

М.Ю. Белый, К.Д. Белозор
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ
Научный руководитель: ст. преп. Ю.В. Репина
Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.Y. Bely, K.D. Belozor
CLINICAL CASE: ADULT-ONSET STILL'S DISEASE
Tutor: senior lecturer Y.V. Repina
Department of Propaedeutics of Internal Diseases
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Клинический случай болезни Стилла у пациента с поливалентной аллергией продемонстрировал сложности в диагностике и терапии, обусловленные необходимостью учета аллергических реакций. Индивидуальный подбор фармакотерапии позволил минимизировать риск аллергических осложнений, а применение глюкокортикостероидов и иммуномодуляторов способствовало значительному улучшению клинического состояния пациента без развития побочных эффектов.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, левилимаб.

Resume. The clinical case of Still's disease in a patient with polyvalent allergies demonstrated challenges in diagnosis and therapy due to the necessity of considering allergic reactions. Individualized pharmacotherapy minimized the risk of allergic complications, while the use of glucocorticoids and immunomodulators contributed to a significant improvement in the patient's clinical condition without the development of adverse effects.

Keywords: adult-onset Still's disease, levilimab.

Актуальность. Болезнь Стилла у взрослых (БСВ) представляет собой крайне редкое аутоиммунное заболевание, частота которого составляет от 0,15 до 1,5 случая на 100 000 населения. Эта патология была выделена в качестве отдельной нозологической единицы лишь в 1971 году. Болезнь Стилла, также известная как системный идиопатический артрит, является аутоиммунным системным заболеванием неясной этиологии, которое характеризуется поражением суставов, периодическими эпизодами лихорадки, сопровождающимися пятнисто-папулезной сыпью, болями в горле и лимфаденопатией. Заболевание чаще всего наблюдается в детском возрасте.

Одной из ключевых особенностей БСВ, по сравнению с классическим ревматоидным артритом, является отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора, что делает его серонегативным полиартритом. Диагноз БСВ устанавливается в случае манифестации заболевания у пациентов старше 15 лет. Симптомокомплекс в данном случае аналогичен ювенильной форме болезни, однако с менее выраженной деструкцией суставных хрящей.

Существует три основных варианта течения болезни: единоразовая манифестация, течение с чередующимися ремиссиями и обострениями, а также персистирующее воспаление, сопровождающееся полиартритом. Классификация заболевания включает две формы: системную и суставную [3].

Для диагностики БСВ применяются классификационные критерии Yamaguchi, которые делятся на большие и малые. К большим критериям относятся: лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$, продолжающаяся более одной недели; артралгии длительностью более двух недель; типичная сыпь; лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$). Малые критерии включают: боли в горле; лимфаденопатия и/или спленомегалия; нарушения функции печени; отрицательный ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела. Диагноз БСВ может быть установлен при наличии пяти и более критериев, из которых как минимум два должны быть большими [1]. Критерии исключения включают инфекционный мононуклеоз, злокачественные новообразования и серопозитивный ревматоидный артрит. Модифицированные критерии также включают оценку уровня ферритина.

Лечение БСВ включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков, включая метотрексат и циклоспорин. В случаях недостаточной эффективности «базисной» терапии применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): рекомбинантный антагонист человеческого рецептора интерлейкина-1 - анакинра, ингибиторы интерлейкина-6 - тоцилизумаб или левилимаб, при выраженном суставном синдроме возможно применение инфликсимаба, адалимумаба и других ингибиторов фактора некроза опухоли- α , а также ингибиторов янус-киназы, таких как барицитиниб [2, 4]. Представление и анализ клинического случая БСВ способствуют повышению осведомленности медицинских специалистов о данной патологии, методах её диагностики и лечения, что в свою очередь может улучшить прогноз и качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием.

Цель: рассмотреть клинический случай БСВ, на его основе изучить особенности клинической картины заболевания, эффективность лечения и трудности в дифференциальной диагностике.

Материалы и методы. В работе использовались современные данные отечественной и зарубежной литературы. 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, клиническая картина заболевания, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты и их обсуждение. Пациент С., рожденный в 1987 году, находится под наблюдением в УЗ «6 ГКБ» с осени 2023 года. Он предъявляет жалобы на припухлость межфаланговых суставов кистей, преимущественно слева, а также на болевые ощущения и дискомфорт, охватывающие практически все суставы. Кроме того, пациент отмечает высыпания на коже туловища и конечностей, особенно на внутренней поверхности предплечий и на лице.

Анамнез заболевания. Пациент считает себя больным с 2010 года, когда у него появились высыпания на ногах и дискомфорт в коленных суставах, преимущественно в вечернее время. В 2012 году он начал испытывать боль в лучезапястных и голеностопных суставах. В 2013 году наблюдались периодические обострения заболевания, проявлявшиеся приступами лихорадки, усилением болей в суставах и болями в горле. В этот же период появилась сыпь на ногах в области голеностопного сустава, что вынудило пациента обратиться к дерматологу.

В результате пункции коленного сустава, проведенной в связи с жалобами на артралгию, был установлен диагноз реактивного артрита, при этом в синовиальной жидкости были обнаружены хламидии. Пациент проходил лечение в инфекционной больнице, где был поставлен диагноз сепсис, который не был подтвержден. Также пациент был обследован в онкологическом диспансере для исключения лимфопролиферативного заболевания из-за увеличения лимфоузлов.

В 2013 году пациенту был установлен диагноз болезни Стилла взрослых (БСВ) после исключения реактивного артрита и лимфопролиферативного синдрома. С 2015 года начата терапия метилпреднизолоном с постепенным титрованием дозы от 16 до 4 мг в сутки. В 2016 году пациенту были назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) на основе моноклональных антител – ритуксимаб («Мабтера»), а впоследствии адалимумаб («Хумира»), однако терапевтический эффект отсутствовал.

В 2017 году пациенту был назначен лефлуномид в дозировке 20 мг в сутки, который обеспечил временное улучшение клинической картины, выражающееся в нормализации температуры тела, регрессии кожных высыпаний и исчезновении болевого синдрома в области стоп. В связи с постепенным снижением эффективности лефлуномида препарат был отменен, и терапия была скорректирована с переходом на метотрексат в дозе 15 мг еженедельно. Несмотря на нормализацию температуры, уровень С-реактивного белка (СРБ) оставался высоким и достигал 180 мг/л.

В комплекс лечения был включен тоцилизумаб («Актемра»), который продемонстрировал выраженный положительный эффект в течение 11 месяцев. Однако при последующем применении препарата иной марки у пациента развилась аллергическая реакция в виде крапивницы. В период с 2022 по 2023 год пациент получал терапию олокизумабом («Артлегия»), но клинического улучшения не наблюдалось. В октябре 2022 года метотрексат был отменен в связи с развитием гепатотоксичности, подтвержденной повышением уровня печеночных ферментов.

Осенью 2023 года пациенту был назначен ингибитор янус-киназ барицитиниб, который не оказал значимого терапевтического действия.

Следует отметить, что у пациента выявлена поливалентная аллергия на макролиды, тоцилизумаб и диклофенак, а также анафилактический шок, развившийся после введения реополиглюкина и кларитромицина. Эта серьезная осложняющая особенность значительно ограничивает возможности выбора лекарственной терапии и требует повышенного внимания при подборе и мониторинге медикаментозного лечения. В декабре 2023 года начато лечение левилимабом («Илсира»), которое сопровождалось положительной динамикой – нормализацией температуры тела, уменьшением выраженности кожных высыпаний и снижением интенсивности болевого синдрома в суставах.

В период с ноября 2024 года по 31 января 2025 года вследствие перерыва в терапии, обусловленного лечением острого гайморита, наблюдалось возобновление лихорадки (температура тела 38–38,5 °С), усиление кожных высыпаний и болевого синдрома, а также развитие лейкоцитоза, достигавшего $19 \times 10^9/\text{л}$. С 31 января 2025 года введение левилимаба было возобновлено, при этом уже на следующий день температура тела нормализовалась. На текущий момент пациент получил 44 инъекции левилимаба в дозе 162 мг подкожно раз в неделю. Клинический эффект

оценивается как умеренный: температура тела остается в пределах нормы, однако сохраняется болевой синдром с интенсивностью 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), присутствуют кожные высыпания и умеренный лейкоцитоз ($11-15 \times 10^9/\text{л}$).

Объективные данные: На момент последней госпитализации общее состояние пациента оценивалось как удовлетворительное. Сознание было ясным, пациент сохранял способность к продуктивному контакту. Психозомоциональный статус характеризовался спокойным настроением, суицидальные намерения отсутствовали. Телосложение правильное, отмечается избыточная масса тела (индекс массы тела – 30 кг/м^2). Двигательная активность сохранена.

Кожные покровы бледно-розовой окраски, при этом выявлялась розовая пятнисто-папулёзная сыпь на внутренней поверхности предплечий, лице и ногах, а также расчесы на носу. (рис.1) Окраска видимых слизистых оболочек и конъюнктивы соответствовала норме. При аускультации выслушивалось нормальное везикулярное дыхание, ритмичное, без хрипов; частота дыхательных движений составляла 16 в минуту, сатурация кислорода (SpO_2) – 98%.

Пульс на лучевых артериях был симметричным, ритмичным, с удовлетворительным наполнением и напряжением, частота – 78 ударов в минуту. Артериальное давление составляло 120/70 мм рт. ст. Видимая пульсация сонных артерий отсутствовала. При аускультации сердца тоны были приглушены, ритмичны, патологические ритмы и шумы не выявлены. Язык влажный, зев без гиперемии.

Живот увеличен за счёт подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется у края рёберной дуги. Коленные и межфаланговые суставы характеризуются признаками воспаления.

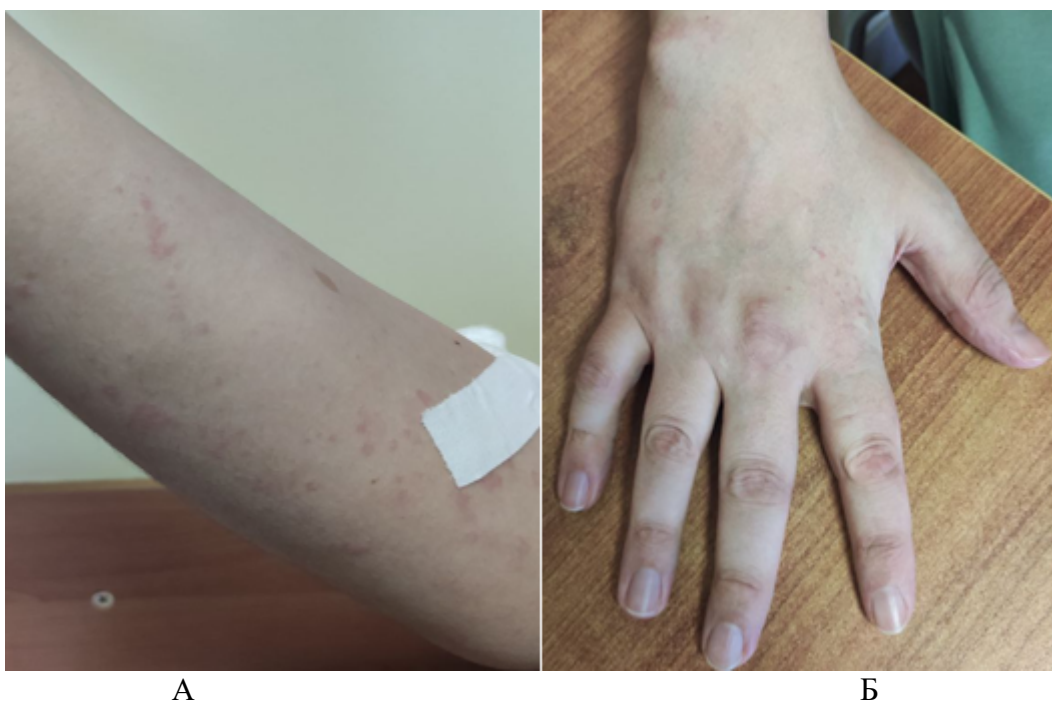
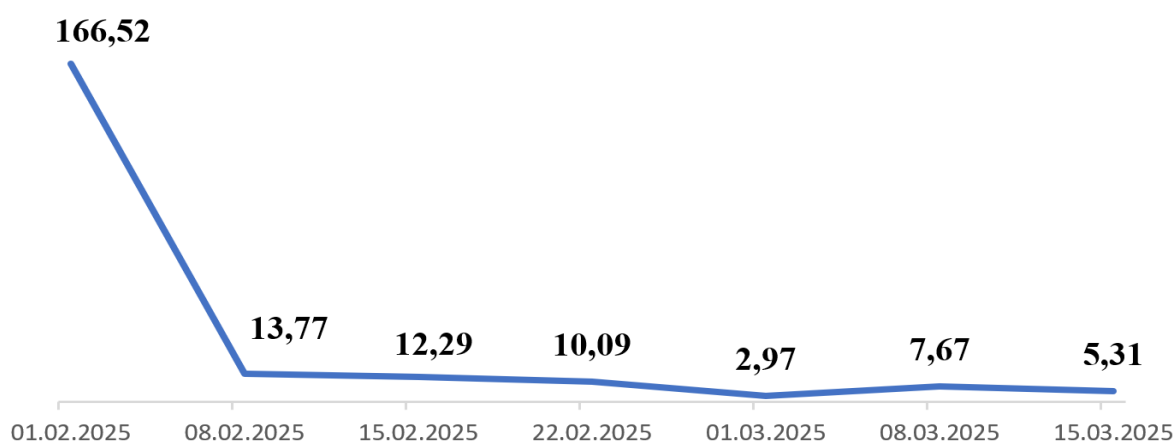


Рис. 1 – Розовая макулёзно-папулёзная сыпь А - на внутренней поверхности предплечья, Б - на тыльной стороне кисти

Данные лабораторных и инструментальных исследований. В общем анализе крови от 07.03.2025 зарегистрирован моноцитоз ($1 \times 10^9/\text{л}$, 11%), при этом уровень лейкоцитов находится в пределах нормы. В общем анализе крови от 31.01.2025, в период паузы в приеме левилимаба, зафиксирован лейкоцитоз ($17 \times 10^9/\text{л}$).

Общий анализ мочи отклонений не выявил. Биохимический анализ крови показал повышение уровня С-реактивного белка (166,52 мг/л), гипопроотеинемию (64,7 г/л) и альбумина (34,4 г/л), а также гиперферритинемию (425,2 нг/л) и снижение уровня железа (5,6 мкмоль/л). Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) также был повышен (22 пг/мл).



Граф. 1 – Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) во время введения левилимаба (с 01.02.2025 г. по 15.03.2025 г.)

На УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы, спленомегалия, диффузные изменения селезёнки.

Выводы:

1. Точный и своевременный диагноз позволяет выбрать адекватную тактику лечения, что существенно влияет на прогноз заболевания. Ранняя диагностика способствует более эффективному контролю воспалительного процесса и предотвращению осложнений.

2. Применение гибридных иммуномодуляторов и биологических препаратов (ГИБП) способствует улучшению общего состояния пациента, снижению симптоматики и нормализации лабораторных показателей крови, что свидетельствует о большей эффективности данной терапии по сравнению с традиционными методами

Литература

1. Маркеры активности болезни Стилла взрослых. / В. Ю. Мячикова, О. Ю. Ткаченко, С. В. Лапин и др. // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 60. – С. 341–346.
2. Di Cola I, Ruscitti P. The latest advances in the use of biological DMARDs to treat Still's disease. / I Di Cola, P Ruscitti // Expert Opin Biol Ther. – 2024. – № 2. – P. 63-75.
3. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. / B. Fautrel, S. Mitrovic, A. De Matteis

et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2024. – № 12. – P. 1614-1627.

4. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. / L. S. Simon, P. S. Taylor, E. H. Choy et al. // *Semin Arthritis Rheum.* – 2021. – № 1. – P. 278-284.

5. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. / Е. Л. Насонов, А. М. Лила // *Клин фармакол тер* – 2019. – № 28. – С. 7-17.