

**К.Д. Белозор, М.Ю. Белый**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ  
ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ НА ОСНОВЕ  
КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

**Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. С.А. Жадан**

*Кафедра патологической физиологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**K.D. Belozor, M.Y. Bely**

**PATHOGENETIC APPROACHES TO CORRECTION OF CLINICAL  
MANIFESTATIONS OF ADULT STILL'S DISEASE BASED ON A CLINICAL  
CASE**

**Tutor: PhD, associate professor S.A. Zhadan**

*Department of Pathological Physiology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Исследование посвящено определению наиболее подходящей стратегии терапии болезни Стилла взрослых (БСВ). Рассматриваются основные звенья патогенеза БСВ, а также сравнительная эффективность различных видов терапии на основе клинического случая.

**Ключевые слова:** левилимаб, болезнь Стилла взрослых, гиперферритинемия.

**Resume.** The study is dedicated to determining the most appropriate treatment strategy for adult-onset Still's disease (AOSD). The main links of the AOSD pathogenesis are considered, as well as the comparative effectiveness of various types of therapy based on a clinical case.

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

**Актуальность.** Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – системное воспалительное аутоиммунное заболевание, встречающееся с частотой 0,15 – 1,5 случая на 100000 чел. населения, характеризуется поражением суставов, периодическими приступами лихорадки, сопровождающейся сыпью, болью в горле и лимфаденопатией, при отсутствии в крови ревматоидного фактора. Диагноз выставляется в случае проявления заболевания после достижения человеком 15-ти летнего возраста.

На сегодняшний день не существует достоверных данных об этиологии и патогенезе, единых диагностических критериев и специфических маркеров заболевания. Клинические рекомендации остаются эмпирическими и не стандартизированными, 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.

**Цель:** на основе анализа литературных данных и клинического случая определить возможную эффективную стратегию патогенетической терапии БСВ.

**Задачи:**

1. Изучить возможные теории патогенеза, клинические рекомендации по диагностике и лечению БСВ.

2. Рассмотреть особенности течения заболевания и эффективность различных

лекарственных препаратов на основе клинического случая.

3. Выявить наиболее подходящую терапию БСВ, основываясь на объективных данных и результатах лабораторно-инструментальных исследований конкретного пациента.

**Материалы и методы.** 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, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Патологический процесс при БСВ представляет собой иммунное воспаление, имеющее ряд особенностей. Его пусковым механизмом является активация Toll-подобных рецепторов (TLR) дендритных клеток (ДК), нейтрофилов, естественных клеток-киллеров (NK), 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 собственного организма (фибриноген, белки теплового шока, гликозаминогликаны), в связи с чем определить конкретный этиологический фактор является затруднительным [1].

При взаимодействии лигандов с TLR запускаются процессы активации иммунных клеток, в первую очередь – нейтрофилов, происходит высвобождение литических ферментов и антимикробных белков. Более чем у 80 % пациентов развивается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз. Нейтрофилы, выделяя гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), играют ключевую роль в активации макрофагов и закреплении в них избыточной продукции провоспалительных цитокинов через активацию NLRP3 (или криопирин – цитозольный белок, вовлечён в активацию каспаз 1 и 5, которые индуцируют образование IL-1 $\beta$  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. CD163 является гаптоглобин-гемоглобиновым рецептором, продуцируется на поверхности макрофагов под влиянием как провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), 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 снижение количества свободного железа способствует замедлению роста микроорганизмов, снижению продукции свободных радикалов, тем самым снижая активность воспаления. Значительное повышение ферритина сыворотки является признаком тяжелого течения воспалительных процессов [3].

В ряде исследований приводятся данные о повышении уровня sCD25 –

растворимого рецептора IL-2, и IL-4, что указывает на активацию и пролиферацию CD4<sup>+</sup> 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 массивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ), что может спровоцировать цитокиновый шторм.

В зависимости от преобладания определенного цитокина, можно выделить четыре типа БСВ [2].

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 $\beta$ ;

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- $\gamma$ ;

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

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- $\alpha$ . В большинстве случаев отмечается сильное повышение уровня ферритина.

Лечение, согласно клиническим протоколам и рекомендациям, включает в себя применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон), цитостатиков (метотрексат, циклоспорин). При тяжелых формах БСВ и недостаточной эффективности ГКС используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [4, 5].

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 пациент получал антибактериальную терапию – направлена на нейтрализацию предполагаемого микробного этиологического фактора заболевания, а вместе с ним и лигандов Toll-рецепторов. В связи с отсутствием

улучшения в состоянии пациента антибактериальная терапия была отменена. В результате – непереносимость макролидов (атопии). Анафилактический шок на введение кларитромицина.

С 2015 года принимает метилпреднизолон – глюкокортикоид. Применение ГКС направлено на уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α).

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, но позднее препарат отменён в связи с угасанием эффекта. Лефлуномид – ингибитор фермента дигидроорататдегидрогеназы.

Позднее назначен метотрексат, без значительного эффекта. Метотрексат – цитостатик, иммуносупрессант, ингибитор фермента дигидрофолатредуктазы.

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. На введение тоцилизумаба – крапивница.

Принимал артлегию 1 год - без эффекта. Артлегия – ТН препарата олокизумаб, рекомбинантного антитела к IL-6.

Осенью 2023 был назначен барицитиниб, без эффекта. Барицитиниб – селективным обратимым ингибитором янус-киназы (JAK) 1 и 2.

В ноябре 2023 года назначен левилимаб 162 мг подкожно, 1 раз в неделю. Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору IL-6. Хорошо переносится пациентом. С ноября 2024 г. по 31 января 2025 г. был перерыв в ведении препарата. На фоне отмены левилимаба пациент отмечал ухудшение состояния. После первой инъекции нормализовалась температура тела, отмечалось снижение уровня лейкоцитов и СРБ, что свидетельствует об эффективности применения данной терапии.

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.

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

В общем анализе крови (ОАК) от 07.03.2025 – моноцитоз ( $1 \cdot 10^9/\text{л}$ , 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 ( $17 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

### **Выводы:**

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

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

3. Ранее применение ГИБП в комбинации с противовоспалительными препаратами позволяет избежать развития осложнений заболевания и инвалидизации пациентов, предотвратить осложнения, обусловленные приёмом больших доз неэффективных лекарственных средств.

### **Литература**

1. 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.

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. 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.

4. 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.

5. Eugen Feist, Evgeny Nasonov. Interleukin 6 Inhibition in Rheumatoid Arthritis: Highlight on Olokizumab / Feist Eugen, Nasonov Evgeny // touchIMMUNOLOGY. – 2023. – p. 1-11.