

Вариант overlap-синдрома: трансформация болезни Стилла взрослых в ревматоидный артрит (клиническое наблюдение)



А. Р. Бабаева



Е. В. Калинина



Д. С. Звоноренко



А. Л. Емельянова

А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, Д. С. Звоноренко, А. Л. Емельянова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

В реальной клинической практике достаточно часто специалистам-ревматологам приходится сталкиваться с так называемыми overlap-синдромами, характеризующимися феноменом «перекреста», когда дебют иммуновоспалительного процесса соответствует одному ревматическому заболеванию, а в последующем происходит развитие другой нозологической формы. Хорошо известно о возможной трансформации ревматоидного артрита (РА) в системную склеродермию, болезнь Шегрена, системную красную волчанку (СКВ). Наряду с этим особый интерес вызывает вероятность развития аутоиммунного процесса на фоне аутовоспалительного синдрома, к которому относится болезнь Стилла взрослых (БСВ). В статье приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее трансформацию БСВ в спондилоартрит, а затем в РА. Если о переходе системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) в серопозитивный РА имеется достаточно много сообщений, то развитие серопозитивного РА у взрослых с аутовоспалительным синдромом является редкой клинической ситуацией. Анализируемый аспект имеет особое значение в связи с тем, что подходы к ведению пациентов с БСВ и РА существенно различаются по спектру применяемых при данных заболеваниях биологических агентов. Так, если для лечения БСВ рекомендовано применение ингибиторов ИЛ-1, то при подтвержденном диагнозе РА открывается перспектива применения других антицитокиновых средств, прежде всего ингибиторов ИЛ-6. Таким образом, наблюдаемый нами клинический случай интересен не только с позиции важности правильной диагностики нозологической формы иммуновоспалительного процесса на момент выбора оптимального лечения, но и дифференцированного применения биологических агентов, в том числе ингибиторов ИЛ-6 российского производства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Стилла взрослых, ревматоидный артрит, синдром перекреста, левилимаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Overlap syndrome variant: transformation of adults' Still's disease into rheumatoid arthritis (clinical case)

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, D. S. Zvonorenko, A. L. Emelianova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Specialists in rheumatology quite often have to deal with the so-called overlap syndromes, characterized by the phenomenon when the onset of the immune-inflammatory process corresponding to one rheumatic disease later turns to another clinical form or even process. It is well known about the possible transformation of rheumatoid arthritis (RA) into systemic scleroderma, Sjögren's disease, systemic lupus erythematosus (SLE). Along with this, of particular interest is the likelihood of developing an autoimmune process in the setting an autoinflammatory syndrome, which includes adult Still's disease (ASD). The article presents a clinical observation demonstrating the transformation of APS into spondyloarthritis, and then into RA. While there are many reports of the transition from systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) to seropositive RA, the development of seropositive RA in adults with autoinflammatory syndrome is a very rare clinical situation. The analyzed aspect is of particular importance since the approaches to the management of patients with ASD and RA differ significantly in the range of biological agents used in these diseases. So, if the use of IL-1 inhibitors is recommended for the treatment of APS, then with a confirmed diagnosis of RA, the prospect of using other anticytokine agents, preferably IL-6 inhibitors, opens up. Thus, the observed clinical case is interesting not only from the standpoint of the importance of the precise form of the immune mediated disease identification at the time of choosing the optimal treatment, but also the differentiated use of biological agents, including Russian-made IL-6 inhibitors.

KEY WORDS: adult Still's disease, rheumatoid arthritis, overlap-syndrome, levilimab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Проблема сочетанной иммуновоспалительной патологии представляет особый интерес в связи с отсутствием единой концепции данной коморбидности, а также объективными трудностями ведения пациентов с ревматологической коморбидностью в реальной клинической практике. Следует подчеркнуть, что рассматриваемая проблема имеет целый ряд научных и практических аспектов, что отразилось в терминологии и дефинициях, применяемых для описания феномена сочетания иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИБРЗ) [1–3].

Как известно, термин *overlap syndrome* («синдром перекреста») был предложен для обозначения заболеваний или клинических состояний, удовлетворяющих классификационным критериям двух и более ИБРЗ. Впервые он был применен при описании клинического наблюдения пациентов с клинической картиной, трудно различимой между ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ), с наличием иммунологических маркеров обоих заболеваний (ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора) [1, 2]. В настоящее время в ревмато-

логической практике этот термин обычно используется для обозначения трансформации одного ИВРЗ в другое с течением времени. Наряду с термином «overlap-синдром» в ревматологии существует дефиниция «смешанное заболевание соединительной ткани». Впервые это заболевание было описано Шарпом (G. Sharp) как сочетание СКВ, системной склеродермии и полимиозита. При этом были предложены классификационные критерии смешанного заболевания соединительной ткани, характеризующегося более «мягким» течением каждой из включенной в данный синдром патологии и получившего в последующем название «синдром Шарпа» [2–6]. Еще один термин, отражающий наличие иммуновоспалительной коморбидности, – это «недифференцированное заболевание соединительной ткани». Данный термин, предложенный E. Sabo в 1969 году, характеризует состояния, имеющие признаки системного аутоиммунного процесса, но не удовлетворяющие классификационным критериям какого-либо отдельного ИВРЗ. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос, является ли недифференцированное заболевание соединительной ткани самостоятельной формой или это прелюдия (ранняя стадия) какого-либо ИВРЗ [3, 5]. Как следует из представленной терминологии, сочетание различных ревматических процессов возможно уже в дебюте заболевания, и в этом случае более уместен термин смешанного либо недифференцированного заболевания соединительной ткани, тогда как при трансформации одного ИВРЗ в другое обычно применяется термин «overlap-синдром» [3–5].

Приведенный краткий анализ ревматологической коморбидности касается главным образом аутоиммунных процессов, характеризующихся преимущественным нарушением адаптивного иммунитета. Вместе с тем в последние годы растущий интерес вызывают аутовоспалительные процессы, к которым относятся системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА), семейная средиземноморская лихорадка, болезнь Стилла взрослых и целый ряд генетических синдромов, регистрируемых в педиатрической практике [7–10]. Следует подчеркнуть, что существуют принципиальные патогенетические различия между аутоиммунными и аутовоспалительными синдромами. Прежде всего, они касаются вклада нарушений врожденного либо приобретенного иммунитета в развитие заболевания. Особенностью аутовоспалительных синдромов является генетический дефект либо приобретенная поломка системы естественного (врожденного) иммунитета с активацией клеток миелоидного ряда и естественных киллеров, продуцирующих определенный спектр медиаторов воспаления и участвующих в формировании инфламмосомы – внутриклеточного супрамолекулярного комплекса, участвующего в активизации прокаспазы 1. В результате указанного процесса происходит активация цитокинового каскада с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [7, 11–13].

В спектре заболеваний, развитие которых в первую очередь связано с аутовоспалением, особое место занимает болезнь Стилла, впервые описанная английским педиатром Джорджем Фредериком Стиллом (George Frederic Still) в 1897 году у детей и английским ревматологом Эриком Байютерсом (Eric George Lapthorne Bywaters) в 1971 году –

у взрослых. В настоящее время болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит, сЮИА) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания без установленной этиологии. В основе этих заболеваний лежат сходные иммунопатогенетические механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов. БСВ относится к числу орфанных заболеваний, ее годовая частота колеблется от 0,16 до 0,62 на 100 тыс. человек, распространенность – от 1 до 24 случаев на 1 млн человек. Развивается БСВ преимущественно у лиц молодого и среднего возраста, чаще у женщин. В МКБ-10 БСВ представлена как особая клиническая форма серонегативного РА и кодируется шифром M06.1, хотя по своему механизму существенно отличается от РА [2, 7, 9].

Как и при других аутовоспалительных заболеваниях, при БСВ ключевую роль в патогенезе играют реакции врожденного иммунитета, реализуемые клетками миелоидного ряда: моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, естественными киллерами (ЕК). Клетки нативного иммунитета, экспрессируя паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PPRs), включающие толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), Nod-подобные рецепторы (Nod-like-receptors, NLRs), CLEC5A/DAP12 (C-type lectin domain family 5 member A/DNAX activation protein 12), активируются в ответ на патогенные стимулы – «сигналы опасности», которые определяются как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (damage-associated molecular pattern, DAMPs). Следует подчеркнуть, что к PAMPs относятся компоненты микробной стенки (например, липополисахариды), вирусная односпиральная РНК. DAMPs включают широкий круг молекул, в том числе алармины – HMGB1 (high-mobility group protein B1), ИЛ-33, антимикробный пептид LL-37, ИЛ-1 α , дефенсин, белки теплового шока, белки S100, а также конечные продукты гликирования – AGEp (advanced glycation end products), ДНК, гистоны, растворимый CD163, фактор ингибирования макрофагов – МИФ, компоненты нейтрофильных внеклеточных ловушек – NETs (neutrophil extracellular traps) и др. Особое значение в инициации БСВ придают TLRs-зависимой сигнализации NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein-3) инфламмосомы. Этот процесс заключается в активации каспазы 1, участвующей в расщеплении про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 и их трансформации в биоактивные, зрелые молекулы [7, 13–15, 21, 22].

В качестве триггерных факторов БСВ обсуждается участие широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных агентов. С учетом связи между перенесенной инфекцией и манифестацией БСВ, а также наличием маркеров вирусной инфекции у ряда пациентов с БСВ в качестве возможных вирусных триггеров рассматриваются вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус (ЦМВ), парвовирус, коронавирус SARS-CoV-2, что особенно актуально в период пандемии COVID-19. В частности было показано, что увеличение титров IgM антител к ЦМВ и репликации

ДНК-ЦМФ ассоциируется с классическими клиническими проявлениями БСВ (лихорадка, боли в горле, артралгии, сыпь). Не исключается и роль парвовируса в патогенезе БСВ в связи с тем, что неструктурный белок парвовируса В18, активируя NLRP3 инфламмасому, индуцирует экспрессию ИЛ-1 β и ИЛ-18 [7, 11–14, 19].

Клиническая картина БСВ складывается из суставного синдрома, конституциональных и системных проявлений. Поражение суставов имеет место у 70–100 % пациентов, преимущественная локализация – коленные, локтевые суставы, суставы запястья. Артрит первоначально носит транзиторный характер, но может развиваться в хронический деструктивный симметричный полиартрит. Из конституциональных проявлений наиболее частым является рецидивирующая фебрильная лихорадка, предшествующая атаке БСВ. Характерно снижение веса, потеря аппетита, нарастающая слабость, боли в мышцах. Очень важным признаком БСВ является рецидивирующая папулезная или макуло-папулезная кожная сыпь, локализованная на туловище и проксимальных отделах конечностей, которая совпадает по времени с эпизодами лихорадки. К внесуставным и системным проявлениям относятся такие симптомы, как боль в горле, лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, плеврит, абдоминалгия, перикардит [7, 14–16, 22] (табл. 1).

Клиническое течение БСВ условно разделяется на три основных варианта:

- **моноциклический** (или самоограничивающийся) – характеризуется одним эпизодом системных проявлений болезни различной длительности с последующей полной ремиссией;
- **Полициклический, или интермиттирующий**, – характеризуется двумя или более эпизодами системных проявлений болезни, разделенных клинической ремиссией, длящейся не менее 2 месяцев;
- **Хронический суставной** – характеризуется выраженным поражением суставов, приводящим к их деструкции.

Клиническая картина: облигатные симптомы



Gerfaud-Valentin M, et al. Autoimmun Rev 2014;13:708–22; Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22:773–92.

Наиболее информативными лабораторными сдвигами являются гематологические признаки системного воспаления: лейкоцитоз (более $15 \times 10^9/\text{л}$ у 80–90 % больных), повышение СРБ, нормохромная нормоцитарная анемия (у 80–90 % больных), повышенная СОЭ, повышение уровня печеночных ферментов (64–76 %). Высокая концентрация сывороточного ферритина (примерно 1000 нг/мл, то есть в пять раз выше верхней границы нормы – 40–200 нг/мл) позволяет обсуждать наличие болезни с 80%-ной чувствительностью и 40%-ной специфичностью. Важным лабораторным признаком БСВ следует считать отсутствие иммунологических маркеров РА и СКВ (РФ, АЦЦП, АНФ, анти-ДНК) [7, 14–16].

В связи с полиморфностью клинической картины БСВ, необходимостью исключения целого спектра заболеваний, протекающих со сходной картиной, диагностика БСВ представляет непростую задачу и требует строгого выполнения рекомендованных алгоритмов обследования. Следует подчеркнуть, что БСВ, безусловно, является диагнозом исключения. Вместе с тем предложенные варианты классификационных критериев БСВ помогают практическому врачу, ревматологу своевременно заподозрить это заболевание, а затем и подтвердить его наличие, что очень важно для выбора рациональной терапии и профилактики фатальных осложнений, таких как синдром активации макрофагов, респираторный дистресс-синдром, катастрофический АФС. В настоящее время с диагностической целью используются классификационные критерии БСВ, предложенные М. Yamaguchi и соавт. в 1992 году (см. рис.) классификационные критерии Fautrel и соавт. (2002) [14, 15, 18–20].

Диагностические критерии



Colafrenco S, et al. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:749–61.

Рисунок. Классификационные критерии БСВ М. Yamaguchi (1992)

Таблица 2

Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)

Категории	Характеристика	Баллы
А. Поражение суставов исключая дистальные межфаланговые, первый запястнопястный, первый плюснефаланговый	1 большой сустав	0
	2-10 больших суставов	1
	1-3 малых суставов	2
	4-10 малых суставов	3
	>10 суставов (хотя бы 1 малый сустав)	4
В. Серологический тест	Отрицательные РФ и АЦП	0
	Слабо+ тесты на РФ или АЦП	1
	Высоко+ тесты на РФ или АЦП	2
С. Маркеры острой фазы воспаления	Нормальный С-реактивный белок и СОЭ	0
	Аномальные С-реактивный белок и СОЭ	1
D. Длительность симптомов	< 6 недель	0
	≥ 6 недель	1

Наличие 6 из 10 баллов указывает на определенный ревматоидный артрит.

Для верификации БСВ с помощью критериев Yamaguchi необходимо наличие пяти и более критериев, включая три и более больших критерия, а также исключение других заболеваний.

Классификационные критерии БСВ, предложенные Fautrel и соавт. (2002), включают в себя шесть больших критериев (кратковременная лихорадка выше 39 °С, артралгия, транзиторная эритема, фарингит, гранулоцитоз более 80 %, гликозилированный ферритин более 20 %) и два малых критерия (макулопапулезная сыпь, лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$). Для верификации диагноза необходимо не менее четырех больших критериев или три больших и два малых критерия. Обязательным условием для применения критериев является исключение инфекционных, онкологических и аутоиммунных процессов, в том числе ревматоидного артрита (РА) [21–23].

В отличие от системного ЮИА и БСВ, ревматоидный артрит (РА) характеризуется преимущественно нарушением приобретенного (адаптивного) иммунитета с развитием иммунного ответа на собственные тканевые антигены, включая иммуноглобулин G, цитруллинированные пептиды, коллаген, виментин и др. Патоморфологически РА представляет собой пролиферативный синовит с формированием паннуса, приводящего инвазии и эрозивному поражению хряща и подлежащей кости. Наиболее важным клиническим признаком РА является стойкий симметричный полиартрит с поражением мелких суставов. Как известно, для ранней диагностики РА в настоящее время используются классификационные критерии, утвержденные ACR/EULAR (2010) [2, 24] (табл. 2).

Согласно этим критериям, наибольший диагностический вес имеют множественные поражения мелких суставов кистей (3–4 балла) и высокие уровни иммунологических маркеров: РФ и АЦП (2 балла). Применение указанных критериев позволяет повысить качество диагностики РА и своевременно начать адекватную иммуносупрессивную терапию [24].

Как отмечалось выше, в реальной клинической практике нередко возникает ситуация, когда один и тот же пациент соответствует классификационным критериям разных ревматических процессов либо с течением времени демонстрирует трансформацию одного иммуновоспалительного заболевания в другое. В ревматологии хорошо известен синдром «перекреста», или overlap-синдром, при котором в дебюте заболевания пациент соответствует критериям одного заболевания, например РА или аксиального спондилоартрита (аксСпА), а затем наблюдается развитие системной склеродермии (ССД или СКВ в случае РА) либо АС или ПсА в случае аксСпА [3, 24–26].

В контексте рассматриваемой иммуновоспалительной коморбидности особый интерес представляет вопрос о возможном сочетании двух разных по своему механизму ревматических процессов – БСВ и РА. Это аспект особенно актуален,

поскольку в последние годы обсуждается концепция идентичности системного ЮИА и БСВ как различных клинических форм единого аутовоспалительного процесса, манифестирующего в детском (системный ЮИА) либо во взрослом возрасте (БСВ). На наш взгляд, не вполне обоснованно ставить знак равенства между системным ЮИА и БСВ, так как в ряде случаев пациенты с системным ЮИА развивают в последующем серопозитивный РА. Возникающая клиническая ситуация говорит о вероятной трансформации аутовоспалительного процесса в аутоиммунный, к которому в полной мере может быть отнесен достоверный РА. В связи с этим нам хотелось бы поделиться клиническим наблюдением пациентки, которая в дебюте заболевания полностью соответствовала классификационным критериям БСВ, а в последующем через клиническую картину нерентгенологического аксиального спондилоартрита пришла к диагнозу серопозитивного РА [2, 3, 19].

Описание клинического наблюдения

Пациентка Ч., 1988 года рождения, обратилась в клинику факультетской терапии в сентябре 2021 с жалобами на боли воспалительного характера в суставах кистей, плечевых суставах, на боли и отечность левого коленного сустава, на утреннюю скованность в суставах до 2–3 часов, на слабость, повышение температуры до 37,1–37,2 °С в вечерние часы.

Из анамнеза известно, что впервые боли в суставах воспалительного характера возникли в начале ноября 2013 года. Тогда пациентка лечилась в клинике кафедры факультетской терапии Волгоградского государственного университета на базе ГУЗ «Клиническая больница № 7», дата госпитализации – с 08.11.2013 по 17.12.2021, был установлен диагноз «болезнь Стилла взрослых с поражением суставов (артрит), кожи (папулезная сыпь), печени (цитолитический синдром), лимфатических узлов (лимфаденопатия), лихорадочным синдромом».

В ноябре 2013 года поступила в срочном порядке с жалобами на повышение температуры до 38,0–39,8 °С, увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов, появление сыпи на коже живота, плеч папулезного ха-

рактера, выраженные боли в горле. Пациентка была доставлена из дома, контакт с инфекционными больными отрицала, за пределы области не выезжала. На момент поступления прошло 6 месяцев после родов, до поступления в стационар кормила ребенка грудью.

При осмотре в клинике состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести, что было обусловлено суставным и лихорадочным синдромами, снижением веса. адекватно отвечала на вопросы, была пониженного питания. ИМТ – 16,8. Кожа была обычной окраски и влажности, но на коже живота, бедер и обоих плеч выявлялась папулезная сыпь. Пальпировались шейные и подчелюстные лимфатические узлы, мягкие, безболезненные при пальпации, подвижные, не спаянные с окружающими тканями, увеличенные в размере до 1,5–2,0 см. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались, ЧДД – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 90 в минуту, АД – 100/60 мм рт. ст. Живот не увеличен, симметрично участвовал в акте дыхания, при пальпации был мягким и безболезненным, печень не пальпировалась, определялся край селезенки при глубокой пальпации. Симптом поколачивания был отрицательным с обеих сторон. Мочеиспускание было свободным, безболезненным. Жидкого стула не было. При объективном обследовании суставов выявлен артрит правого локтевого сустава – имела место деформация сустава за счет экссудативных явлений, пальпация его была умеренно болезненна, движения с незначительным ограничением из-за болей. Имела место болезненность и небольшая припухлость в лучезапястных суставах, больше слева, диффузная припухлость в области тыла левой кисти.

В отделении было проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование. В анализах крови наблюдался лейкоцитоз до 13,7, гранулоцитоз (80%), палочкоядерный сдвиг до 10%, сегментоядерных лейкоцитов – 70%, лимфоцитов – 13%, моноцитов – 5%, эозинофилов – 2%. Отмечено повышение С-реактивного белка до 162,4 мг/мл, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 34 мм/ч, повышение уровня трансаминаз – аламинотрансаминазы до 147, аспартаттрансаминазы до 118. Пациентке было проведено иммунологическое обследование – анализ на антинуклеарный фактор (АНФ) – отрицательный, на антитела к нативной ДНК – 4,2 (норма до 25), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – 1,2 (норма до 20 МЕ/мл). Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, выявлено увеличение размеров селезенки до 138 мм. По данным эхокардиографии, выявлен пролапс митрального клапана I степени. При рентгенографии суставов костно-суставной патологии не выявлено, отмечена отечность периартикулярных мягких тканей в области левой кисти. Кроме того, был проведен весь необходимый спектр обследования, в результате чего были исключены инфекционная патология и онкологические заболевания.

На основании полученных клинико-лабораторных данных пациентке был установлен диагноз «болезнь Стилла взрослых, с поражением суставов (артрит), кожи (папулезная сыпь), печени (цитолитический синдром), лимфатических узлов (лимфаденопатия), лихорадочным синдромом». Начата терапия системными глюкокортикоидами

(преднизолон 120 мг внутривенно капельно, с последующим переходом на пероральные ГКС – метилпреднизолон в дозе 16 мг), на фоне лечения наблюдалась быстрая положительная динамика – были купированы суставной, кожный синдромы, нормализовалась температура тела, уменьшились в размерах лимфатические узлы, в анализах крови было отмечено снижение острофазовых показателей: СОЭ – до 4 мм/ч, С-реактивного белка – до 12 мг/мл. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой на амбулаторное долечивание с рекомендациями продолжить прием ГКС перорально – метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут, с последующим снижением дозы до минимально поддерживающей или полной отмены при достижении стойкой ремиссии. От предложенной плановой терапии гидроксихлорохином категорически отказалась.

После выписки из стационара состояние пациентки оставалось стабильным – относительно удовлетворительным, она регулярно наблюдалась у ревматолога по месту жительства, снижала дозу метилпреднизолона в течение года под клинико-лабораторным контролем, достигнув поддерживающей дозы 2 мг/сут, а в 2015 году, через 18 месяцев после выписки, полностью отменила глюкокортикостероиды. Несмотря на это, состояние оставалось удовлетворительным, была достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия. Пациентка работала программистом, жалобы отсутствовали, в связи с этим перестала посещать ревматолога.

В конце 2020 года появились жалобы на боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, усиливающиеся в утренние часы, скованность в шейно-грудном, пояснично-крестцовом отделах позвоночника в утренние часы. Кроме того, появились боли в стопах, припухлость пальцев стоп, в феврале 2021 года вновь обратилась к ревматологу. Выполнена МРТ илеосакральных сочленений: выявлен двусторонний сакроилеит II стадии, проведено исследование на HLA-B27: антиген не был обнаружен. В общем анализе крови наблюдалось ускорение СОЭ до 20 мм/ч по Панченкову, повышение уровня С-реактивного белка до 12 мг/мл, ревматоидный фактор не обнаружен. Пациентке был установлен диагноз аксиального спондилоартрита, назначены нестероидные противовоспалительные препараты – нимесулид 100 мг два раза в день. Уже через 2 недели лечения отметила положительный эффект: уменьшились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, боли в суставах стоп. В динамике через месяц – нормализация показателей СРП и СОЭ. Снизила дозу нимесулида до 100 мг, а через 2,5 месяца прекратила его прием.

В августе 2021 года появились выраженные боли воспалительного характера в плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей, впервые появились боли и припухлость в левом коленном суставе, ограничение подвижности в нем, утренняя скованность в суставах в утренние часы до 120 минут, субфебрильная температура в вечерние часы до 37,1–37,4 °С, слабость. Возобновила прием применяемых ранее НПВП (нимесулид, ибупрофен), но они оказывали незначительное противовоспалительное и обезболивающее действие. В октябре 2021 года пациентка вновь обратилась к ревматологу с вышеописанными жалобами. При осмотре состояние было

относительно удовлетворительным. Кожа обычной окраски и влажности. Пальпировались шейные лимфатические узлы, не спаянные с окружающими тканями, безболезненные при пальпации, до 1 см в размере. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 80 уд./мин, АД – 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка не пальпируются. Небольшая припухлость в области лучезапястных и пястнофаланговых суставов, больше справа, пальпация локтевых и лучезапястных суставов, мелких суставов кистей умеренно болезненна, симптом «сжатия» положительный. Левый коленный сустав деформирован за счет экссудативных явлений, пальпация его болезненна, движения умеренно болезненны, ограничено разгибание. При лабораторном обследовании обращало на себя внимание ускорение СОЭ по Панченкову до 36 мм/ч, лейкоцитоз до $10,1 \times 10^{10}$, увеличение С-реактивного белка до 17,5 мг/мл, появление антител к циклическому цитруллинированному пептиду – 49,15 Ед/мл (норма до 17), повышение уровня ревматоидного фактора до 57,66 (норма до 14 МЕ/мл). Кроме этого пациентке было выполнено ультразвуковое исследование левого коленного сустава, выявлена УЗ-картина экссудативно-пролиферативного ворсинчатого синовита, тендинита, лигаментита наружной коллатеральной связки. На рентгенографии кистей выявлено сужение суставных щелей и околосуставной остеопороз – признаки РА I–II стадии по Steinbrocker. На основании полученных данных пациентке был установлен диагноз «ревматоидный артрит, развернутая клиническая стадия, активность 2, DAS28 4,6, рентгенологическая стадия II, ФК II». Назначена терапия метотрексатом в дозе 15 мг/нед в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами и фолиевой кислотой. Коротким курсом назначен метилпреднизолон со стартовой дозы 8 мг в качестве *bridge-therapy* с быстрым снижением дозы и полной отменой через 6 недель. На фоне проводимой терапии суставной синдром был полностью купирован, наблюдалась нормализация лабораторных показателей. Через 3 месяца от начала терапии индекс DAS28 составил 2,4 балла, что соответствует уровню ремиссии, все лабораторные показатели не выходили за пределы нормальных значений.

Как следует из представленного нами наблюдения, в дебюте заболевания пациентка в полной мере соответствовала достоверному диагнозу БСВ, был достигнут быстрый эффект на терапии ГК с полным купированием суставного синдрома и лихорадочного синдрома, нормализацией всех маркеров системного воспаления. Однако в последующем через 7 лет без видимых причин наступил рецидив суставного синдрома в виде воспалительной боли в нижней части спины, периферической артралгии, дактилита стоп, сочетающихся с МРТ-признаками сакроилиита с хорошим ответом на НПВП, что позволило трактовать эту картину как проявление аксиального спондилоартрита. Следующий эпизод характеризовался полиартритом с вовлечением суставов верхних конечностей, включая мелкие суставы кистей. Артрит носил более стойкий характер, сопровождался длительной утренней скованностью, имел место положительный синдром сжатия. При УЗИ выяв-

лены характерные для РА признаки пролиферативного синовита. Появились положительные иммунологические маркеры РА – РФ и АЦЦП. Совокупность клинических, лабораторных и инструментальных данных позволила обосновать достоверный диагноз серопозитивного РА согласно действующим критериям ACR/EULAR (2010) (суммарно 7 баллов) и включить в схему лечения стандартный базисный препарат метотрексат. В настоящее время пациентка находится в стадии медикаментозной ремиссии.

Приведенный клинический случай представляет не только академический, но и практический интерес, так как он демонстрирует необходимость изменения тактики ведения с учетом меняющейся картины заболевания. У наблюдаемой нами пациентки была достигнута цель лечения с помощью стандартных средств. Однако в случае резистентности закономерно встает вопрос о биологической терапии, применение которой зависит от клинической формы ИВРЗ. Так, в случае аутовоспалительного заболевания, такого как БСВ, необходима блокада ИЛ-1 β с помощью канакиумаба, тогда как при РА открывается более широкая перспектива применения биологических агентов различного механизма действия, а также таргетных синтетических препаратов. Применительно к представленному случаю предпочтительней использование ингибитора ИЛ-6 как наиболее эффективного препарата в лечении РА с внесуставными проявлениями, а также препарата, используемого для лечения полиартрикулярного и системного ЮИА в педиатрической практике.

Следует отметить, что в последние годы арсенал антицитокиновых средств пополнился отечественным препаратом левилимаб (Илсира), представляющим собой оригинальное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 производства компании «Биокад». Эффективность и благоприятный профиль безопасности левилимаба в комбинации с метотрексатом были установлены в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (AURORA и SOLAR) [27], в которые включали пациентов с активным РА и недостаточным ответом на монотерапию метотрексатом. В обоих исследованиях преимущество левилимаба над плацебо было подтверждено при анализе как первичных, так и ряда вторичных показателей эффективности, включавших частоту ответа по критериям Американской коллегии ревматологов, достижения низкой активности и ремиссии РА, динамику индексов активности РА, функциональных индексов. Левилимаб подавляет развитие воспалительного каскада за счет блокады как растворимых, так и мембранных рецепторов ИЛ-6 и препятствует активации антиген-презентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов с избыточной продукцией других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков. В Российской Федерации первым показанием для применения левилимаба стала коронавирусная инфекция, сопровождающаяся синдромом высвобождения цитокинов (цитокинового шторма). Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами ИЛ-6, в отличие от некоторых других противоревматических препаратов, прежде всего ритуксимаба и глюкокортикостероидов в средних и вы-

соких дозах, не ухудшает течение COVID-19 и не влияет на иммуногенность вакцинации против COVID-19. Соответственно, у больных, получающих левилимаб, нет необходимости откладывать вакцинацию, подбирать сроки введения вакцины или менять схему лечения препаратом.

На основании собственного опыта мы имеем возможность подтвердить высокую эффективность препарата в лечении тяжелых и среднетяжелых форм COVID-19, включая пациентов с ИВРЗ [28]. Как известно, в 2021 году было одобрено применение левилимаба для лечения РА. С учетом сохраняющегося риска повторных эпидемических вспышек COVID-19 значение эффективной, безопасной и доступной антицитокиновой терапии существенно возрастает, что позволяет рассматривать левилимаб как оптимальную терапевтическую опцию у пациентов с РА, а также при ревматологических overlap-синдромах, в случае трансформации какого-либо ИВРЗ, в том числе БСВ, в достоверный РА.

Список литературы / References

1. Pempveller P. H. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016 Mar-Apr;113 (2): 136–40.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Е. Л. Насонов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. Russian clinical guidelines. Rheumatology. E. L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 p.
3. Шаяхметова Р. У., Ананьева Л. П. Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология. 2019; 13 (1): 11–1. Shayakhmetova R. U., Ananyeva L. P. Mixed connective tissue disease. *Modern rheumatology.* 2019; 13 (1): 11–1.
4. Sharp G. C., Irvin W. S., Tan E. M., et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med.* 1972 Feb; 52 (2): 148–59.
5. Tani C., Carli L., Vagnani S., et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar; 48–49: 46–9. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.008. Epub 2014 Jan 22.
6. Gunnarsson R., Hetlevik S. O., Lilleby V., et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Feb; 30 (1): 95–111. DOI: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
7. Насонов Е. Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (6): 645–665. Nasonov E. L., Feist E. Adult Still's disease: new horizons. *Scientific and practical rheumatology.* 2021; 59 (6): 645–665.
8. Tomaras S., Goetzke C. C., Kallinich T., Feist E. Adult-onset Still's disease: Clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med.* 2021;10 (4): 733.
9. Bywaters E. G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971; 30 (2): 121–133.
10. Лебедева В. В., Муравьев Ю. В. Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (4): 506–514.
11. Schett G., Dayer J. M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12 (1): 14–24.
12. Dinarello C. A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15 (10): 612–32.
13. Ter Haar N. M., Jansen M. H. A., Frenkel J. F., Vastert S. J. How autoinflammation may turn into autoimmune inflammation: Insights from monogenic and complex IL-1 mediated auto-inflammatory diseases. *Clin Immunol.* 2020; 219: 108538.
14. Mitrovic S., Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med.* 2021;10 (12): 2633.

Сведения об авторах

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-8837-3674

Звоноренко Денис Сергеевич, ассистент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-5335-9151

Емельянова Анна Львовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0003-2090-0973

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Бабеева Аида Руфатовна. E-mail: arbabeeva@list.ru

Для цитирования: Бабеева А. Р., Калинина Е. В., Звоноренко М. С., Емельянова А. Л. Вариант overlap-синдрома: трансформация болезни Стилла взрослых в ревматоидный артрит (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит.* 2022; (15): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-7-13>

15. Моисеев С. В., Новиков П. И., Рамеев В. В. Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26 (4): 15–20. Moiseev S. V., Novikov P. I., Rameev V. V. Still's disease in children and adults: new concepts of pathogenesis and modern methods of treatment. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017; 26 (4): 15–20.
16. Чичкова Н. В., Сулимов В. А., Шедрина И. С., Арутюнян Г. К. Болезнь Стилла взрослых: особенности клинического течения и трудности диагностики. *РМЖ «Медицинское обозрение».* 2015; 17. Chichkova N. V., Sulimov V. A., Shchedrina I. S., Arutyunyan G. K. Still's disease in adults: features of the clinical course and difficulties in diagnosis. *RMJ «Medical review».* 2015; 17.
17. Имамединова Г. Р., Чичасова Н. В. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. *Современная ревматология.* 2014. № 4. С: 39–42. Imamedtinova G. R., Chichasova N. V. Still's disease in adults: clinical cases. *Modern Rheumatology.* 2014. No. 4. P: 39–42.
18. Нигматьянова А. А., Абдракипов Р. З., Сухорукова Е. В. и др. Длинный путь к диагнозу: болезнь Стилла взрослых. *Практическая медицина.* 2015; 2: 79–81. Nigmatyanova A. A., Abdurapov R. Z., Sukhorukova E. V. Long way to diagnosis: adult Still's disease. *Practical Medicine.* 2015; 2: 79–81.
19. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (2): 169–182. Nasonov E. L., Aleksandrova E. N., Novikov A. A. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Bulletin of RAMN.* 2015; 70 (2): 169–182.
20. Черевкова Е. В., Солоденкова К. С., Бабеева А. Р. Трудности диагностики болезни Стилла у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение). *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2011; 3 (31): 52–54. Cherevkova E. V., Solodenkova K. S., Babaeva A. R. Difficulties in diagnosing Still's disease in adults in modern clinical practice (clinical observation). *Volograd Scientific Medical Journal.* 2011; 3 (31): 52–54.
21. Kessel C., Hedrich C. M., Foell D. Innately adaptive or truly autoimmune: Is there something unique about systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (2): 210–219.
22. Betrains A., Staels F., Schrijvers R., Meyts I., Humblet-Baron S., De Langhe E., et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (4): 102774.
23. Inoue N., Shimizu M., Tsunoda S., Kawano M., Matsumura M., Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2016; 169: 8–13.
24. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun; 79 (6): 685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.
25. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 680–682. Published Online First: 20 May 2020.
26. 2019 Update of the American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 10, October 2019, pp. 1599–1613.
27. Мазуров В. И., Королев М. А., Пристром А. М., Кундер Е. В. и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология.* 2021; 15 (4): 13–23. Mazurov V. I., Korolev M. A., Pristrom A. M., Kunder E. V. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial, SOLAR). *Modern Rheumatology.* 2021; 15 (4): 13–23.
28. Калинина Е. В., Лекарева И. В., Звоноренко М. С., Емельянова А. Л., Кострюкова И. В., Щербинина Е. В., Бабеева А. Р. Ревматические заболевания и коронавирусная инфекция: опыт применения левилимаба. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 7–12. Kalinina E. V., Lekareva I. V., Zvonorenko M. S., Emelianova A. L., Kostryukova I. V., Scherbinina E. V., Babaeva A. R. Rheumatic diseases and coronavirus infection: experience with levilimab. *Medical Alphabet.* 2021; (16): 7–12.

Статья поступила / Received 05.07.22

Получена после рецензирования / Revised 07.07.22

Принята к публикации / Accepted 08.07.22

About authors

Babaeva Aida R., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Kalinina Elena V., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-8837-3674

Zvonorenko Denis S., assistant at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-5335-9151

Emelianova Anna L., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0003-2090-0973

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabeeva@list.ru

For citation: Babaeva A. R., Kalinina E. V., Zvonorenko M. S., Emelianova A. L. Overlap syndrome variant: transformation of adults' Still's disease into rheumatoid arthritis (clinical case). *Medical alphabet.* 2022; (15): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-7-13>