

Персонализированный подход к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых: вызовы клинической практики

А.А. Завражнова¹, Е.С. Кувардин¹, В.Ю. Мячикова¹, А.К. Хаджидис³,
Н.А. Анохина¹, М.А. Андриянова¹, Я.И. Козлова⁴, А.Л. Маслянский^{1,2}

¹ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова”, ²ФГБОУ ВО “СанктПетербургский государственный университет”, ³СПбГБУЗ “Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий”, ⁴ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Для корреспонденции:
А.А. Завражнова.
НМИЦ им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург,
ул. Акkuratова, 2.
simfik2@mail.ru

Для цитирования:
Завражнова А.А., Кувардин Е.С., Мячикова В.Ю. и др. Персонализированный подход к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых: вызовы клинической практики. Клин фармакол тер 2023;23(2):51-58 [Zavrzhnova A, Kuvardin E, Myachikova V, et al. Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2): 51-58 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-51-58.

Болезнь Стилла взрослых — системное ревматическое заболевание, в основе которого лежит аутовоспаление, опосредованное интерлейкином (ИЛ)-1. В связи с низкой распространенностью и неоднородностью клинического течения, подходы к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых не унифицированы, а каждый клинический случай представляет собой особую задачу, которая, как правило, требует работы мультидисциплинарной команды, а также глубокого анализа опубликованной клинической практики. В представленной статье описаны дебют и тактика лечения болезни Стилла взрослых у молодой женщины во время беременности. Особенности наблюдения были низкая эффективность стандартной терапии и развитие выраженной кожной реакции в местах введения антагониста рецептора ИЛ-1, что потребовало проведения десенсибилизации.

Ключевые слова. *Болезнь Стилла взрослых, анакинра, антагонист рецептора ИЛ-1, беременность, десенсибилизация к лекарству.*

А.Л. Маслянский. Болезнь Стилла взрослых (БСВ) представляет собой системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, основные клинические проявления которого включают ежедневные резкие подъемы температуры тела выше 39°C, артралгии или артриты, быстро исчезающую макулярную/макуло-папулезную кожную сыпь, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, гиперферритинемия [1,2]. Основную роль в патогенезе БСВ отводят чрезмерной секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-37, а также фактор некроза опухоли (ФНО)-α, интерферон (ИФН)-γ [2,3]. Эпидемиология БСВ остается недостаточно изученной. По данным мировой литературы, распространенность варьирует в

пределах 1-34 случая на миллион человек с двумя пиками в возрасте 15-25 и 36-46 лет. Заболевание несколько чаще встречается у женщин [2-5].

Какие сложности возникают при диагностике болезни Стилла?

В.Ю. Мячикова. Клиническая картина БСВ характеризуется неоднородностью проявлений, отсутствием патогномичных симптомов и специфических лабораторных маркеров. Наиболее распространенными симптомами, встречающимися более чем у половины пациентов, являются лихорадка >39°C, сыпь, артралгии, артрит, фарингит, лимфаденопатия и миалгии. Реже (>20%) наблюдаются спленомегалия, гепатомегалия, снижение массы тела и еще реже (<20%) — плеврит, перикардит и боль в животе. Артралгии и артрит чаще имеют характер полиартикулярного поражения. Чаще всего развиваются боли в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах (>50%), реже — в локтевых, плечевых и межфаланговых (>20%) [5].

Описаны три варианта клинического течения БСВ:

1. *Моноциклическое* (19–44% пациентов) — единичный эпизод с системными проявлениями и (потенциально) поражением суставов, который продолжается более 2 мес, но менее 1 года и завершается устойчивой ремиссией. Ремиссия может быть достигнута с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов или других иммуномодулирующих средств через несколько дней или недель.

2. *Полициклическое или рецидивирующее* (10–41%) — повторяющиеся рецидивы БСВ с интервалами от нескольких месяцев до нескольких лет на фоне иммуномодулирующего лечения или после его прекращения. В большинстве случаев отмечается сочетание

ТАБЛИЦА 1. Критерии диагностики болезни Стилла взрослых

	Yamaguchi M. et al. [9]	Fautrel V. et al. [10]
<i>Критерии</i>		
Большие	1. Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$ более 1 нед. 2. Артралгии ≥ 2 нед. 3. Папулезная незудящая сыпь 4. Лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$, $\geq 80\%$ нейтрофилов	1. Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 2. Артралгии 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Относительное число нейтрофилов $\geq 80\%$ 6. Фракция гликированного ферритина $< 20\%$
Малые	1. Фарингит или боли в горле 2. Лимфоаденопатия и/или спленомегалия 3. Увеличение активности аминотрансфераз в крови 4. Отрицательные РФ и АНФ	1. Типичная сыпь 2. Лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$)
<i>Критерии исключения</i>	Инфекции, злокачественные новообразования/ паранеопластический синдром, аутоиммунные заболевания	Нет
<i>Диагноз</i>	Не менее 5 критериев, из которых не менее 2 больших	4 больших критерия или 3 больших и 2 малых
<i>Оценка критериев</i>	Чувствительность 96,3%, специфичность 98,2%, PPV 94,6%, NPV 99,3% <i>Модифицированные критерии Yamaguchi:</i> критерии Yamaguchi + ферритин $>$ ВГН: чувствительность 100%, специфичность 97,1%, PPV 87,1%, NPV 100% <i>Альтернативные модифицированные критерии Yamaguchi:</i> критерии Yamaguchi + гликированный ферритин $\leq 20\%$: чувствительность 98,2%, специфичность 98,6%, PPV 93,0%, NPV 99,6% [3]	Чувствительность 87,0%, специфичность 98,8%, PPV 88,7%, NPV 97,5% [3]

Примечание: PPV – positive predictive value (положительная прогностическая значимость); NPV – negative predictive value (отрицательная прогностическая значимость); ВГН – верхняя граница нормы; РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор

поражения суставов и системных проявлений.

3. *Хроническое* (35–67%) – по крайней мере один эпизод стойких симптомов длительностью более 1 года, приводящий к хроническому и часто эрозивному поражению суставов с регулярными системными обострениями [3,6].

Также условно выделяют две формы БСВ – преимущественно системную (основные проявления – лихорадка и кожная сыпь) и преимущественно суставную (поражение суставов по типу ревматоидного артрита). В основе различия клинических проявлений, по современным представлениям, лежит гиперпродукция разных групп цитокинов [7]. Для системной формы характерны высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-4, ИФН- α/β , ИФН- γ и гиперферритинемия. При суставной форме хронического течения повышена активность ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-6, ФНО- α , тогда как уровни ИФН- γ и ферритина снижены. В связи с этим при суставной форме может быть выше эффективность лечения блокаторами ФНО- α , а при системной – антагонистами ИЛ-1 или ИЛ-6 [6-8].

Для диагностики БСВ предложены различные диагностические критерии, основанные на сочетании клинических и лабораторных данных. Чаще всего используются критерии М. Yamaguchi и соавт. и В. Fautrel и соавт. (табл. 1). Ограничением первых являются критерии исключения (инфекции, злокачественные новообразования и другие ревматические заболевания), предполагающие широкое диагностическое обследование, которое может оказаться затруднительным в обычной клинической практике. Вторые критерии включают в себя определение фракции гликированного ферритина, которое мало доступно в медицинских учреждениях [3].

А.Л. Маслянский. Каковы современные подходы к лечению БСВ?

В.Ю. Мячикова. Международные рекомендации или согласительные документы, посвященные подходам к лечению БСВ, отсутствуют, хотя эта проблема обсуждается на уровне ряда национальных ревматологических ассоциаций, в частности в Японии [11] и Италии [12]. В российских рекомендациях по лечению ревматоидного артрита (2021 г.) БСВ упоминается как особая клиническая форма заболевания, однако подходы к оценке активности и лечению БСВ отдельно не сформулированы [13].

Препаратами первой линии в лечении БСВ считают системные глюкокортикостероиды в высоких начальных дозах, которые позволяют достичь клинического ответа примерно у 65% пациентов [5,6]. Учитывая риск развития нежелательных явлений, рекомендуются быстрое снижение дозы глюкокортикостероидов и полная их отмена через 6 мес или переход на поддерживающую дозу не более 5 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Одновременно с глюкокортикостероидами рекомендуется назначить стероидсберегающую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), которые препятствуют развитию стероидозависимости и стероидорезистентности и обеспечивают возможность более быстрого снижения дозы глюкокортикостероидов [5,14].

По данным ретроспективных исследований, предпочтительно применение метотрексата или циклоспорина А. Лечение метотрексатом было эффективным примерно в 60% случаев и в некоторых случаях позволяло полностью отменить глюкокортикостероиды без нарастания активности заболевания, однако уровень доказанности эффективности препарата пока недоста-

точный. Описаны отдельные примеры положительного опыта назначения азатиоприна, лефлуномида и гидроксихлорохина, однако польза их применения при БСВ также убедительно не доказана [4,5,14].

Ключевая роль ИЛ-1 и ИЛ-6 в патогенезе БСВ определяет интерес к применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих эффекты этих цитокинов. Опубликовано большое количество клинических наблюдений, а также несколько рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих эффективность блокаторов ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб) и ИЛ-6 (тоцилизумаб) у пациентов с БСВ, хотя ни в одном из последних первичная конечная точка (основной критерий эффективности) не была достигнута [5,7,15,16]. По мнению исследователей, это могло быть следствием недостаточного количества пациентов и/или отсутствия валидированных критериев оценки активности БСВ.

В 2021 г. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендовал применение блокатора ИЛ-1 анакинры для лечения БСВ с умеренной или высокой активностью или сохраняющейся активностью несмотря на прием НПВП или глюкокортикостероидов только при недостаточном ответе по крайней мере на два БПВП. Позже в том же году были опубликованы рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании, в которых в качестве препаратов третьей линии предложено использовать тоцилизумаб или анакинру [17,18]. По мнению немецких экспертов, анакинра или канакинумаб могут применяться для лечения БСВ до назначения БПВП. Роль ингибиторов ФНО- α в лечении пациентов с БСВ скромная и ограничивается лишь полиартикулярной формой БСВ с минимальными системными проявлениями заболевания в случае неэффективности других вариантов терапии [5].

А.Л. Маслянский. Описан ли дебют БСВ у беременных? Влияет ли беременность на выбор терапевтической тактики?

Е.С. Кувардин. Существуют данные о возможности развития БСВ во время беременности, однако их взаимосвязь остается до конца неясной [19,20]. А. Ida и соавт. предположили, что беременность может быть одним из факторов риска развития БСВ за счет повышенного уровня ИЛ-18 в сыворотке [21]. По данным китайского когортного исследования, в которое были включены 86 пациенток, БСВ более чем в 4 раза увеличивала вероятность спонтанного аборта и преждевременных родов. Кроме того, в случае развития БСВ во время беременности или после родов отмечалась тенденция к трансформации заболевания в форму полициклического течения [22].

Большинство пациенток с БСВ во время беременности получают терапию глюкокортикостероидами, которые в высоких дозах повышают риск осложнений у матери и плода. Применение БПВП во время беремен-

ности ограничено тератогенным и эмбриотоксическим эффектами большинства представителей данной группы препаратов. Безопасность терапии ГИБП у беременных изучена недостаточно, хотя описаны несколько случаев успешного применения блокаторов цитокинов, в частности анакинры, для контроля активности заболевания и минимизации использования глюкокортикостероидов [23-25].

Примером БСВ, резистентной к стандартной терапии, у беременной пациентки является следующее наблюдение.

А.А. Завражнова. Пациентка 28 лет, первая беременность. На сроке 11-12 недель беременности появились рецидивирующие эритематозные высыпания на коже бедер, проходившие самостоятельно без следа в течение нескольких часов. На протяжении последующих нескольких недель отмечала периодическое повышение температуры тела до 37,5°C и боли в горле. Позже, на фоне благоприятного течения беременности, наблюдались ежедневное повышение температуры тела до 39,0°C, артрит голеностопных суставов, артралгии, увеличение площади эритематозных высыпаний. Проводилась терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут, которая привела к снижению температуры тела, уменьшению площади кожных высыпаний и суставного синдрома. Однако при регулярном приеме преднизолона в дозе 7,5 мг/сут сохранялись субфебрилитет, артралгии, лабораторные признаки воспаления: лейкоциты – $10,65 \times 10^9$ /л (нейтрофилы – $8,81 \times 10^9$ /л), С-реактивный белок (СРБ) – 87,16 мг/л, ферритин – 3516 мкг/л, незначительное повышение активности печеночных аминотрансфераз. При обследовании по месту жительства были исключены инфекционные причины заболевания. Глюкокортикостероиды были отменены. Принимала НПВП по мере необходимости.

На сроке 20 недель беременности была обследована в отделении ревматологии НМИЦ им. В.А. Алмазова. На основании клинических (лихорадка, полиартрит, кожные высыпания, боль в горле, лимфоаденопатия), лабораторных (нейтрофильный лейкоцитоз, острофазовая активность, гиперферритинемия) и инструментальных (спленомегалия) данных диагностирована БСВ в соответствии с критериями М. Yamaguchi и соавт. и В. Fautrel и соавт. [9,10].

Н.А. Анохина. Высокая воспалительная активность заболевания была сопряжена с повышенным риском развития осложнений беременности и неблагоприятных исходов для плода. Применение преднизолона в дозе 40 мг/сут не обеспечивало полный контроль над активностью заболевания, а попытки уменьшения дозы препарата приводили к возобновлению симптомов. Лечение метотрексатом абсолютно противопоказано во время беременности, а от приема циклоспорина А пациентка отказалась.

Для лечения аутовоспалительных заболеваний, в частности семейной средиземноморской лихорадки, применяют колхицин, который считается безопасным во время беременности и кормления грудью. По совре-

ТАБЛИЦА 2. Схема и результаты лекарственной десенсибилизации

День/инъекция	Объем	Разведение	Реакция на введение	Динамика проявлений
День 1		1:10000	Без нежелательных явлений	Субфебрилитет, суставной синдром
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 2		1:1000	Единичные уртикарные высыпания	Нормализация температуры тела, разрешение болей в горле, суставного синдрома
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 3		1:100		В течение суток повышение температуры тела до 37,7°С, уменьшение интенсивности высыпаний по наружной поверхности голени
1	0,1			
2	0,2		Локальная реакция в месте введения	
3	0,2			
4	0,2			
День 4		1:10		Нормотермия, снижение СРБ со 177,29 до 116,15 мг/л
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8		Локальная реакция в месте введения	
День 5		1:10	Одно эритематозное пятно диаметром до 1 см	Нормотермия
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 6		1:5	Без нежелательных явлений	Снижение СРБ до 53,33 мг/л
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 7		1:1	Одно эритематозное пятно диаметром до 1 см	СРБ 17,77 мг/л, уменьшение лейкоцитоза с 13,6 до 9,1×10 ⁹ /л
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 8-14		1:1	Без нежелательных явлений	-
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			

менным представлениям, колхицин ингибирует образование NLRP3 инфламмосомы и, соответственно, снижает продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-18. Имеются описания успешного применения колхицина у пациентов с системным вариантом БСВ в случае неэффективности стандартной терапии, включая ГИБП, либо при невозможности ее назначения. Назначение колхицина вызвало уменьшение серозита и других системных проявлений заболевания, включая лихорадку, сыпь и артрит, у 65% пациентов и оказывало стероидосберегающее действие [26-31]. В связи с этим пациентке был назначен колхицин в дозе 0,5 мг/сут с последующим увеличением ее до 1 мг/сут. Тем не менее, на фоне терапии преднизолоном 15 мг/сут и колхицином 1 мг/сут сохранялась высокая активность заболевания.

Учитывая невозможность терапии метотрексатом и недостаточную эффективность преднизолона и колхицина, к терапии был добавлен блокатор ИЛ-1 короткого действия – анакинры в дозе 100 мг один раз в сутки подкожно. В инструкции по медицинскому применению указано, что анакинра (Кинерет) может применяться для лечения системной формы БСВ умеренной

и высокой активности, а также при сохранении активности несмотря на лечение НПВП и глюкокортикостероидами. По рекомендации акушера-гинеколога был назначен низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе. Присоединение анакинры привело к быстрой нормализации температуры тела, разрешению кожных высыпаний, боли в горле, суставного синдрома и нормализация лабораторных показателей.

На 12-е сутки от начала ежедневных подкожных инъекций анакинры появились уртикарные зудящие высыпания на коже предплечий, верхней трети грудной клетки и в области колен, которые отличались от ранее наблюдавшихся кожных проявлений БСВ. Кроме того, увеличилась площадь гиперемии и отека в области инъекции препарата. Эти изменения были расценены как реакция гиперчувствительности на анакинру. Препарат был отменен, что привело через сутки к быстрому нарастанию активности БСВ. Учитывая эффективность блокатора ИЛ-1, отсутствие тяжелых и жизнеугрожающих нежелательных явлений, благоприятный профиль безопасности анакинры во время беременности и для плода, было принято решение о возобновлении введе-

ния препарата с предварительным проведением десенсибилизации. Одновременно была увеличена доза преднизолона до 30 мг/сут и назначен топический глюкокортикостероид.

М.А. Андриянова. Десенсибилизация проводилась по следующей схеме: препарат в одном и том же разведении вводили 4 раза в день с интервалом около 4 ч, начиная с 0,1 мл. При последующих инъекциях объем раствора увеличивали вдвое, т.е. до 0,2, 0,4 и 0,8 мл, соответственно. Если на каком-то этапе отмечалась реакция, то следующую дозу не увеличивали. С каждым днем десенсибилизации уменьшали разведение препарата, ориентируясь на его переносимость. Результаты десенсибилизации приведены в табл. 2. Через 2 недели после начала десенсибилизации местные реакции полностью разрешились, в связи с чем было возобновлено введение анакинры в дозе 100 мг один раз в сутки и начато постепенное снижение дозы преднизолона под регулярным врачебным и лабораторным контролем (рис. 1).

А.К. Хаджидис. В представленном клиническом случае для лечения БСВ применяли препарат анакинры, являющийся рекомбинантной формой антагониста рецептора ИЛ-1 человека. Анакинра конкурентно ингибирует связывание ИЛ-1 α и ИЛ-1 β с рецептором ИЛ-1 и тем самым нейтрализует активность ключевых медиаторов воспалительного процесса. По данным мета-анализа [32] и обзоров литературы [33], лечение анакинрой у пациентов с БСВ достаточно быстро приводит к стойкой клинико-лабораторной ремиссии, а также позволяет уменьшить дозы или прекратить прием глюкокортикостероидов и БПВП [34].

Наиболее распространенным побочным эффектом анакинры являются реакции в месте инъекции (эритема, экхимозы, воспаление, болезненность), которые в 5% случаев вынуждают отменить препарат. Описаны также анафилактические реакции во время инъекции и реакции замедленного типа (от макулопапулезной экзантемы до более редких тяжелых кожных реакций),



Рис. 1. Динамика содержания СРБ на фоне терапии и десенсибилизации

которые возникают через несколько дней после приема препарата и обусловлены Т-клеточным механизмом [35].

Анакинра и другие блокаторы ИЛ-1 не одобрены для применения у беременных женщин и используются исключительно в тех случаях, когда польза лечения перевешивает возможный риск. М.-Е. Vriën и соавт. проанализировали 88 случаев применения блокаторов ИЛ-1 анакинры и канакинумаба у беременных женщин. В 64,8% случаев беременность завершилась родами в срок без каких-либо акушерских/неонатальных осложнений, в 15,0% — преждевременными родами, в 1,1% — мертворождением. У 2 (2,5%) новорожденных была выявлена агенезия почек, у 6 (7,5%) — криопирин-ассоциированный периодический синдром. По мнению исследователей, блокада ИЛ-1 во время беременности не связана с увеличением частоты неблагоприятных перинатальных исходов, учитывая, что у всех женщин имелось аутовоспалительное заболевание, которое само по себе сопровождается высоким риском развития осложнений беременности [36].

Основаниями для назначения анакинры в представленном клиническом наблюдении были высокая активность заболевания, повышающая риск осложненного течения беременности и неблагоприятных исходов для плода, стероидорезистентность и отсутствие альтернативных препаратов. Лечение анакинрой осложнилось реакцией гиперчувствительности, однако проведение лекарственной десенсибилизации позволило продолжить терапию препаратом в адекватной дозе.

Я.И. Козлова. Широкое применение ГИБП в лечении ревматологической патологии, несомненно, значительно влияет на исходы заболевания, снижая частоту инвалидизации и смертность и повышая качество жизни пациентов. Однако наряду с выраженной эффективностью, врачи столкнулись с рядом побочных эффектов, в том числе реакциями гиперчувствительности [37,38], которые варьируются от легкого зуда до анафилаксии [39]. На основании классической классификации Gell и Coombs биологические агенты могут вызывать реакции гиперчувствительности типа I (немедленная гиперчувствительность, опосредованная IgE), реакции типа II (цитотоксические), реакции типа III (реакции сывороточной болезни) и реакции замедленного типа IV (тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона/эпидермальный токсический некролиз) [40]. Понимание механизма гиперчувствительности имеет решающее значение для определения дальнейшей терапевтической тактики.

Согласно отечественным и международным согласительным документам, “золотым стандартом” лечения лекарственной аллергии остается отмена препарата-виновника и применение альтернативного препарата, не обладающего перекрестной реактивностью [41-43]. Тем не менее, в определенных клинических ситуациях, как в нашем наблюдении, это невозможно. В таких случаях методом выбора остается индуцирование толерантности к препарату-виновнику путем проведения

процедуры десенсибилизации [42]. Неиммуноопосредованные легкие кожные нежелательные реакции можно в ряде случаев предотвратить путем замедления скорости инфузии или премедикации H_1 -антигистаминными препаратами [38]. Однако в случае “истинной” IgE-опосредованной гиперчувствительности данные подходы менее эффективны, а нежелательные реакции после очередного воздействия препарата-виновника могут усиливаться, становясь опасными для жизни.

Для оценки механизмов реакций гиперчувствительности требуется проведение диагностических исследований, таких как кожное тестирование (*in vivo*) или тест активации базофилов (*in vitro*) [43]. При подтверждении IgE-опосредованных реакций возможна лекарственная десенсибилизация [37,38]. В настоящее время эксперты считают, что десенсибилизация целесообразна и может быть рекомендована в следующих случаях: препарат является терапией первой линии, альтернативное лечение отсутствует, препарат-виновник более эффективен, чем альтернативная терапия, перекрестно реагирующие терапевтические средства недоступны [38,42].

Термин “лекарственная десенсибилизация” применяется для обозначения лечебного воздействия, при котором иммунный ответ пациента на лекарственный препарат модифицируется для создания временной толерантности [37,38]. В основе предполагаемых механизмов десенсибилизации лежит формирование ареактивности эффекторных клеток воспаления путем введения возрастающих доз соответствующего лекарственного препарата в течение короткого периода времени (от нескольких часов до нескольких дней). Таким образом подбирают максимальную переносимую пациентом и эффективную терапевтическую дозу лекарственного препарата и вводят ее далее весь необходимый период лечения.

Следует отметить, что в отличие от аллергенспецифической иммунотерапии atopических заболеваний основным эффектом десенсибилизации лекарственными препаратами считают именно снижение реактивности тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а не формирование иммунологической толерантности. Ингибирующее воздействие на внутриклеточные сигнальные пути возрастающих доз “виновного” лекарственного препарата дезактивирует передачу сигнала и высвобождение медиаторов воспаления [44]. При этом ареактивность наблюдают только в период введения поддерживающей дозы препарата и непродолжительное время (несколько дней) после прекращения его приема. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику протоколы десенсибилизации у пациентов с аллергическими реакциями на антибиотики (преимущественно пенициллин), инсулины, сульфаниламиды, химиотерапевтические средства и ГИБП [45-47].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что лекарственная десенсибилизация является не только безопасной, но и экономически выгодной процедурой [48,49]. За последние 20 лет у пациентов с различными

ревматологическими заболеваниями накоплен опыт проведения десенсибилизации к ГИБП, в том числе блокаторам ФНО- α [50-52], ритуксимабу [53-56], тоцилизумабу [57,58], блокаторам ИЛ-17 (иксекизумабу) [59], блокаторам ИЛ-1 (анакинре) [60-64]. В большинстве клинических наблюдений десенсибилизацию проводили у пациентов с немедленными реакциями, однако опубликованы единичные сообщения об успешной десенсибилизации при отсроченных реакциях [65] и сывороточной болезни (реакция III типа) [66]. В нашей стране случаи проведения лекарственной десенсибилизации к ГИБП единичные.

В представленном нами клиническом случае препаратом выбора была анакинра, при повторном введении которой у пациентки возникли кожные высыпания, а также отек и выраженная гиперемия в месте инъекции. На сегодняшний день описаны несколько схем десенсибилизации при отсроченных реакциях, связанных с анакинрой. М. Verduga и соавт. использовали 18-дневную схему десенсибилизации у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой [67], а V. Leroу и соавт. – протокол более быстрой десенсибилизации у пациента с БСВ [60]. G. Emmi и соавт. предложили безопасную и эффективную 4-дневную схему быстрой десенсибилизации, которую применили у 2 пациентов с тяжелыми отсроченными реакциями на анакинру в месте инъекции [64].

Таким образом, лекарственная десенсибилизация может проводиться у пациентов с лекарственной аллергией, которым необходимо продолжать прием препаратов, вызывающих реакции гиперчувствительности. Особое значение этот метод приобретает для ревматологических пациентов, в протоколы лечения которых все чаще включают высокоэффективные ГИБП. Последние обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными БПВП и часто представляют собой единственный возможный вариант лечения. Важно отметить, что десенсибилизацию лекарственными препаратами, в том числе ГИБП, должна проводить мультидисциплинарная команда специалистов с обязательным включением аллерголога-иммунолога, которая может обеспечить персонифицированный подход в каждой клинической ситуации.

А.Л. Маслянский. Данный клинический случай демонстрирует несколько важных аспектов применения анакинры для лечения БСВ: во-первых, возможность безопасного назначения данного препарата при беременности в случае торпидного течения заболевания, персистирования высокой клинико-лабораторной активности и/или развития стероидорезистентности и стероидозависимости; во-вторых, риск развития иммунных реакций, приводящих к лекарственной непереносимости; в-третьих, эффективность десенсибилизации, которая позволила продолжить прием анакинры и тем самым достичь ремиссии и сохранить беременность. Требуется дальнейшее изучение и накопление клинического опыта в отношении подходов к таргетной терапии БСВ в реальной клинической практике.

Конфликт интересов: нет.

Исследование выполнено в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор №075-15-2020-901).

- Firestein's and Kelley's Textbook of Rheumatology, 2-volume Set, 11th Edition, 2021: 682.
- Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun* 2018; 93:24–36
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:603-18.
- Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, et al. Adult onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment and unmet needs in theera of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum*.2021;51(4):858-74.
- VordenbKumen S, Feist E, Rech, J. et al. Diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease: a concise summary of the German society of rheumatology S2 guideline. *Z Rheumatol* 2023;82(Suppl 2):81–92.
- Cush J, Medsger Jr TA, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheumatol* 1987;30:186–94.
- Macovei LA, Burlui A, Bratou I, et al. Adult-onset Still's disease - A complex disease, a challenging treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23:12810.
- Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev* 2014;13(11):1149-59.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):424-30.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(5):773-92.
- Mimura T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 2018;28:736–57.
- Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, et al. Correction to: Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence and consensus-based statements by a Panel of Italian Experts. *Arthritis Res Ther* 2020;22:6.
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Ревматоидный артрит», 2021.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:708–22.
- Galozzi P, Bindoli S, Doria A, Sfriso P. Progress in biological therapies for adult-onset Still's disease. *Biologics* 2022;16:21-34.
- Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1090):1090-7.
- NICE. Anakinra for treating Still's disease. Technology appraisal guidance [TA685]. 31 March 2021.
- Clinical Commissioning Policy. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease refractory to second-line therapy (adults) [210801P] (URN: 1609) First published: June 2018 Updated: August 2021 Version number: 2.0.
- PlaHais L, Mekinian A, Bornes M et al. Adult onset Still's disease occurring during pregnancy: case-report and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47:575-7.
- Abdulkarim S, Otieno F, Ali SK. Adult-onset Still's disease triggered by pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2019; 32:229-30.
- Ida A, Tsuji Y, Muranaka J, et al. IL-18 in pregnancy; the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies. *J Reprod Immunol* 2000;47:65–74.
- Wang Z, Chi H, Feng T, et al. Pregnancy outcomes in patients with adult-onset Still's disease: A cohort study from China. *Front Med* 2020;7:566738.
- Imaizumi C, Saito M, Abe F et al. Adult-onset Still's disease during pregnancy treated with tocilizumab. *Intern Med* 2022;61(20):3137-40.
- Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:1021–3.
- Smith C JF, Chambers CD. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Rheumatology* 2018;57:1271–5.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644-51.
- Asano T, Furuya M, Sato S, et al. Adding colchicine to immunosuppressive treatments; a potential option for biologics-refractory adult-onset Still's disease. *BMC Res Notes* 2018;11(1):320.
- Myachikova V, Moiseeva O, Konradi A, et al. A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still's disease with serositis. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(8):1474-9.
- Ou-Yang L, Tang K. A case of adult onset Still's disease with mutations of the MEFV gene who is partially responsive to colchicine. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(15):e0333.
- Rao S, Shi W. A case of adult-onset Still's disease accompanied with pulmonary tuberculosis successfully treated with colchicine. *Postepy Dermatol Alergol* 2021;38(5):912-5.
- Rao S, Tsang L, Zhao M, et al. Adult-onset Still's disease: A disease at the crossroad of innate immunity and autoimmunity. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:881431.
- Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(11):1089–97.
- Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease: the evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(2):295–302.
- Lyseng-Williamson KA. Anakinra in Still's disease: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(12):543-53.
- Ali SB, Le T-T, Kette F, Hissaria P. Anakinra desensitisation in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(1):13-6.
- Brien M-E, Gaudreault V, Hughes K, et al. A Systematic review of the safety of blocking the IL-1 system in human pregnancy. *J Clin Med* 2022;11(1):225.
- Madriral-Burgaleta R, Guzman-Melendez MA, Alvarez-Cuesta E. Drug allergy desensitization is not a unique recipe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022; 22(3):167-74.
- Makowska J, Lewandowska-Polak A. Desensitization to biological agents used in rheumatology. *Reumatologia* 2020;58;1:26–33.
- Alvarez-Cuesta E, Madriral-Burgaleta R, Broyles AD, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO Committee Statement. *World Allergy Organ J* 2022;15(6):100640.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912-20.
- Клинические рекомендации РААКИ 2023.
- Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to biologics: An EAACI position paper. *Allergy* 2022;77(1):39-54.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
- Sancho-Serra Mdel C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004-13.
- Kang SY, Seo J, Kang HR. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med* 2022;37(2):261-70.
- Elfekih H, Hadjkacem F, Elleuch M, et al. Successful treatment of insulin allergy with desensitization therapy: A case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019;18(5):572-83.
- Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844-52.
- Madriral-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, et al. A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):618-32.
- Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Longo-Munoz F, et al. Does rapid drug desensitization to chemotherapy affect survival outcomes? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):254-63.
- Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:34-7.
- Lelong J, Duburque C, Fournier C, et al. Desensitisation to infliximab in patients with Crohn's disease. *Rev Mal Respir* 2005;22:239-46.
- Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, et al. Desensitization modulates humoral and cellular immune response to infliximab in a patient with an immediate hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1764-7.
- Madriral-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
- Behera SK, Selvarajan S, Mathews J, et al. A novel desensitization protocol for infliximab hypersensitivity in a 13-year old patient with pustular psoriasis. *Curr Drug Saf* 2019;14:158-62.
- Wong JT, Long A. Rituximab hypersensitivity: evaluation, desensitization, and potential mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1564-71.
- Görgülü B, Seval GC, Kendirlihan R, et al. Rapid drug desensitization with rituximab in 24 cases: A single-center experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:468-70.
- Erdogan T, Yasar Bilge NS, Kasifoglu T. Successful slow tocilizumab desensitization in a patient with adult onset Still disease. *Biologics* 2018;55:17-8.
- Ye W, Fifield MC, Mayhew A, et al. Successful tocilizumab desensitization in an adult with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:75-6.
- Jimenez RB, Vera DG, Rivera-Diaz R, et al. Successful subcutaneous desensitization in a patient with allergy to ixekizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1761-2.
- Leroy V, Lazaro E, Darrigade AS, et al. Successful rapid subcutaneous desensitization to anakinra in a case of delayed-type hypersensitivity reaction. *Br J Dermatol* 2016;174:14171418.
- Mendonca LO, Malle L, Donovan FX, et al. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist (DIRA): report of the first Indian patient and a novel deletion affecting IL1RN. *J Clin Immunol* 2017;37:445-51.
- Yilmaz I, Türk M, Nazik Bahçecioglu S. Successful rapid subcutaneous desensitization to anakinra in a case with a severe immediate-type hypersensitivity reaction. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:94-6.
- Ali SB. Anakinra desensitisation in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(1):13-6.
- Emmi G, Silvestri E, Cantarini L, et al. Rapid desensitization to anakinra-related delayed reaction: Need for a standardized protocol. *J Dermatol* 2017;44(8):981-2.
- Cortellini G, Mascella F, Simoncelli M, et al. Effective desensitization to tocilizumab in delayed hypersensitivity reaction. *Pharmacology* 2018;102:114-6.
- Fajl ML, Petrov AA. Desensitization protocol for rituximab-induced serum sickness. *Curr Drug Saf* 2014;9:240-2.
- Verduga MZ, Tavera MAU, Pereira DA, et al. Desensitization to anakinra case report. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:A
- Kang SY, Seo J, Kang HR. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med* 2022;37(2):261-70.
- Elfekih H, Hadjkacem F, Elleuch M, et al. Successful treatment of insulin allergy with desensitization therapy: A case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019;18(5):572-83.
- Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844-52.

Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease

A. Zavrazhnova¹, E. Kuvardin¹, V. Myachikova¹,
A. Khadgidis³, N. Anokhina¹, M. Anriyanova¹,
Ya. Kozlova⁴, A. Maslyanskiy^{1,2}

¹Almazov National Research Medical Center, ²St Petersburg State University, ³Pediatric City Multidisciplinary Clinical Center of High Technology Medical Care, ⁴Mechnikov North-Western State Medical University, St Petersburg, Russia

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic autoinflammatory disease mediated by interleukin (IL)-1 production. There are no treatment guidelines for AOSD due to its rarity and heterogenous manifestations. Therefore, each case is challenging and requires a multidisciplinary approach. We

report a case of AOSD occurring in pregnant patient who did not respond to standard treatment with glucocorticoids and developed skin reaction to IL-1 receptor antagonist. However, drug desensibilisation was effective and allowed to continue treatment with anakinra.

Key words. *Adult-onset Still's disease, anakinra, IL-1 receptor antagonist, pregnancy, drug desensibilisation.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Zavrazhnova. Almazov National Research Medical Center. Akkuratova, 2, St Petersburg 197341, Russia.

To cite: Zavrazhnova A, Kuvardin E, Myachikova V, et al. Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):51-58 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-51-58.