

# Синдром Стилла у взрослых: диагностика и лечение

Р.М. Балабанова, О.Н. Егорова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Описан синдром Стилла у взрослых (ССВ) — редкое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, относящееся к серонегативному ревматоидному артриту. Приводятся основные проявления ССВ — длительная лихорадка, артрит или стойкие артралгии, макулопапулезная сыпь, серонегативность по ревматоидному фактору, нейтрофильный лейкоцитоз, развитие болезни после 16 лет, а также дополнительные признаки — лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит, носоглоточная инфекция. Отмечено, что особые трудности при диагностике ССВ возникают в случае его осложнения гематофагоцитарным синдромом (ГФС). Отличительными чертами ССВ являются развитие кожной и суставной симптоматики практически у 80% больных и отсутствие таковых при ГФС. Указано, что для диагностики ГФС большее значение имеет исследование аспирата костного мозга, чем его биопсия. У большинства пациентов развивается рефрактерность к глюкокортикоидам и базисным противовоспалительным препаратам. Надежду вселяют положительные результаты использования анакинры, ритуксимаба, тоцилизумаба.*

**Ключевые слова:** синдром Стилла, гематофагоцитарный синдром, анакинра, ритуксимаб, тоцилизумаб.

**Контакты:** Римма Михайловна Балабанова [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

## ADULT-ONSET STILL'S DISEASE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

R.M. Balabanova, O.N. Egorova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper describes adult-onset Still's disease (AOSD), a rare multisystemic disease of unknown etiology that is referred to as seronegative rheumatoid arthritis. It presents the major manifestations of AOSD: long-term fever, arthritis or persistent arthralgias, maculopapular eruption, seronegativity for rheumatoid factor, neutrophilic leukocytosis, and disease onset after 16 years of age, as well as additional signs: lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, polyserositis, nasopharyngeal infection. It is noted that particular difficulties in the diagnosis of AOSD emerge when it is complicated by the hematophagocytic syndrome (HPS). The distinctive features of AOSD are the development of cutaneous and articular symptoms in practically 80% of patients and their absence in HPS. It is stated that of greater value in the diagnosis of HPS is examination of aspirate of the bone marrow than its biopsy. Most patients develop refractoriness to glucocorticoids and essential anti-inflammatory drugs. The positive results of using anakinra, rituximab, and tocilizumab are promising.*

**Key words:** Still's disease, hematophagocytic syndrome, anakinra, rituximab, tocilizumab.

**Contact:** Rimma Mikhailovna Balabanova [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

Согласно современной классификации ревматических заболеваний синдром Стилла у взрослых — ССВ («болезнь Стилла» в англоязычной терминологии) относится к серонегативному ревматоидному артриту (РА) и в корне отличается от него клиникой и лабораторными показателями.

ССВ — редкое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии. Данные о его частоте в популяции основаны главным образом на ретроспективных исследованиях [1]. Анализ собственных данных и материалов, представленных в литературе, позволил выделить основные и вспомогательные признаки этого заболевания [2–5].

Течение болезни неоднозначно: после острого начала возможно быстрое разрешение симптомов — осложнений, но чаще ССВ принимает хроническое течение с рецидивами. Наиболее типичны две формы ССВ: системная с лихорадкой, астенией, гепатоспленомегалией и артритической, при которой нередко развивается эрозивный артрит [2, 5].

Выделяют *основные* (длительная лихорадка, артрит или стойкие артралгии, макулопапулезная сыпь, серонегативность по ревматоидному фактору — РФ — нейтрофильный лейкоцитоз, развитие болезни после 16 лет) и *дополнитель-*

*ные* критерии ССВ (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит, носоглоточная инфекция) [2, 3].

Не существует специфических для ССВ серологических показателей. Наиболее характерными лабораторными признаками являются:

- лейкоцитоз со сдвигом формулы влево;
- повышение острофазовых показателей;
- превышение более чем в 3 раза уровня печеночных ферментов и ферритина, последний может возрастать до 120 000 мкг/л (при норме 300 мкг/л). Это послужило основанием для включения уровня ферритина в классификационные критерии ССВ [6]. Как выяснилось впоследствии, большее диагностическое значение имеет не столько повышение уровня ферритина, сколько снижение <50% концентрации его гликозилированной формы в сыворотке крови [7–9]. При 5-кратном повышении уровня ферритина и снижении содержания гликозилированного ферритина менее чем на 20% специфичность данного критерия равна 92,9%, чувствительность — 43,2% [7].

Острое начало ССВ с лихорадки, гепатоспленомегалии, сопровождающееся повышением содержания печеночных

ферментов, затрудняет раннюю диагностику и требует исключения не только вирусных гепатитов, особенно гепатита С, но и других инфекций, онкозаболеваний. Выраженная лимфаденопатия при ССВ требует дифференциальной диагностики с периферической Т-клеточной лимфомой [10], а также с неходжкинской лимфомой [11].

Особые трудности в диагностике ССВ возникают при его осложнении гематофагоцитарным синдромом (ГФС) [12, 13].

ГФС — редкое, как правило фатальное, заболевание, сходное по клинике с ССВ. Полагают, что причиной ГФС является бесконтрольная незлокачественная пролиферация Т-лимфоцитов и макрофагов с гиперпродукцией цитокинов, спровоцированная инфекцией (в основном вирусами гепатита В, С, цитомегаловирусом — ЦМВ) либо лекарственными препаратами при выраженной иммуносупрессии [13]. По данным [14], в аспирате костного мозга у больной ССВ с ГФС были выявлены гистиоциты с гемофагоцитозом и ЦМВ-позитивные лейкоциты, а клинические и лабораторные признаки появились на фоне терапии ганцикловиром.

Отличительной чертой ССВ является развитие кожной и суставной симптоматики практически в 80% случаев и отсутствие таковых при ГФС. Для ССВ нехарактерны лейкопения, тромбоцитопения, а уровень ферритина ниже, чем при ГФС. При ГФС отмечаются повышение уровня триглицеридов. Из 50 больных ССВ у 6 развился ГФС, по данным ретроспективного анализа [13]. Причиной летальных исходов при ГФС служат диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, обусловленная тяжелым печеночным цитозом с исходом в печеночную недостаточность, а также острый респираторный дистресс-синдром. И та, и другой являются частым осложнением инфекционных гепатитов [13].

Для диагностики ГФС большее значение имеет исследование аспирата костного мозга, чем его биопсия. В патогенезе ГФС обсуждаются снижение числа CD8+ и NK-клеток или их функциональная дефектность, а также сниженная экспрессия перфорина и гранзима — двух белков, активирующих цитотоксичность этого пула клеток. Несостоятельность макрофагальной активности приводит к гиперпродукции ряда цитокинов — ФНО, ИЛ 1, 6, 8, 18, что имеет место как при ССВ, так и при ГФС [15—17].

Многочисленные данные о роли цитокинов в патогенезе РА и успешном использовании в клинике их блокаторов не могли не отразиться на тактике лечения ССВ. В связи с низкой частотой и гетерогенностью клинических признаков рандомизированные контролируемые исследования трудно провести при ССВ, поэтому доказательная терапия основана на открытых исследованиях, данных ретроспективного анализа и ограниченных проспективных результатах.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают симптоматический эффект у 10—30% больных ССВ [5]. Применение глюкокортикоидов (ГК) в высоких дозах, особенно пульс-терапия метилпреднизолоном, результативно у 76—95% больных, но стойкая ремиссия при этом не достигается [17, 18]. По аналогии с РА для лечения ССВ используют базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат, лефлуномид, циклоспорин А, а также иммуноглобулин [17, 19—21]. Однако эффект этих препаратов нестойкий — вновь регистрируются фебрильная лихорадка, сыпь, синовиты и лабораторные острофазовые показатели. Имеющиеся данные об активности Th1-цитокينو-вого каскада послужили основанием для использования блока-

торов ФНО  $\alpha$  для лечения ССВ [22—26]. Полученные результаты были неоднозначны. По данным [24], инфликсимаб и этанерцепт не оказали должного эффекта. Из 20 пациентов ССВ, рефрактерных к сульфасалазину (2), циклоспорину А (5), циклофосфану (4), азатиоприну (3), внутривенному введению иммуноглобулина (5) и метотрексату (20), проведена терапия инфликсимабом или этанерцептом в дозах, применяемых для лечения РА. Наблюдение за больными проводилось в течение 14 и 13 нед соответственно. Полная ремиссия отмечена только у 5 больных: у 1 после терапии этанерцептом и 4 — инфликсимабом. Смена препаратов проводилась из-за неэффективности или потери эффекта. Прекращено лечение у 17 больных: из-за потери эффекта (у 11), развития побочных реакций (у 4) и других причин (у 2). После отмены терапии симптомы ССВ появились в среднем через 6 мес.

Обсуждается роль ИЛ 1 в патогенезе ССВ, в частности аминокислотная мутация в NALP-3-гене, приводящая к повышенной секреции ИЛ 1 [22]. Блокатор ИЛ 1 — анакинра — оказался эффективным при лечении ССВ, в том числе у больных, рефрактерных к БПВП и блокаторам ФНО  $\alpha$ . Эффект наступал достаточно быстро, был стойким и приводил к клинико-лабораторной ремиссии [28—30]. По данным [29], все системные проявления ССВ исчезли после первой же инъекции анакинры, через 3—4 нед нормализовался уровень сывороточных маркеров. Из 10 пациентов у 5 ССВ характеризовался постоянной активностью и был рефрактерен к ГК, метотрексату, этанерцепту.

При активном течении ССВ отмечен повышенный уровень ИЛ 6, что побудило ряд авторов использовать тоцилизумаб (антагонист ИЛ 6) для лечения этого заболевания [31], тем более, что имеются данные контролируемого исследования монотерапии тоцилизумабом больных РА и ювенильным идиопатическим артритом с системными проявлениями [32].

По данным [31], введение тоцилизумаба в дозе 8 мг на 1 кг массы тела каждые 2 нед в сочетании с ГК и метотрексатом привело к нормализации СОЭ и уровня ферритина, формулы крови после 4 инфузий, после 5-го введения купировались системные проявления, после 7-го — суставной синдром. Через 7 мес стала возможной отмена ГК и метотрексата. Однако через 18 мес уже на фоне монотерапии тоцилизумабом течение ССВ осложнилось ЦМВ-инфекцией, подтвержденной биопсией костного мозга, что потребовало отмены тоцилизумаба и назначения ГК в сочетании с циклоспорином А.

Для терапии ССВ представляет интерес блокатор ИЛ 18 — плейотропного иммунорегулирующего цитокина, экспрессия которого оказывает эффект на выработку других провоспалительных цитокинов, в частности ФНО  $\alpha$  [33]. При ССВ повышенный уровень ИЛ 18 коррелирует с уровнем ферритина [34]. При ССВ в герминальных центрах лимфоцитов повышены содержание CD8+клеток и продукция ИЛ 18 в отличие от таковых при неспецифическом лимфадените и в контроле [33].

Принимая во внимание активацию лимфоидной ткани при ССВ, отмечающуюся у 65% больных, наличие В-иммунобластов в лимфатических узлах, случаи развития В-клеточных лимфом, большие надежды возлагаются на блокатор CD20+клеток ретуксимаб. По данным [35], у 2 пациентов с ССВ, рефрактерных к терапии блокаторами ФНО  $\alpha$ , 2 инфузии ретуксимаба, проведенные с 4-недельным интервалом, привели к регрессии полиартрита и других симптомов болезни, что позволило снизить дозу системного прие-

ма преднизолона с 50 до 5 мг/сут. Депляция В-клеток сохранялась длительно.

Представленные данные свидетельствуют о сложности диагностики ССВ, что связано с отсутствием специфических лабораторных и морфологических признаков, необходимостью проведения дифференциальной диагностики с

инфекционными болезнями, в том числе гепатитами, сепсисом, лимфопролиферативными процессами. Не менее сложным является подбор схемы лечения, так как большинство больных ССВ рефрактерны к терапии ГК, БПВП. Надежду вселяют положительные результаты, полученные при лечении анакинрой, ритуксимабом, тоцилизумабом.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Magadur-Loly G., Billand E., Barrier J.H. et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54:587–90.
- Reginato A.J., Schumacher H.R.Jr., Baker D.G. et al. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on orphan failure. *Semin Arthr Rheum* 1987;17:39–57.
- Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of A.S.D. *J Rheum* 1992;19:424–30.
- Pouchot J., Sampalis J.S., Beandet F. et al. Adult Still's disease: manifestation, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118–36.
- Masson C., Le Loet X., Liote F. et al. Adult Still's disease: manifestations and complication in sixty-five cases in France. *Rev Rheum Engl Ed* 1995;62(748):57–65.
- Fautrel B., Zing E., Golmard J.L. et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still's disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:194–200.
- Fautrel B., Le Mo'1 G., Saint-Marcoux B. et al. Diagnostic value of ferretin and glycosylated ferretin in adult-onset Still's disease. *J Rheum* 2001;28:322–9.
- Lambotte O., Cacoub P. et al. High ferretin and low glycosylated ferretin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheum* 2003;30:1027–8.
- Hamidou M.A., Denis M., Barbarot S. et al. Usefulness of glycosylated ferretin in atypical presentations of adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:605.
- Soy M., Ergin M., Paydas S. Lymphadenopathy in adult-onset Still's disease mimicking peripheral T cell lymphocyte. *Clin Rheum* 2004;23:81–2.
- Sono H., Matsuo K., Mijazato H. et al. A case of adult-onset Still's disease complicated by non-Hodgkin's lymphoma. *Lupus* 2000;9:468–70.
- Grom A.A. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Rheum* 2003;1:587–90.
- Arlet J-B., Huong D Le Thi., Marinho A. et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596–601.
- Amenomori M., Migita K., Miyashita T. et al. Cytomegalovirus-associated haemophagocytic in a patient with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumat* 2005;23:100–2.
- Chen D.Y., Lan J.L., Lin F.J. et al. Prainflouratory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with activeuntreated adult-onset Still's disease. *J Rheum* 2004;31:2189–98.
- Saiki O., Uda H., Nishimoto N. et al. Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th 1 cytokine profile. *Clin immune* 2004;112:120–5.
- Efthimion P., Georgy S. Pathogenesis and management of AOSD. *Semin Arthr Rheum* 2006;36(3):144–52.
- Bisagni-Faure A., Job-Deslandre C., Menkes C.J. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Still's disease. *J Rheum* 1992;19:1487–8.
- Fautrel B., Borget C., Rozenberg S. et al. Corticosteroid sparing effect of low dose metothexate treatment in Still's disease. *J Rheum* 1999;26:373–8.
- Vignes S., Wechsler B., Amoura L. et al. Intravenous immunoglobulin in adult-onset Still's disease refractory to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Clin Exp Rheumat* 1998;16:295–8.
- Emmeneger U., Frey U., Reimers A. et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous Ig treatment in reactive macrophage activation syndrome. *Am J Hematol* 2001;68:4–10.
- Aarntzen E.H., van Riel P.L., Barrera P. Refractory adult-onset Still's disease and hypersensitivity to NSAID and cyclooxygenase-2 inhibitors: are biological agents the solution? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1523–4.
- Cavagna L., Caporali R., Epis O. et al. Infliximab in the treatment of AOSD refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheum* 2001;19:329–32.
- Fautrel B., Sibilia J., Mariette X. et al. Tumor necrosis factor? blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):262–6.
- Husni M.E., Maier A.L., Mease P.J. et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arth Rheum* 2002;46:1171–6.
- Quartier P., Taupin P., Bourdeant F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of JIA according to the onset type. *Arth Rheum* 2003;48:1093–101.
- Vasques Godinho F.M., Parreira Santos H.I., Canas da Silva I. Refractory adult-onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647–8.
- Fitzgerald A.A., Leclercq S.A., Jan A. et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthr Rheuman* 2005;52:1794–803.
- Kallioli G.D., Georgion P.E., Andonopoulos I.A. et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:842–3.
- Lequerre T., Quartier P., Rossellini D. et al. IL-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302–8.
- De Bandt M., Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:153–4.
- Nishimoto N., Hashimoto J., Migasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for RA, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from x ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
- Kawashima M., Yamamura M., Tonai M. et al. Levels of IL-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arth Rheum* 2001;44:550–60.
- Conigliaro P., Priori R., Bamberdieri M. et al. Lymph node IL-18 expression in adult-onset Still's disease. *A.R.D* 2009;68:442–3.
- Ahmadi-Simab K., Lamprecht P., Jankoviak C. et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1117–8.