

Получена: 20 сентября 2023 / Принята: 12 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 Декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.029

УДК 616.72-002-085

ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Алида Ш. Каскабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Гульжакан К. Капанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6574-6581>

Айнур С. Ботабаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1391-8294>

Анис К. Бекишева²

¹ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра внутренних болезней и ревматологии, г. Семей, Республика Казахстан;

² Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», Кардио-ревматологическое отделение, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

В настоящее время болезнь Стилла взрослых представляет собой редкое, не имеющее специфических клинических симптомов заболевание неясной этиологии, с неодинаковыми патогенетическими механизмами развития патологического процесса различных возрастных группах, что формирует многообразие клинических вариантов течения данного заболевания. Вследствие этого, до сих пор, остаются не полностью решенными задачами выбор методов лекарственной терапии и прогнозирования течения болезни Стилла взрослых, не разработано каких-либо доказанных методов первичной профилактики в мировом масштабе.

В течение последних трех десятилетий в современной научной медицинской литературе описываются спорадические случаи данного заболевания с указанием различных эмпирически подобранных лекарственных средств, оказавших положительное действие, позволившее остановить болезнь или добиться ремиссии.

Изучение различных патогенетических и клинических аспектов болезни Стилла взрослых необходимо врачам многих специальностей, поскольку к настоящему времени накопился большой клинический материал, свидетельствующий об очень медленном, но все-таки росте распространенности этого заболевания во всем мире.

В представленной статье дается описание клинического случая болезни Стилла взрослых, при которой наряду с типичными критериями имели место редко встречающиеся симптомы, подчеркивающие особенность данной истории болезни, а также описан положительный лечебный эффект использования ингибиторов интерлейкина – 6 в качестве патогенетической терапии.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, клиника, диагностические критерии, тоцилизумаб.

Summary

VARIANT OF ADULT-ONSET STILL'S DISEASE: CASE REPORT

Alida Sh. Kaskabayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Gulzhakan K. Kapanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6574-6581>

Ainur S. Botabaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-1391-8294>

Anis K. Bekisheva²

¹ NJSC "Semey Medical University", The department of internal medicine and rheumatology, Semey c., Republic of Kazakhstan;

² The University Hospital of the NJSC "Semey Medical University", Cardiorheumatological department, Semey c., Republic of Kazakhstan;

Currently, Still's disease in adults is a rare disease of unknown etiology that does not have specific clinical symptoms, with different pathogenetic mechanisms for the development of the pathological process in different age groups, which creates a variety of clinical options for the course of this disease; as a result, drug methods still remain an incompletely solved problem. Therapy and prediction of the course of Still's disease in adults, no proven methods of primary prevention have been developed on a global scale.

Over the past 3 decades, modern scientific medical literature has described sporadic cases of these diseases, indicating various empirically selected drugs that had a positive effect, stopping the disease or achieving remission.

The study of various pathogenetic and clinical aspects of Still's disease in adults is necessary for doctors of many specialties, since to date a large amount of clinical material has accumulated, indicating a very slow, but still increasing prevalence of this disease throughout the world.

The presented article describes a clinical case of Still's disease in adults, in which, along with typical criteria, there were rare symptoms that highlight the peculiarity of this case history, and also describes the positive therapeutic effect of using interleukin-6 inhibitors as pathogenetic therapy.

Key words: adult Still's disease, clinical picture, diagnostic criteria, tocilizumab.

Түйіндеме

**ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ СТИЛЛ АУРУЫ АҒЫМЫНЫҢ НҰСҚАСЫ:
КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ****Алида Ш. Каскабаева¹**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Гульжакан К. Капанова¹**, <https://orcid.org/0000-0001-6574-6581>**Айнур С. Ботабаева¹**, <https://orcid.org/0000-0003-1391-8294>**Анис К. Бекишева²**¹ «Семей медициналық университеті» КеАҚ, Ішкі аурулар мен ревматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;² «Семей медициналық университеті» КеАҚ Оқу ауруханасы, Кардиоревматология бөлімшесі, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Қазіргі уақытта ересектердегі Still ауруы - бұл аурудың ағымының әртүрлі клиникалық нұсқаларын жасайтын әртүрлі жас топтарындағы патологиялық процестің дамуының әртүрлі патогенетикалық механизмдері бар ерекше клиникалық белгілері жоқ, этиологиясы белгісіз сирек ауру. Нәтижесінде дәрілік әдістер әлі күнге дейін толық шешілмеген мәселе болып қала береді. Ересектердегі Стилл ауруының терапиясы мен ағымын болжау, әлемдік ауқымда бастапқы алдын алудың дәлелденген әдістері әзірленбеген.

Соңғы 3 онжылдықта қазіргі заманғы ғылыми медициналық әдебиеттерде бұл аурулардың спорадикалық жағдайлары сипатталды, бұл ауруды тоқтатуға немесе ремиссияға қол жеткізуге оң әсер еткен әртүрлі эмпирикалық таңдалған препараттарды көрсетеді.

Ересектердегі Still ауруының әртүрлі патогенетикалық және клиникалық аспектілерін зерттеу көптеген мамандықтардың дәрігерлері үшін қажет, өйткені бүгінгі күнге дейін бұл аурудың бүкіл әлемде өте баяу, бірақ әлі де өсіп келе жатқан таралуын көрсететін көптеген клиникалық материалдар жинақталған.

Ұсынылған мақалада ересектердегі Стилл ауруының клиникалық жағдайы сипатталған, онда типтік критерийлермен қатар осы жағдайдың тарихының ерекшелігін көрсететін сирек белгілер болған, сонымен қатар патогенетикалық терапия ретінде интерлейкин-6 тежегіштерін қолданудың оң емдік әсері сипатталған.

Түйінді сөздер: ересек Стилл ауруы, клиникалық көрініс, диагностикалық критерийлер, тоцилизумаб.

Библиографическая ссылка:

Каскабаева А.Ш., Капанова Г.К., Ботабаева А.С., Бекишева А.К. Вариант течения болезни Стилла взрослых: клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2023. 6 (Т.24). С. 271-274. doi 10.34689/SH.2023.25.6.029

Kaskabayeva A.Sh., Kapanova G.K., Botabaeva A.S., Bekisheva A.K. Variant of adult-onset Still's disease: case report // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 271-274. doi 10.34689/SH.2023.25.6.029

Каскабаева А.Ш., Капанова Г.К., Ботабаева А.С., Бекишева А.К. Ересектердегі Стилл ауруы ағымының нұсқасы: клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 271-274. doi 10.34689/SH.2023.25.6.029

Введение

Современная медицинская наука за последние десятилетия шагнула далеко вперед в вопросах более глубокого изучения этиологии и патогенеза многих, казалось бы, давно известных заболеваний, что было достигнуто путем применения высокотехнологичных диагностических методов, приведших к существенному пересмотру сложившихся ранее представлений о механизмах формирования известных и часто встречающихся заболеваний человека. Кроме того, благодаря обнаружению точных механизмов повреждения нормального метаболизма тканей при том или ином патологическом процессе, были созданы новые лекарственные средства, значительно изменившие прогноз при многих тяжелых заболеваниях человека, которые ранее считались неизлечимыми. Однако, в настоящее время остается много нерешенных вопросов этиопатогенеза и лечения редко встречающихся в человеческой популяции заболеваний, что значительно затрудняет проведение масштабных фундаментальных научных исследований и, следовательно, значительно удлинняет их

диагностический поиск и негативно отражается на лечебной тактике, не имеющей четкой доказательной базы. В настоящее время к таким заболеваниям можно смело отнести болезнь Стилла взрослых, представляющую собой редкое аутовоспалительное заболевание, которое в отличие от других форм известных аутовоспалительных нозологий характеризуется полиморфными генетическими аномалиями, без выявления какого-то одного дефектного гена, что обуславливает значительную пестроту клинической картины заболевания.

К текущему моменту в доступной научной литературе описаны три различных клинических варианта течения болезни Стилла взрослых, которая, как подчеркивают многие авторы, является самостоятельным аутовоспалительным заболеванием в отличие от синдрома Стилла, являющегося вариантом течения ювенильного серонегативного ревматоидного артрита, что безусловно, свидетельствует о дополнительной аутоиммунной природе возникновения данного феномена наряду с определенной генетической предрасположенностью [3,4,5,6].

Таким образом, болезнь Стилла взрослых продолжает оставаться в настоящее время довольно загадочным заболеванием, для которого характерна ярко выраженная неспецифичность клинических симптомов с многочисленными дополнительными вариантами повреждения внутренних органов [1,2].

Следовательно, постановка правильного диагноза возможна при условии достаточно большого диагностического поиска с исключением всех, наиболее вероятных, распространенных заболеваний и, что не менее важно, информированности практических врачей о данной болезни и методах ее современного лечения.

Клиническое наблюдение.

Нами представлен клинический случай болезни Стилла взрослых, диагностированный в условиях кардиоревматологического отделения учебного госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» с целью демонстрации сложного дифференциально-диагностического поиска у пациентки с лихорадкой неясного генеза, в результате которой была верифицирована болезнь Стилла взрослых, имевшей свои особенности клинического течения и лечебной тактики.

Пациентка К., 19 лет, поступила 18.04.2023 года в Городскую инфекционную больницу г. Семей с жалобами на повышение температуры тела до 38-40 градусов, озноб, ломоту во всем теле, кожные высыпания розового цвета по всему телу, общую слабость, жгучие боли и першение в горле, боли в шейном отделе позвоночника.

Из анамнеза заболевания установлено, что заболела остро, с 12.04.2023 года, когда на фоне полного здоровья появились вышеперечисленные симптомы, в связи с чем больная самостоятельно начала принимать внутрьамоксциллинаклавуланат, парацетамол, фарингосепт. На фоне этого лечения состояние больной не улучшалось: продолжали беспокоить эпизоды повышения температуры тела до 40 градусов, сопровождавшиеся усилением кожной сыпи с зудом и сильным ознобом, усилилась слабость, присоединилась головная боль, 18.04.2023 г больная была госпитализирована в городскую инфекционную больницу после осмотра врача скорой и неотложной помощи. В условиях инфекционного стационара были исключены острые инфекционные заболевания и начато комплексное обследование с целью выяснения причины лихорадки неясного генеза.

Были получены следующие данные:

- *Общий анализ крови:* Нв – 100 г/л, Лей-20,3x10⁹/л, нейтрофилы-92,8%, моноциты – 2%, Лимфоциты-6,2%, СОЭ -56 мм/час. В серии дополнительных общих анализов крови сохранялся лейкоцитоз с нейтрофилезом, СОЭ в пределах 60-67 мм/час.

Биохимические анализы крови: СРБ-198 г/л, прокальцитонин – 0,46 нг/мл, ферритин -1247 мкг/л, АЛТ – 62,5 мг/л, общий белок – 50 г/л, общий билирубин – 16,4 мкмоль/л, Калий – 4,0 ммоль/л, натрий – 134 ммоль/л, креатинин – 86 мкмоль/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, кальций – 1,9 ммоль/л, глюкоза сыворотки крови – 5,6 ммоль/л, ЛДГ на анализаторе – 506 ЕД/л, магний – 0,58 ммоль/л, ЛПНП – 1,03 ммоль/л, ЛПВП-

0,25 ммоль/л, триглицериды в сыворотке крови – 1,76 ммоль/л.

В динамике уровень прокальцитонина в крови находился в пределах 0,51-0,87 нг/мл, уровень ферритина крови колебался в пределах 1264-1457 мкг/л.

Коагулограмма крови: АЧТВ – 29,1 сек, фибриноген – 3,8 г/л, протромбиновое время - 13,2 сек, ПТИ – 66,3%, МНО-1,23, Д – димер (многократно) в плазме крови – 10 нг/мл.

Железо в сыворотке крови – 2,0 мкмоль/л, ОЖСС плазмы крови – 30 ммоль/л.

Антистрептолизин «О»- 22ЕД.

Кровь на ревмофактор – 39 МЕ/мл.

Кровь на LE – клетки – отрицательно.

Антитела к двуспиральной ДНК – 1:10 (низкий титр).

Антитела к нуклеарному фактору (АНФ) - отрицательно; ИЛ- 1 – Бетта 5нг/мл, ИЛ- 6-17pg/ml.

Антитела к DF-S70 - резкоположительно.

Общий иммуноглобулин Е (маркер аллергии IgE) – положительно, КП=219,0.

ПЦР на вирус Эпштейна-Барра – отрицательно.

ПЦР на вирус гепатита В, С – отрицательно.

Реакция Райта-Хеддльсона – отрицательно.

Антитела к описторхам – отрицательно, КП=0,09.

Covid- 19 – антитела IgM и IgG к N-белку SARS-CoV-2 – отрицательно.

Кровь на ВИЧ – отрицательно.

Антитела к трихомонадам IgG – отрицательно.

УЗИ поверхностных лимфатических узлов:

Признаки лимфаденопатии периферических лимфатических узлов (околоушных, шейных, подмышечных, паховых) реактивного характера, доброкачественной природы.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: данных за воспалительный, объемный процессы в брюшной полости и забрюшинном пространстве не найдено. Умеренная гепатомегалия.

Компьютерная томография органов грудной клетки: патологии не выявлено.

ЭКГ: Синусовая тахикардия, вертикальное положение ЭОС. Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса.

ЭхоКГ: Полостные размеры сердца не расширены, дополнительная хорда в полости левого желудочка. Умеренное уплотнение створок митрального клапана, обнаружены мелкие вегетации до 2 мм, небольшая регургитация на митральном клапане, сепарация листков эпикарда и перикарда шириной 4 мм (около 60 мл). Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная, ФВ=65%.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, почек. Свободная жидкость в брюшной полости.

МРТ головного мозга: Признаки энцефалопатии, умеренной наружной гидроцефалии.

МРТ органов малого таза: Признаки асцита.

В период диагностического поиска пациентка была проконсультирована узкими специалистами:

гематологом, онкологом, дерматовенерологом, аллергологом, ревматологом, фтизиатром.

После получения выше указанных лабораторных и инструментальных данных был проведен консилиум с участием кардиологов. В связи с обнаружением лейкоцитоза с нейтрофилезом, диспротеинемии, анемии, вегетаций на митральном клапане на фоне продолжающейся лихорадки был поставлен клинический диагноз: Инфекционный эндокардит, острое течение, первичный, недостаточность митрального клапана I степени, N₀- I. В связи с этим больная была переведена в больницу скорой медицинской помощи г. Семей, в кардиологическое отделение, где находилась с 28.04.23г по 12.05.23 года. Больной начата массивная антибактериальная терапия, вновь проведено динамическое лабораторное обследование. В результате повторного Эхо-КГ-наблюдения в динамике за состоянием пациентки, установления факта отсутствия какой – либо положительной динамики заболевания на фоне комплексного антибактериального и дезинтоксикационного лечения решением консилиума врачей БСМП диагноз инфекционного эндокардита был снят.

После повторного осмотра ревматолога пациентка была переведена в кардиоревматологическое отделение УГ МУС для уточнения диагноза и лечения.

На основании решения консилиума врачей-ревматологов больной был выставлен заключительный клинический диагноз: болезнь Стилла взрослых, моноциклическая форма.

После постановки данного диагноза пациентке была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном №5 раз, на которую не было положительного ответа: сохранилась лихорадка, рецидивировала кожная сыпь, озноб.

Учитывая отсутствие в клинике болезни полиартрита, отсутствие положительного эффекта гормональной терапии, высокую вероятность развития синдрома активации макрофагов, консилиумом врачей было принято решение о применении ингибитора интерлейкина – 6 – тоцилизумаба («Акторма») по 162 мг п/к один раз в неделю.

На фоне применения тоцилизумаба произошло значительное улучшение состояния больной: ликвидирована лихорадка, исчезла кожная сыпь, появился аппетит, нормализовалось общее состояние. После 2-х инъекций препарата больная была выписана на амбулаторное лечение.

Период наблюдения за пациенткой в амбулаторных условиях составляет 4 месяца. На фоне поддерживающей терапии тоцилизумабом состояние пациентки удовлетворительное, жалоб нет.

Заключение: Описанное нами клиническое течение болезни Стилла взрослых вновь свидетельствует о

сложности диагностики данного заболевания и еще раз подтверждает мнение врачей всех специальностей о том, что этот патологический процесс является диагнозом исключения. Особенностью данного клинического случая является наличие у пациентки редко встречающихся симптомов, а именно:

1) поражение эндокарда с формированием на клапанах сердца вегетаций, обусловленных развитием неинфекционного тромбоэндокардита, а также

2) асептический перитонеальный синдром, сопровождавшийся развитием асцита. Остальные клинико-лабораторные синдромы соответствовали большинству критериям предложенным в 1992 году М. Yamaguchi et al (7).

Кроме того, проведенный нами анализ лечения в описываемом клиническом случае подтвердил тот факт, что не во всех случаях болезни Стилла взрослых есть положительный лечебный эффект глюкокортикоидов, что связано с особенностями патогенеза заболевания. С другой стороны, данный клинический случай продемонстрировал высокую эффективность ингибитора гиперлейкина – 6 тоцилизумаба в стандартных дозах, который может быть использован практичными врачами при рефрактерной форме болезни Стилла взрослых, не купируемой базисными противовоспалительными препаратами.

Литература:

1. Asherson R., Pascoe Z. Adult onset Still's disease: response to Enbrel *Ann Rheum Dis.* 2002. 61:28:452-454.
2. Fautrel B., Zing E., Golmard J., et al. Proposal for a New set of classification criteria for adult onset Still's disease // *Medicine*, 2002. 81:194-200.
3. Hoshino T., Ohta A., Yang D., et al. Elevated serum interleukin-6, interferon – and tumor necrosis factor – a levels in patients with adult onset Still's disease // *J. Rheumatol.*, 1998. 25:396-398.
4. Koizumi R., Tsurada Y, et al. Treatment of adult Still's disease with dexametazone, an alternative to prednisolone // *Scand J. Rheumatol* 2000. 29:396-398.
5. Mok C., Lan C., Wong R. Clinical characteristics? Treatment and outcome of adult onset Still's disease in Southern Chinese // *J. Rheumatol.*, 1998. 25:2345-2351.
6. Pouchot J., Sampalis J., Beadet F., et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients // *Medicine*, 1991. 70:118-136/
7. Yamaguchi M., Ohta A., et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // *J. Rheumatol.*, 1992. 19:424-430.
8. Yoroyama M., Suna A., Shinozawa T. et al. A case of adult onset Still's disease complicated with adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation // *Jpn J. Clin Immunol.*, 1995. 18:207-214.

Контактная информация

Капанова Гульжакан Кабылкадыровна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Кабанбай батыра 48-45.

E-mail: gul.kapanova@mail.ru

Телефон: 8-778-985-27-32