL-4, что указывает на активацию и пролиферацию CD4⁺ Th-1-клеток. Количество IL-4-продуцирующих Т-клеток повышается в коже, сыворотке и в синовиальных

оболочках суставов пациентов, что способствует развитию в них воспалительного клеточного иммунного ответа с участием макрофагов.

Конечным результатом иммунологического дисбаланса является интенсивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α и IFN- γ), что может спровоцировать цитокиновый шторм [2].

Вышеописанные данные свидетельствуют о том, что адаптивный иммунитет играет роль как в развитии и прогрессировании болезни, так и в определении специфических характеристик её проявлений.

В зависимости от преобладания определенного цитокина, можно выделить четыре типа БСВ.

1. Выявляется в основном у молодых пациентов, клинически проявляется лихорадкой, кожной сыпью и артритом; сопровождается значительным повышением ферритина, что обусловлено преимущественной реакцией на IL-1 β ;

2. К нему относятся пациенты с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) и печеночных ферментов с гепатомегалией, повышенным уровнем IL-6;

3. Характеризуется генерализацией воспаления и рецидивами опасных для жизни осложнений с поражением печени и легких, с сильным повышением интерферона IFN- γ ;

4. Связан с меньшим уровнем лихорадки и СРБ, но с преобладанием артрита и, таким образом, с преобладающей ролью фактора некроза опухоли ФНО- α .

Диагностика БСВ основана на исключении возможных заболеваний со схожей картиной: другие ревматические заболевания, системные васкулиты, инфекционный мононуклеоз, лимфомы. Чаще всего для постановки диагноза используются критерии Ямагучи.

Картина крови при БСВ отражает воспалительную природу заболевания: нейтрофильный лейкоцитоз (до $50 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ до 40 мм/ч, повышение содержания белков острой фазы в крови (СРБ, фибриноген, серомукоид и др.), повышается содержание провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6, интерферон-гамма, ФНО- α . В большинстве случаев отмечается сильное повышение уровня ферритина.

Лечение, согласно клиническим протоколам и рекомендациям, включает в себя применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон), цитостатиков (метотрексат, циклоспорин). При тяжелых формах БСВ и недостаточной эффективности ГКС используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Препаратом выбора является анакинра (рекомбинантный антагонист человеческого рецептора ИЛ-1). При достижении ремиссии доза ГИБП должна быть уменьшена [2].

Пациент С., 37 лет, болеет с 2010 года, когда впервые появились симптомы заболевания – сыпь на ногах, слабые боли в суставах. В 2013 году усилились боли в суставах, в синовиальной жидкости были обнаружены хламидии, в связи с чем был установлен диагноз «Реактивный артрит» и назначена антибактериальная терапия. В ноябре 2013 года установлен диагноз «Болезнь Стилла взрослых».

С 2013 по 2017 год (в течение 3,5 лет) пациент получал антибактериальную терапию, направленную на нейтрализацию предполагаемого микробного этиологического фактора заболевания, а вместе с ним и лигандов Toll-рецепторов, входящих в состав микроорганизмов (компоненты клеточных стенок, обозначаемые как DAMP и PAMP), провоцирующих активацию клеток врожденного иммунитета. [5]. В связи с отсутствием улучшения в состоянии пациента антибактериальная терапия была отменена. В результате – непереносимость макролидов (атопия). Анафилактический шок на введение кларитромицина.

С 2015 года принимает метилпреднизолон – глюкокортикоид. Начальная доза составляла 16 мг, в настоящее время принимает 4 мг метилпреднизолона. Применение ГКС направлено на уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), угнетение активности фосфолипазы А2, благодаря которой снижается образование арахидоновой кислоты и её производных (простагландины). ГКС уменьшают количество ЦОГ-

2 путём торможения транскрипции гена, кодирующего данный фермент, что также приводит к уменьшению синтеза простагландинов и облегчению симптомов заболевания.

В 2016 году получил Мабтеру, затем Хумиру. Мабтера – торговое наименование (ТН) препарата ритуксимаб, который является химерным антителом к рецептору CD20. Хумира – ТН препарата адалимумаб, моноклонального антитела к ФНО- α . Ни один из препаратов не оказал терапевтического эффекта.

В 2017 году был назначен лефлуномид. В начале применения отмечалось улучшение состояния: температура нормализовалась, прошла боль в стопах, уменьшилась сыпь. Спустя 8 месяцев препарат был отменен в связи с угасанием эффекта. Лефлуномид – ингибитор фермента дигидрооротатдегидрогеназы, участвующего в синтезе пиримидиновых оснований, которые используются активированными Т-лимфоцитами в процессе пролиферации. Уменьшение количества пиримидиновых оснований снижает число аутореактивных Т-лимфоцитов. Препарат также блокирует опосредованную ФНО- α активацию ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), которая стимулирует экспрессию генов, кодирующих молекулы воспалительного ответа, в том числе IL-6.

Позднее назначен метотрексат, но без значительного эффекта. Метотрексат – цитостатик, иммуносупрессант, применяется для лечения злокачественных новообразований, лейкозов, ревматоидного артрита (РА). При БСВ применение метотрексата позволяет снизить дозу ГКС благодаря их синергичному действию, что позволяет уменьшить или избежать побочных эффектов от применения ГКС.

Пациент получал актемру в течение 11 месяцев (отмечался хороший результат, отменена в связи с коронавирусной инфекцией). Актемра – ТН препарата тоцилизумаб, рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору IL-6, в т. ч. растворимому [3]. Блокируя присоединение IL-6 к рецептору, препарат нарушает передачу сигнала и предотвращает развитие воспалительных эффектов, опосредуемых IL-6. При применении препарата в крови отмечают: снижение количества нейтрофилов, моноцитов, мигрирующих дендритных клеток, уровня MIF. Уменьшается нейтрофильная инфильтрация синовиальных оболочек пораженных суставов. На введение тоцилизумаба в настоящее время аллергическая реакция – крапивница.

Принимал артегию 1 год без эффекта. Артегия – ТН препарата олокизумаб, рекомбинантного антитела к IL-6. Связываясь непосредственно с IL-6, олокизумаб предотвращает его связывание с рецептором, предотвращая развитие опосредуемых эффектов [4].

Осенью 2023 года был назначен барицитиниб, без эффекта. Барицитиниб является селективным обратимым ингибитором янус-киназы (JAK) 1 и 2, применяется для лечения ревматоидного артрита [3]. Сигнальный путь JAK-STAT – один из ключевых внутриклеточных путей передачи сигнала, включает в себя двухдоменную янус-киназу, а также STAT-белки.

В ноябре 2023 года назначен левилимаб 162 мг подкожно, 1 раз в неделю. Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору IL-6 [3]. Препарат хорошо переносится пациентом. С ноября 2024 г. по 31 января 2025 г. был перерыв в ведении препарата ввиду лечения острой инфекции (гайморита). На фоне отмены левилимаба пациент отмечал ухудшение состояния. После первой инъекции нормализовалась температура тела, отмечалось снижение уровня лейкоцитов и СРБ.

Состояние пациента удовлетворительное. Жалобы на припухлость межфаланговых суставов кистей рук, на боль и дискомфорт практически во всех суставах. Стоит в очереди на протезирование коленного сустава. Визуализируются высыпания на коже туловища и конечностей (особенно на внутренней поверхности предплечий), на лице. Жалоб на боль в горле нет, лимфоузлы пальпаторно не определяются. Температура тела в норме. При УЗИ брюшной полости выявлена гепатомегалия и спленомегалия.

В общем анализе крови (ОАК) от 07.03.2025 – моноцитоз ($1 \cdot 10^9$ /л, 11%), лейкоциты ($9 \cdot 10^9$) и нейтрофилы ($5,7 \cdot 10^9$) в норме, лимфоциты в норме ($2,1 \cdot 10^9$). В биохимическом анализе крови от 07.03.2025 – повышен уровень С-реактивного белка (118 мг/л),

гиперферритинемия (425,2 нг/мл), снижено содержание железа (5,6 мкмоль/л). Повышен уровень ИЛ-6 (22 пг/мл). В ОАК от 31.01.2025 (на момент паузы в приёме левилимаба) – лейкоцитоз ($17 \cdot 10^9/\text{л}$).

В крови обнаружены маркеры аутоиммунного воспаления: антинейтрофильные антитела (ANCA), антитела к собственной ДНК (dsDNA), антитела к ядерным антигенам (ENA7). При этом наблюдается нормальное значение антител к циклическому цитруллиновому пептиду (0,49 МЕ/мл при норме до 20 МЕ/мл).

Заключение. На данный момент пациент применяет НПВС (ибупрофен, диклофенак), метилпреднизолон 4 мг 1 раз в сут. Госпитализируется в ревматологическое отделение каждую неделю с целью проведения ГИБТ – левилимаб 162 мг подкожно. Всего за период с 2023 года было сделано 43 инъекции левилимаба.

Выводы, ожидаемый эффект.

На фоне длительной неэффективной терапии БСВ у пациента развились артроз коленного сустава, требующий протезирования, гепато- и спленомегалия, значительно снизилось качество жизни.

Препараты выбора для терапии БСВ – левилимаб, НПВС (ибупрофен, коксибы), метилпреднизолон. Применение антибиотиков не оказывает терапевтического эффекта и приводит к сенсibilизации пациентов.

Улучшение в состоянии пациента после введения левилимаба, несмотря на его временную отмену на фоне лечения гайморита, позволяет сделать вывод о значительной эффективности комбинирования ГИБП с НПВС и глюкокортикостероидами. Повышение эффективности терапии БСВ позволяет значительно замедлить развитие осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов, связанных в том числе с приёмом больших доз неэффективных препаратов, а также улучшить качество их жизни.

Совершенствование диагностических критериев, расширение перечня применяемых лабораторных исследований и определение дополнительных специфических маркеров позволят увеличить вероятность выявления болезни Стилла взрослых на ранних стадиях, когда применение комбинированной терапии с ГИБП наиболее эффективно ввиду начальной стадии развития различных осложнений.

Список источников

1. Каледа, М. И., Федоров Е. С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. / М. И. Каледа, Е. С. Федоров. // Современная ревматология. – 2022. – № 16(2). – С. 74–80.
2. Adult-Onset Still's Disease (AOSD): Advances in Understanding Pathophysiology, Genetics and Emerging Treatment Options. / S. Bindoli, C. Baggio, A. Doria, [et al.] // Drugs. – 2024. – № 84(3) – P. 257–274.
3. Efficacy and safety of biologic drugs in Still's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. / B. Kilic, A. Ozturk, S. Karup [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2025. – №64 (1). – P. 22–31.
4. Eugen Feist, Evgeny Nasonov. Interleukin 6 Inhibition in Rheumatoid Arthritis: Highlight on Olokizumab / Feist Eugen, Nasonov Evgeny // touchIMMUNOLOGY. – 2023. – p. 1–11.
5. Roles of Interactions Between Toll-Like Receptors and Their Endogenous Ligands in the Pathogenesis of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult-Onset Still's Disease. / J.Y. Jung, J.W. Kim, C.H. Suh [et al.] // Front Immunol. – 2020. – №11. – P. 2–12.

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**
**«ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АХМАТА АБДУЛХАМИДОВИЧА КАДЫРОВА»**
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Международная научно-практическая конференция

«КИНДАРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

29 сентября 2025 г.



Грозный – 2025