



ЛЕКЦИИ

Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения

С.В. Моисеев^{1,2}, П.И. Новиков¹, В.В. Рамеев²

¹Клиника ревматологии, Университетская клиническая больница №3, ²Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Болезнь Стилла взрослых и системный ювенильный идиопатический артрит нередко рассматривают как две формы одного заболевания, в развитии которого важную роль играет аутовоспаление. Клинические проявления болезни Стилла взрослых неспецифичны, поэтому диагноз устанавливают методом исключения. Основа лечения болезни Стилла взрослых — глюкокортикостероиды в сочетании с метотрексатом, оказывающим стероидосберегающее действие. При неэффективности стандартной терапии могут быть использованы канакинумаб, блокирующий эффекты ИЛ-1 β , и антагонист ИЛ-6 тоцилизумаб, а при суставной форме болезни — ингибиторы фактора некроза опухоли- α .

Ключевые слова. *Болезнь Стилла взрослых, аутовоспаление, ингибиторы интерлейкина-1 β , тоцилизумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 15-20.

В 1897 г. английский педиатр Джордж Фредерик Стилл описал 12 детей с особой формой заболевания суставов, сопровождавшегося лихорадкой, периферической лимфаденопатией и увеличением селезенки [1]. За год до выхода этой публикации сходные случаи были описаны у взрослых [2,3], хотя термин “болезнь Стилла взрослых” был предложен только в 1971 г. [4]. Болезнь Стилла, развивающуюся в детском возрасте, считают системным вариантом ювенильного идиопатического (хронического) артрита — неоднородной группы заболеваний неизвестной этиологии, начинающихся в возрасте до 16 лет [5]. По классификации Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR), другие варианты ювенильного идиопатического артрита включают в себя олигоартрит, серопозитивный и серо-

негативный полиартрит, псориатический артрит, артрит с энтезитом и недифференцированный артрит [6]. Доля системного ювенильного идиопатического артрита в структуре хронического артрита неясной этиологии у детей составляет 5-10% [7]. Болезнь Стилла взрослых обычно развивается в молодом возрасте и является редким системным заболеванием, распространенность которого составляет от 1 до 34 случаев на 1 млн населения [8]. Системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых характеризуются не только сходными клиническими проявлениями, но и общими механизмами развития, в частности, важное значение в патогенезе придают аутовоспалению. Соответственно, их часто рассматривают как два варианта одного заболевания. Изучение патогенеза системного ювенильного идиопатического артрита и болезни Стилла взрослых послужило основой для разработки новых подходов к лечению, прежде всего применения антагонистов интерлейкина (ИЛ)-1 и рецепторов ИЛ-6.

Болезнь Стилла как аутовоспалительное заболевание

Концепция аутовоспаления была предложена более 15 лет назад на основе изучения патогенеза некоторых редких наследственных заболеваний, таких как TRAPS-синдром и периодическая болезнь [9]. Аутовоспалительные заболевания, в отличие от аутоиммунных, связаны с генетически детерминированными реакциями иммунитета и воспаления, а не антиген-индуцированными синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов [10]. Соответственно, у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями не определяются высокие титры аутоантител или антиген-специфические Т-клетки. Ключевую роль в развитии аутовоспали-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

тельных заболеваний играют нейтрофилы и макрофаги, а пусковым механизмом нейтрофильного воспаления является образование инфламмосомы (от англ. *inflammation* – воспаление) – макромолекулярного комплекса, в состав которого входят NLRP3 (криопирин) или другие родственные белки, а также вспомогательный белок ASC и прокаспазы-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию ИЛ-1 β и ИЛ-18 – мощных провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, индуцируют выделение других цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α . При моногенных наследственных заболеваниях, таких как криопирин-ассоциированный синдром, причиной неконтролируемой активации инфламмосомы, лежащей в основе аутовоспаления, являются мутации гена, кодирующего синтез NLRP3. Этот белок относится к семейству внутриклеточных NOD-подобных рецепторов, которые распознают молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP; кристаллы мочевой кислоты, митохондриальная ДНК, S100 белки и др.) или патогенами (PAMP; липополисахариды, пептидогликаны, нуклеиновые кислоты бактерий) и инициируют воспалительный ответ. Помимо активации инфламмосомы выделяют и другие механизмы развития аутовоспалительных заболеваний, в том числе активацию NF- κ B, изменение конформации белков, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, нарушение регуляции комплемента и активацию макрофагов [11].

У пациентов с болезнью Стилла не обнаружены мутации генов, наблюдающиеся при наследственных аутовоспалительных заболеваниях (например, NLRP3, NOD2, MEFV или PSTPIP1), поэтому системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых относят к полигенным (комплексным) аутовоспалительным заболеваниям. М. Ombrello и соавт. в крупном всегеномном исследовании ассоциаций (*genome-wide association study* – GWAS) установили, что полиморфизм в двух локусах (HLA II класса и HDAC9) генома тесно ассоциируется с развитием системного ювенильного идиопатического артрита [12]. Более того, системный ювенильный идиопатический артрит характеризовался уникальной генетической архитектурой, отличавшей его от других вариантов ювенильного идиопатического артрита. В некоторых популяциях выявлена ассоциация болезни Стилла взрослых с определенными антигенами системы HLA, в том числе HLA-Bw35, HLA-DR4, HLA-B17, HLA-B18, HLA-B35, HLA-DR2 [13-15], а также полиморфизмом генов, кодирующих ИЛ-18 и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [16,17]. Однако результаты генетических исследований оказались неоднозначными, что может объясняться небольшим количеством обследованных пациентов, отсутствием ассоциаций или их неоднородностью в различных этнических группах.

Роль ИЛ-1 β в патогенезе болезни Стилла была продемонстрирована V. Pascual и соавт. у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

[18]. Авторы показали, что мононуклеарные клетки периферической крови здоровых доноров после инкубации с сывороткой детей с болезнью Стилла начинают выделять ИЛ-1 β в большом количестве и экспрессировать гены врожденного иммунитета. Участие ИЛ-1 β в патогенезе болезни Стилла подтверждается и эффективностью антагонистов медиатора при этом заболевании [19,20]. Более того, применение анакинры (рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом предупреждало развитие персистирующего поражения суставов [21]. В сыворотке, синовиальной оболочке, лимфатических узлах и печени пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом и болезнью Стилла взрослых определялись высокие концентрации ИЛ-18 – другого провоспалительного цитокина, выделяющегося при образовании инфламмосомы [22-24]. Этот цитокин вызывает секрецию интерферона- γ цитотоксическими CD8 $^{+}$ и естественными киллерными (NK) клетками. Кроме того, у пациентов с болезнью Стилла наблюдали выраженную активацию нейтрофилов и макрофагов, характерную для аутовоспалительных заболеваний. В частности, у пациентов с болезнью Стилла взрослых были повышены уровни маркера активации нейтрофилов CD64 и ИЛ8 (CXCL-8), вызывающего мобилизацию и активацию нейтрофилов [22,25], а также макрофагального колониестимулирующего фактора, макрофагального ингибирующего фактора и интерферона- γ [22,26]. У детей с системным ювенильным идиопатическим артритом выявили увеличение концентраций S100 белков, которые выделяются активными нейтрофилами, а уровни S100A8 и S100A9 тесно коррелировали с активностью заболевания [27]. У пациентов с болезнью Стилла отмечено также повышение концентраций ИЛ-6 [22], который может быть причиной некоторых клинических проявлений и образования острофазных белков в печени, и ФНО- α , хотя уровень последнего не коррелировал с активностью болезни [28].

Необходимо отметить, что многие аспекты патогенеза болезни Стилла до конца не изучены и вызывают много вопросов. Хотя описанные выше изменения профиля цитокинов характерны для аутовоспаления, тем не менее, они неспецифичны и могут наблюдаться при любых воспалительных заболеваниях. Как системный ювенильный идиопатический артрит, так и болезнь Стилла взрослых отличаются от “классических” аутовоспалительных заболеваний не только отсутствием мутаций одного гена, но и клиническими проявлениями, в частности большей длительностью обострений и возможностью деструктивных изменений суставов [8]. Последние сближают болезнь Стилла с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка или ревматоидный артрит. Соответственно, аутовоспаление – это важный, но, скорее всего, не единственный механизм развития системного ювенильного идиопатического артрита и болезни Стилла взрослых.

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии Yamaguchi

Большие критерии	Малые критерии	Критерии исключения
Лихорадка (39°C и более) ≥1 недели	Боль в горле	Инфекции
Артралгии или артрит ≥2 недель	Периферическая лимфаденопатия	Злокачественные опухоли (в основном лимфома)
Типичная сыпь	Увеличение печени или селезенки	Другие ревматические заболевания, в частности системные васкулиты
Лейкоцитоз ≥10000 в мм ³ и ≥80% полиморфноядерных лейкоцитов	Повышение активности аминотрансфераз	
	Отсутствие антинуклеарных антител и ревматоидного фактора	

Примечание: необходимо наличие по крайней мере 5 критериев, в том числе по крайней мере 2 больших

Клиническая картина и методы диагностики

Болезнь Стилла взрослых обычно развивается в молодом возрасте (от 18 до 35 лет) и примерно с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, хотя в некоторых исследованиях доля женщин достигала 70% [29,30]. Основные клинические проявления включают в себя высокую лихорадку (60-100% больных), боли в суставах, в основном лучезапястных, коленных и голеностопных (70-100%), и переходящие розовые макулопапулярные высыпания, которые обычно локализуются на проксимальных частях конечностей и туловище и возникают на пике лихорадки, а затем проходят (60-80%) [8]. Повышение температуры тела до 39-40°C обычно предшествует появлению других симптомов, а болезнь Стилла является одной из причин лихорадки неясного генеза (в 3-20% случаев) [31,32]. Первым симптомом болезни Стилла взрослых может быть боль в горле, которую связывают с вирусной инфекцией или асептическим неэкссудативным фарингитом [33]. Реже встречаются миалгии (45%), увеличение лимфатических узлов (50%), спленомегалия (40%), гепатомегалия (30%), плеврит (21%), перикардит (16%), снижение массы тела (27%), боль в животе (18%), переходящие инфильтраты в легких [8]. В анализах крови определяются неспецифические воспалительные изменения, в том числе повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз, несколько реже – анемия и тромбоцитоз, а также повышение активности аминотрансфераз. Для болезни Стилла взрослых характерны очень высокая сывороточная концентрация ферритина (до 1000 мкг/л и выше) [34] и снижение сывороточного уровня гликозилированного ферритина [35]. Сочетание двух признаков характеризуется высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью в диагностике заболевания.

Общепринятые классификационные критерии болезни Стилла взрослых были предложены М. Yamaguchi и соавт. (табл. 1) [36] и позднее В. Fautrel и соавт. (табл. 2) [37]. Следует учитывать, что специфических критериев диагностики заболевания не существует, поэтому диагноз устанавливают методом исключения. В первую очередь необходимо исключать инфекционные заболевания (микоплазменная пневмония, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, инфекционный эндокардит и др.), злокачественные опухоли (прежде всего гемобластозы), аутоиммунные (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты) и аутовоспалительные (периодическая болезнь и др.) заболевания,

саркоидоз. Важное диагностическое значение имеют отсутствие лабораторных признаков аутоиммунных заболеваний (антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, антител к цитруллинированному пептиду, антител к цитоплазме нейтрофилов и др.) и результаты биопсии костного мозга, лимфатических узлов или других органов и тканей, позволяющие исключить злокачественные новообразования крови и лимфатической системы, а также данные позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-дезоксилглюкозой (отсутствие опухоли или васкулита с поражением крупных артерий).

Болезнь Стилла взрослых в целом считают относительно доброкачественным заболеванием с благоприятным прогнозом. Выделяют три варианта течения заболевания [8]. Примерно у 30% пациентов симптомы проходят в течение нескольких месяцев (в большинстве случаев в течение года) и в последующем не рецидивируют. У 30% больных наблюдается рецидивирующее течение, характеризующееся чередованием многочисленных обострений и ремиссий, длительность которых варьируется от нескольких недель до нескольких лет. И, наконец, у 40% пациентов отмечается персистирующее воспаление, которое обычно сопровождается полиартритом. Предлагают также выделять только две формы заболевания – системную и суставную, которые отличаются по иммунологическому профилю и ответу на генно-инженерные биологические препараты [8,38]. Для первой типично наличие ярких клинических симптомов, в том числе высокой лихорадки, артралгий, кожных высыпаний, серозита, повышенных активности печеночных ферментов и уровня ферритина, в то время как второй вариант характеризуется более стертым течением и преобладающим поражением суставов (в том числе с эрозивным артритом). Аутовоспаление, вероятно, играет ключевую роль в развитии системной формы болезни Стилла и имеет меньшее значение в патогенезе суставного варианта.

ТАБЛИЦА 2. Классификационные критерии Fautrel

Большие критерии	Малые критерии
Лихорадка ≥39°C	Макулопапулярная сыпь
Артралгии	Лейкоцитоз ≥10000 в мм ³
Преходящая эритема	
Фарингит	
≥80% полиморфноядерных лейкоцитов	
Гликозилированный ферритин ≤20%	

Примечание: необходимо наличие по крайней мере 4 больших критериев или 3 больших + 2 малых критериев

Лечение

Лечение болезни Стилла взрослых эмпирическое. Нестероидные противовоспалительные препараты мало эффективны у таких пациентов, поэтому их применение оправдано только во время диагностического обследования. Основой лечения остаются глюкокортикостероиды, которые назначают в дозе 0,5-1 мг/кг/сут в зависимости от активности болезни. В более тяжелых случаях возможно внутривенное введение глюкокортикостероидов в сверхвысоких дозах (пульс-терапия). В целом глюкокортикостероиды эффективны примерно у 2/3 пациентов с болезнью Стилла [8]. Например, в ретроспективном исследовании у 45 больных эффективность монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами составила всего 16%, в то время как частота ответа на лечение глюкокортикостероидами достигла 63%, а у пациентов без хронического артрита – 78% [39]. Пациенты обычно быстро отвечают на лечение препаратами этой группы – в течение от нескольких часов до нескольких дней. Назначение глюкокортикостероидов в более высокой дозе (≥ 40 мг) позволяло быстрее достичь ремиссии и ассоциировалось со снижением частоты рецидивов [40]. Снижать дозу начинают через 4-6 недель. Учитывая высокую частоту развития стероидорезистентности ($>40\%$) [8], глюкокортикостероиды целесообразно сочетать с иммуносупрессивными препаратами, оказывающими стероидосберегающее действие [41]. С этой целью чаще всего применяют метотрексат. В. Fautrel и соавт. изучали эффективность метотрексата в невысокой дозе (7,5-17,5 мг/нед) у 26 взрослых пациентов со стероидозависимой болезнью Стилла [42]. На лечение ответили 23 (88%) больных, а полной ремиссии удалось достичь в 18 (69%) случаях. Терапия метотрексатом позволила также значительно снизить дозу глюкокортикостероидов или полностью отменить их. Эффективность препарата была сопоставимой у пациентов с системной и суставной формами болезни Стилла взрослых. Сходные данные приводят и другие авторы [39]. В отдельных случаях у пациентов со стероидозависимой формой болезни Стилла применяли циклоспорин [39,43]. Хотя по эффективности он не уступал метотрексату, тем не менее, последний считают препаратом выбора с учетом лучшей переносимости [8].

В последние годы у пациентов с болезнью Стилла взрослых, не отвечающих на глюкокортикостероиды и метотрексат, при развитии тяжелых осложнений или формировании стероидозависимости применяют различные генно-инженерные биологические препараты, прежде всего антагонисты ИЛ-1 и ИЛ-6, а также ингибиторы ФНО- α . Анакинра – это рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1, который используют для лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома и других аутовоспалительных заболеваний [44]. В двух самых крупных сериях наблюдений анакинру в дозе 100 мг/сут подкожно вводили 25 и 28 взрослым пациентам с рефрактерной болезнью Стилла,

соответственно [45,46]. В первом исследовании у 84% пациентов симптомы были купированы в течение нескольких дней после начала лечения, а полная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 80% больных. Практически во всех случаях ответ сохранялся до конца наблюдения, медиана длительности которого составляла 15 мес. Следует отметить, что у 5 пациентов анакинра была отменена из-за неэффективности (у 1), развития рецидива (у 1) или тяжелых кожных реакций (у 3). Эффективность препарата была высокой и во втором исследовании, в которое были включены пациенты со средней длительностью болезни около 9 лет, не ответившие на глюкокортикостероиды и базисные противовоспалительные препараты. Лечение анакинрой оказалось эффективным у всех пациентов и позволило быстро снизить дозу глюкокортикостероидов. У 16 больных, продолжавших терапию в течение в среднем 23 мес, сохранялась полная или частичная ремиссия. В то же время снижение дозы или отмена препарата в половине случаев приводили к развитию рецидива. Эффективность анакинры установлена также у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом, а в последних рекомендациях Американской коллегии ревматологов (2013 г.) антагонист рецепторов ИЛ-1 наряду с глюкокортикостероидами рассматривается как один из препаратов первой линии у таких пациентов [47].

Основной недостаток анакинры – короткая длительность действия, которая вынуждает вводить этот препарат подкожно ежедневно. В Российской Федерации он не зарегистрирован. Канакинумаб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Иларис) – это человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1 β , которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. В отличие от анакинры, канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения (21-28 дней), что позволяет вводить его подкожно каждые 8 недель. Рекомендуемая стартовая доза у взрослых составляет 150 мг, при необходимости ее можно постепенно увеличить до 300 мг (максимальная зарегистрированная доза при системном ювенильном идиопатическом артрите). Эффективность канакинумаба в лечении системного ювенильного идиопатического артрита установлена в двух рандомизированных клинических исследованиях [48]. В первом двойном слепом исследовании сравнивали результаты однократного подкожного введения канакинумаба (4 мг/кг) или плацебо у 84 детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. По эффективности, которую оценивали на основании нормализации температуры тела и улучшения на 30% и более по крайней мере 3 из 6 основных проявлений ювенильного идиопатического артрита, антагонист ИЛ-1 β достоверно превосходил плацебо. Через 15 дней частота ответа на лечение, сохранявшегося через 29 дней, в основной и контрольной группах составила 84% и 10%, соответственно ($p < 0,001$). Во втором исследовании 177 детей с системным идиопатическим артритом получали канакинумаб открытым методом в течение от

14 до 32 недель (медиана — 4 инъекции). Во время открытой фазы 73% больных ответили на лечение (купирование лихорадки и улучшение на 50% и более по крайней мере 3 из 6 проявлений ювенильного артрита), а у 31% — была достигнута ремиссия заболевания. Почти у половины пациентов была снижена доза глюкокортикостероидов в среднем с 0,34 до 0,05 мг/кг, а у трети — они были полностью отменены. После завершения открытой фазы 100 пациентов, ответивших на лечение и снизивших дозу глюкокортикостероидов, были рандомизированы на две группы и продолжили лечение канакинумабом или плацебо. Во время двойной слепой фазы частота обострений в двух группах составила 26% и 75% (снижение относительного риска на 64%), соответственно. Медиана времени до обострения в контрольной группе равнялась 236 дней, в то время как в группе канакинумаба ее определить не удалось, так как доля детей, перенесших обострение системного артрита, была менее 50%. К концу наблюдения ремиссия заболевания была отмечена у 62% больных группы канакинумаба и 34% пациентов группы плацебо. Частота инфекций была выше в группе канакинумаба, однако в целом переносимость препарата была хорошей. На основании результатов двух исследований было одобрено применение канакинумаба для лечения системного ювенильного идиопатического артрита. У взрослых пациентов с болезнью Стилла рандомизированные клинические исследования канакинумаба не проводились, хотя опыт применения препарата у детей позволяет предположить сопоставимую его эффективность, которая подтверждается отдельными наблюдениями [49,50]. P. Efthimiou и соавт. продемонстрировали эффективность канакинумаба у 4 пациентов с болезнью Стилла взрослых, которые оказались рефрактерными к глюкокортикостероидам, базисным противовоспалительным препаратам и ингибиторам ИЛ-1 β короткого действия (анакинре и рилонацепту) [51]. В настоящее время проводится плацебо-контролируемое исследование CONSIDER (NCT02204293), в котором изучается эффективность канакинумаба у пациентов с болезнью Стилла взрослых. В Европейском Союзе применение канакинумаба одобрено для лечения болезни Стилла взрослых.

Интересные данные были недавно получены при анализе ряда генов, экспрессия которых у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом менялась под действием канакинумаба [52]. Экспрессия всех генов, которая снижалась после лечения ингибитором ИЛ-1 β , была повышена у большинства пациентов с активной болезнью Стилла взрослых. В то же время экспрессия большинства генов, повышавшаяся у детей после применения канакинумаба, была снижена у взрослых. Эти данные еще раз подтверждают, что системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых следует рассматривать в рамках континуума.

Учитывая роль ИЛ-6 в патогенезе болезни Стилла, еще одним ГИБП, который может быть использован

для лечения этого заболевания, считают тоцилизумаб. Опубликовано несколько небольших серий наблюдений (по 11-15 пациентов), которые продемонстрировали эффективность и стероидосберегающее действие тоцилизумаба у пациентов как с суставной, так и системной формами болезни Стилла взрослых [53-55]. Более того, у части пациентов достигнутый эффект сохранялся в течение по крайней мере нескольких месяцев после прекращения лечения тоцилизумабом. Эффективность этого препарата изучалась также в двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании у 112 детей с системным ювенильным идиопатическим артритом, не ответивших на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами [56]. Через 12 недель частота ответа на лечение (купирование лихорадки и улучшение на 30% по крайней мере 3 из 6 проявлений ювенильного артрита) составила 85% и 24% в группах тоцилизумаба и плацебо, соответственно ($p < 0,001$). Через 52 недели активность уменьшилась по крайней мере на 70% и 90% у 80% и 59% больных, соответственно, а около половины пациентов прекратили прием глюкокортикостероидов. Основными нежелательными эффектами были инфекции, нейтропения и повышение активности аминотрансфераз. Судить о сравнительной эффективности ингибиторов ИЛ-1 и тоцилизумаба сложно. Тем не менее, при отсутствии ответа на канакинумаб пациент может быть переведен на лечение тоцилизумабом и наоборот, учитывая разные механизмы действия этих препаратов. У пациентов с суставной формой болезни Стилла взрослых тоцилизумаб может иметь преимущество перед ингибиторами ИЛ-1 [8].

Эффективность ингибиторов ФНО- α , прежде всего этанерцепта и инфликсимаба, изучалась в нескольких сериях наблюдений. В наиболее крупной из них препараты этой группы применяли у 20 пациентов [57]. При средней длительности наблюдения 13 месяцев полная ремиссия была достигнута у 5 пациентов, а частичная — у 11. Однако к концу наблюдения 11 больных прекратили лечение ингибиторами ФНО- α из-за неэффективности, а 4 — из-за побочных эффектов. Применение ингибиторов ФНО- α возможно у пациентов с суставной формой болезни Стилла взрослых, в то время как у больных с системным вариантом они, скорее всего, уступают по эффективности ингибиторам ИЛ-1 и ИЛ-6.

Заключение

Болезнь Стилла взрослых и системный ювенильный идиопатический артрит, по-видимому, представляют собой две формы одного заболевания, в развитии которого важную роль играет аутовоспаление. У трети пациентов с болезнью Стилла взрослых симптомы проходят в течение нескольких месяцев и в последующем не рецидивируют, однако у двух третей больных наблюдается рецидивирующее течение или развивается хронический полиартрит. Клинические проявления болезни Стилла (прежде всего лихорадка, артралгии и преходящие эритематозные высыпания) неспецифичны, поэто-

му диагноз может быть установлен только после тщательного обследования, позволяющего исключить другие причины имеющихся симптомов. Основа лечения болезни Стилла взрослых – глюкокортикостероиды в сочетании с метотрексатом, оказывающим стероидосберегающее действие. При неэффективности стандартной терапии могут быть использованы канакинумаб, блокирующий эффекты ИЛ-1 β , и антагонист ИЛ-6 тоцилизумаб, а при суставной форме болезни – ингибиторы ФНО- α .

- Still GF. On a form of joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897;80:47–59.
- Bannatyne GA, Wohlmann AS, Blaxall FR. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology, and pathology. *Lancet* 1896;1:1120–5.
- Chauffard A, Ramon F. Des adénopathies dans le rhumatisme chronique infectieux. *Revue de médecine, Paris*, 1896;16:345.
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30(2):121–33.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377:2138–49.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–92.
- Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol* 2015;159(1):72–83.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):708–22.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133–44.
- Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):4–20
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–68.
- Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 2017;76(5):906–13.
- Terkeltaub R, Esdaile J, Décaray F, et al. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum* 1981;12:1469–72.
- Wouters JM, Reekers P, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum* 1986;29:415–8.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118–36.
- Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, et al. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun* 2002;3:394–9.
- Wang F-F, Huang X-F, Shen N, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R65.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479–86.
- Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302–8.
- Giampietro C, Fautrel B. Anti-interleukin-1 agents in adult onset Still's disease. *Int J Inflamm*. 2012;2012:317820.
- Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011;63:545–55.
- Choi J-H, Suh C-H, Lee Y-M, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:2422–7.
- Rooney T, Murphy E, Benito M, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1393–8.
- Conigliaro P, Priori R, Bombardieri M, et al. Lymph node IL-18 expression in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:442–3.
- Komiya A, Matsui T, Nogi S, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:156–8.
- Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology* 1999; 38:477–8.
- Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1 β form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:883–91.
- Hoshino T, Ohta A, Yang D, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998;25:396–8.
- Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* 2009;63:1050–5.
- 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;31:175–81.
- Crispin JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:331–7.
- Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a nonuniversity hospital. *Scand J Infect Dis* 2006;38:632–8.
- Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol* 1997;24:592–7.
- Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987;1:562–3.
- Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322–9.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424–30.
- Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:194–200.
- Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res* 2015;61(1-2):53–62.
- Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2530–5.
- Kong X-D, Xu D, Zhang W, et al. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol* 2010;29:1015–9.
- Имамтединова Г.П., Чичасова Н.В. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. *Современная ревматология* 2014;(4):39–42.
- Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999;26:373–8.
- Mitamura M, Tada Y, Koorada S, et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2009;19:57–63.
- Козловская Л.В., Рамеев В.В., Новиков П.И. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. *Клин фармакол тер* 2016;25(2):82–9.
- Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R91.
- Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res* 2013;65:822–6.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2499–512.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396–406.
- Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:201–5.
- Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine* 2014;81:376–7.
- Efthimiou P, Petryna O, Mehta B, et al. Successful use of canakinumab in adult-onset Still's disease refractory to short acting IL-1 inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2013;71:291.
- Nirmala N, Brachet A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Ped Rheumatol* 2015;13:50.
- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol* 2013;33:49–55.
- Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. *J Rheumatol* 2014;41(2):244–7.
- Puèchal X, DeBandt M, Berthelot J-M, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res* 2011;63:155–9.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(25):2385–95.
- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262–6.

Still's disease in children and adults: new insights in the pathogenesis and current treatment

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, V.V. Rameev

Current evidence suggest that Still's disease is a continuum that includes pediatric and adult-onset forms. Clinical signs and symptoms of adult-onset Still's disease (AOSD) are non-specific. Therefore, diagnosis may be established only by ruling out every other possible disease. Corticosteroids and low-dose methotrexate are the mainstay of AOSD treatment. IL-1 and IL-6 inhibitors may be effective in refractory cases.

Keywords. *Adult-onset Still's disease, autoinflammation, IL-1 inhibitors, tocilizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 15-20.