

## Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи

Имамединова Г.Р.<sup>1,2</sup>, Чичасова Н.В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;<sup>1</sup>105043, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4; <sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Частота болезни Стилла у взрослых (БСВ) в мире составляет 0,16 на 100 тыс. в год. Ведущими симптомами БСВ являются поражение суставов, лихорадка, кожная сыпь и нейтрофильный лейкоцитоз при отсутствии ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови и синовиальной жидкости. На начальном этапе может наблюдаться моноартрит, чаще лучезапястного тазобедренного или коленного суставов. Затем поражение принимает характер олиго- или полиартрита. У всех больных отмечается вовлечение мышечно-скелетной системы, проявляющееся артралгией, артритом и миалгией. У большинства пациентов поражение суставов прогрессирует и развивается деструктивный полиартрит. Часто выявляется симметричное поражение запястно-фаланговых и дистальных межфаланговых суставов. Поражение кожи проявляется макулопапулезной или розеолезной сыпью, локализующейся на груди, спине, плечах, иногда на ногах, в зонах механического раздражения. Боль в горле с признаками фарингита — характерный ранний симптом болезни. Могут наблюдаться поражение печени, сердечно-сосудистой системы, легких, лимфаденопатия, спленомегалия. Чаще отмечается хроническое течение болезни. Описаны два случая БСВ. Первый случай демонстрирует отсутствие у врача опыта диагностики и ведения больных БСВ, что привело к неправильной трактовке нарастания активности болезни на фоне назначения субклинических доз метотрексата (МТ) и было расценено как осложнение терапии. Назначение адекватной дозы МТ позволило добиться клинико-лабораторной ремиссии, отменить глюкокортикоиды (ГК).

Во втором случае у больной с рецидивирующим вариантом течения БСВ и слабой выраженностью клинических симптомов необоснованное назначение высоких доз ГК сопровождалось развитием нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** болезнь Стилла у взрослых; симптомы; диагностика; лечение.

**Контакты:** Наталия Владимировна Чичасова; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Имамединова ГР, Чичасова НВ. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. Современная ревматология. 2014;(4):39–42.

**Adult-onset Still's disease: Clinical cases**Imametdinova G.R.<sup>1,2</sup>, Chichasova N.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia<sup>1,2</sup>, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 105043; <sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

The annual incidence of adult-onset Still's disease (AOSD) worldwide is 0.16 cases per 100,000 persons. Its leading symptoms are joint involvement, fever, skin rash, and neutrophilic leukocytosis in the absence of rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies in serum and synovial fluid. In its initial stage, there may be monoarthritis more commonly of the wrist, hip, or knee. Then the lesion assumes the pattern of oligo- or polyarthritis. Musculoskeletal involvement appearing as arthralgia, arthritis, and myalgia is noted in all patients. In the majority of patients, articular involvement progresses and destructive polyarthritis develops. Symmetric involvement of the carpophalangeal and distal interphalangeal joints is frequently detected. Skin lesion manifests itself as maculopapular or roseolous rashes on the chest, back, shoulders, occasionally on the legs, or in the areas of mechanical irritation. A sore throat with the signs of pharyngitis is a characteristic early symptom of the disease. There may be involvements of the liver, cardiovascular system, lung, as well as lymphadenopathy, or splenomegaly. The chronic course of the disease is more frequently noted.

The paper describes two cases of AOSD. One case demonstrates that the physician has no experience in diagnosing and managing patients with AOSD, resulting in the misinterpretation of the increase in disease activity when the subclinical doses of methotrexate (MT) are used, which has been regarded as a therapeutic complication. The use of the adequate dose of MT could achieve a clinical and laboratory remission and discontinue glucocorticoids (GC).

In the other case of recurrent AOSD and mild clinical symptoms, the unreasonable use of high GC doses gave rise to adverse reactions.

**Key words:** adult-onset Still's disease; symptoms; diagnosis; treatment.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**For reference:** Imametdinova GR, Chichasova NV. Adult-onset Still's disease: Clinical cases. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):39–42.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-39-42>

Болезнь Стилла была описана британским врачом Д. Стиллом в 1897 г., хотя первое сообщение о взрослых пациентах с симптомами болезни Стилла появилось в журнале «Lancet» годом раньше [1]. Долгое время она считалась тяжелой разновидностью ювенильной формы ревматоидного артрита (РА). Лишь в 1971 г. Э. Байуотерс опубликовал

многочисленные наблюдения этого заболевания у взрослых пациентов [2].

Частота болезни Стилла у взрослых (БСВ) в мире составляет 0,16 на 100 тыс. населения в год. Первый пик заболеваемости приходится на 15–25 лет, второй — на 36–46 лет. Очень редко заболевание развивается после

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

70 лет. Болезнь встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

**Ведущие симптомы**

Ведущими симптомами БСВ являются поражение суставов, лихорадка, кожная сыпь и нейтрофильный лейкоцитоз при отсутствии ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови и синовиальной жидкости.

На начальном этапе может наблюдаться моноартрит, чаще лучезапястного тазобедренного или коленного суставов. Затем поражение принимает характер олиго- или полиартрита. Поражение мышечно-скелетной системы, проявляющееся артралгией, артритом и миалгией, наблюдается у всех больных. У большинства пациентов поражение суставов прогрессирует с развитием деструктивного полиартрита. Лишь в небольшом числе случаев имеются только артралгии и миалгии. Часто отмечается симметричное поражение запястно-фаланговых и дистальных межфаланговых суставов (последнее очень редко наблюдается при других ревматических заболеваниях). Артрит не мигрирующий, нередко ассоциируется с длительной утренней скованностью.

Лихорадка обычно септического типа, отмечается ежедневно, реже 2 раза в течение дня — в утренние и вечерние часы, характеризуется очень быстрым подъемом температуры тела (на 4 °С в течение 2–3 ч). У 20% пациентов повышенная температура сохраняется в течение всего дня.

Поражение кожи проявляется макулопапулезной или розеолезной сыпью розовой или реже фиолетовой окраски (рис. 1) с локализацией на груди, спине, плечах, иногда на ногах, в зонах механического раздражения. Сыпь практически не встречается на лице, ладонях и пятках. Чаще лихорадка появляется в вечернее и ночное время. В ряде случаев сыпь нестойкая, отмечается только на высоте подъема температуры и может сопровождаться зудом. Поскольку больной может не заметить сыпь, врачебный осмотр во время вечерних обходов помогает выявить этот диагностический признак. Сыпь при БСВ присутствует более чем у 85% пациентов и почти патогномонична.

Практически у всех пациентов наблюдаются выраженное ускорение СОЭ, у большинства (80–90%) — в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом ( $>15\ 000/\text{мм}^3$ ), нормоцитарная, нормохромная анемия, редко Кумбс-положительная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, очень редко тромбоцитоз. Характерны повышение уровня сывороточного ферритина, сывороточного интерлейкина (ИЛ) 18 (если доступен для анализа) и снижение концентрации гликозилированной фракции ферритина. РФ, АЦЦП и антинуклеарный фактор (АНФ) не выявляются.

При БСВ деструкция, как и при серонегативном варианте ревматоидного артрита (РА), чаще развивается в области лучезапястного сустава (деструкция запястно-пястных и межпястных суставов), что отмечается примерно у 1/4–1/3 больных, и тазобедренного сустава. Описана прогрессирую-



**Рис. 1.** Типичная сыпь при БСВ

щая деструкция тазобедренных суставов, приводящая к необходимости эндопротезирования в первые 2–3 года БСВ.

Частота симптомов БСВ, по данным разных авторов, приведена в клиническом обзоре P. Efthimiou и соавт. [3] (см. таблицу).

**Частые симптомы**

Боль в горле с признаками фарингита — характерный ранний симптом болезни, редко встречающийся при других ревматических заболеваниях. Часто бывает первым признаком БСВ.

Поражение печени проявляется ее увеличением, повышением уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы в  $\geq 3$  раз по сравнению с верхней границей нормы. Лимфаденопатия характеризуется увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Наблюдается у 65% пациентов с БСВ. В половине случаев имеется увеличение шейных лимфатических узлов. Увеличенные лимфатические узлы при БСВ подвижны, умеренно плотной консистенции. Спленомегалия выявляется у 1/3 пациентов. Поражение сердечно-сосудистой системы и легких проявляется перикардитом (очень редко миокардитом), плевритом, которые выявляются у 30–40% пациентов. Крайне редко развиваются двусторонние легочные инфильтраты, которые напоминают альвеолит или пневмонит. К другим редким проявлениям относятся умеренно выраженная боль в животе (9%), поражение ЦНС (транзиторные экстрапиримидные расстройства, патологические рефлексы Бабинского, эпилептиформные припадки, чувствительная нейропатия), поражение почек (в период лихорадки протеинурия и микрогематурия), поражение глаз (конъюнктивит, ирит, сухой кератоконъюнктивит).

Диагностические критерии БСВ предложены в 1992 г. М. Yamaguchi и соавт. [11], позднее, в 2000 г. [12] и 2002 г. [9], были опубликованы новые критерии. Чувствительность этих критериев составила соответственно 93,5; 80,6 и 80,6%. Представляется, что критерии М. Yamaguchi и соавт. [11] дают возможность раннего установления диагноза. В критериях, предложенных J.J. Cush [12], в большие критерии входит анкилоз в области лучезапястного сустава, что является

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Клинические проявления БСВ, по данным литературы (% больных) [3]

Симптом	Число больных в исследовании								Всего 369
	28 [4]	65 [5]	90 [6]	62 [7]	18 (системная форма) [8]	17 (суставная форма) [8]	72 [9]	17 [10]	
Боль в горле	68	68	70	92	67	71	38	35	74
Миалгии	75	62	56	84	61	12			69
Лихорадка	100	94	100	100			85	82	96
Артрит	68	69	72	94	89	100			76
Артралгии		100	100	100	11		64	53	100
Сыпь	54	85	87	87	94	88	51	76	73
Лимфаденопатия	54	48	69	74	56	47	32	35	61
Спленомегалия	14	22	65	5	56	29	32		44
Плеврит	25	15	12	53					26
Перикардит	25	23	10	37			15		24

поздним проявлением любого варианта РА. Последние критерии В. Fautrel и соавт. [9] во многом повторяют критерии М. Yamaguchi и соавт., поскольку в большие критерии включен уровень гликолизированного ферритина 20%.

Течение БСВ у 1/5 больных носит рецидивирующий характер с длительными ремиссиями >1 года, в остальных случаях отмечается хроническое течение болезни.

Контролируемых исследований, посвященных оценке различных противовоспалительных препаратов, при БСВ не проводилось. Как и при других вариантах РА, лечение включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). В последние годы накапливается опыт применения генно-инженерных биологических препаратов у таких пациентов [3]. С помощью монотерапии НПВП невозможно контролировать течение любого варианта РА. Но при БСВ НПВП позволяют значительно снизить температуру тела (часто до нормальных цифр), что значительно улучшает состояние больного. Внедрение в клиническую практику принципа раннего назначения БПВП позволяет в большинстве случаев контролировать болезнь. Назначение ГК не является обязательным при БСВ, а использование ГК в высоких дозах перорально или внутривенно представляется нецелесообразным ввиду возможности развития асептического некроза головки бедренной кости у больных с частым поражением тазобедренных суставов.

Представляем два клинических примера с неадекватной терапией в дебюте БСВ.

**Больная Н.**, 32 лет, заболевание дебютировало с боли в горле, артрита лучезапястных суставов, лихорадки до 39 °С. При обследовании выявлены ускорение СОЭ до 48 мм/ч, лейкоцитоз 12 500/мм<sup>3</sup>, РФ, АЦЦП – отрицательные, СРБ 78 мм/дл (более чем в 10 раз выше нормы), увеличение печени, селезенки. Поступила в стационар, где при неясном для врача диагнозе проведено внутривенное введение 300 мг метилпреднизолона, далее был назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут, что дало кратковременный эффект со снижением температуры тела до субфебрильной и купированием артрита. Через

3 нед – рецидивы артрита лучезапястных суставов, присоединение артрита коленных суставов, нарастание лихорадки, увеличение концентрации АЛТ, АСТ (66 и 73 ммоль/л соответственно), лейкоцитоз 14 800/мм<sup>3</sup>.

Проконсультирована в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоной» (на кафедре ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова): установлен диагноз БСВ, рекомендована терапия метотрексатом (МТ) с пробной дозы 10 мг/нед и фолиевой кислотой 6 мг/нед, при отсутствии симптомов непереносимости – увеличение дозы МТ до 15 мг/нед; после достижения эффекта – постепенное уменьшение дозы преднизолона под контролем состояния больной.

Действия врача: назначение МТ в дозе 5 мг/нед, следующий прием – 7,5 мг/нед, начато снижение дозы преднизолона. За этот период отмечались стабильно высокая лихорадка, нарастание выраженного артрита, СОЭ 65 мм/ч, нарастание концентрации печеночных ферментов (АЛТ – 122 ммоль/л и АЛТ – 156 ммоль/л). Доза МТ была снижена до 5 мг/нед (из-за гепатотоксичности МТ, по мнению врача), при этом продолжали уменьшать и дозу преднизолона по 1/2 таблетки в неделю.

Через 2 мес – повторная консультация на кафедре ревматологии. Отмечено выраженное нарастание активности БСВ с появлением артрита и мелких суставов кистей, СОЭ 70 мм/ч, дальнейшее нарастание концентрации АЛТ и АСТ (>200 ммоль/л), лейкоцитоз 19 000/мм<sup>3</sup> (мон. 1%, ю. 6%, п. 22%), стабильная лихорадка 39 °С, сохранение гепато-, спленомегалии на фоне приема МТ 5 мг/нед и преднизолона 7,5 мг/сут. Рекомендовано: увеличение дозы преднизолона до 10 мг/сут, дозы МТ до 15 мг/нед. При достижении эффекта снижение дозы преднизолона до 1/4 таблетки через день в течение недели, далее отмена 1/4 таблетки, повторное снижение следующей 1/4 таблетки преднизолона не ранее чем через месяц.

Через 2 мес отмечены значительное уменьшение активности артрита, нормализация температуры тела, снижение СОЭ до 35 мм/ч, нормализация АСТ, АЛТ, числа лейкоцитов, формулы крови. Терапия МТ продолжена в дозе 15 мг/нед. Через 6 мес зарегистрирована полная клинико-лабораторная ремиссия БСВ с полной отменой преднизолона, но сохранением терапии МТ в прежней дозе. К настоящему времени продол-

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

жительность ремиссии составляет около 2 лет, из них 1 год без лекарственной терапии.

**Больная К.**, 28 лет, 2 нед назад появились боль в горле, повышение температуры тела до 39 °С, артралгии (артрита не было, больная врач-терапевт), розеолезная сыпь, лейкоцитоз  $27 \cdot 10^9$ , СОЭ 48 мм/ч. Госпитализирована: проводилось обследование с онкологической настороженностью, кроме увеличения печени +2 см в течение нескольких дней, другой патологии не выявлено. Температура тела снижалась на сутки до 37,1–37,2 °С при приеме 0,5 г аспирина однократно. РФ, АЦЦП, АНФ – отрицательные. В анамнезе 4 года назад – эпизод боли в горле с повышением температуры тела до 38,5 °С, артралгии, слабая розеолезная сыпь, лейкоцитоз  $13 \cdot 10^9$ , СОЭ 36 мм/ч. Отмечала хороший жаропонижающий и обезболивающий эффект НПВП. Проводилось обследование: исключение инфекций, онкопоиск. Через 7–8 дней все симптомы были купированы, прием НПВП прекращен.

Больная была проконсультирована ревматологом, установлен диагноз БСВ и назначено: внутривенное введение метилпреднизолона 500, 500, 250 мг в течение 3 последовательных дней, затем 40 мг метилпреднизолона (или 50 мг преднизолона) per os. Обращаем внимание, что у больной в этот момент не было проявлений артрита, только артралгии, не выявлено вовлечения в процесс внутренних органов, а лихорадка хорошо контролировалась применением минимальной дозы аспирина. Через 5 дней лечения ГК вновь поднялась температура тела до 38 °С, появилась крапивница с распространением сыпи и зудом (рис. 2).

Была проконсультирована в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (на кафедре ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова): диагностировано лекарственное аллергическое поражение кожи (крапивница) при применении неадекватных доз ГК. Метилпреднизолон отменен, от назначения БПВП было решено воздержаться до полного купирования крапивницы.



Рис. 2. Больная К., 28 лет, через 5 дней лечения ГК

После отмены ГК отмечались нормализация температуры тела, исчезновение сыпи и зуда через 3 дня. В связи с отсутствием рецидива симптомов БСВ БПВП не назначали. В течение 1,5 лет сохраняется полная ремиссия БСВ.

Таким образом, первый клинический пример демонстрирует отсутствие у врача опыта диагностики и ведения больных БСВ. Это привело к неправильной трактовке нарастания активности болезни на фоне субклинических доз МТ, что было расценено как осложнение терапии. Назначение адекватной дозы МТ позволило добиться клинко-лабораторной ремиссии, отменить ГК.

Во втором случае у больной с рецидивирующим вариантом течения БСВ и слабой выраженностью клинических симптомов необоснованное назначение высоких доз ГК сопровождалось развитием нежелательных явлений.

Наш клинический опыт свидетельствует о хорошем эффекте МТ (особенно его подкожной формы) у больных БСВ с возможностью контролировать течение болезни, предупредить развитие деструкции в суставах и добиться стойкой ремиссии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Bannatyne GA, As W. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology. *Lancet*. 1896;1:1120–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)61263-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)61263-7).
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*. 1971;30:121–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.30.2.121>.
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:564–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.042143>.
- Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease: clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*. 1986;61:1055–65.
- Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Adult Stoll's disease: part I. Manifestation and complication sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995;62:748–57.
- Ohta A, Yamaguchi M, Tsusematsu T, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol*. 1990;17:1058–63.
- Pouchot J, Sampaïs JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:118–36.
- Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *J Rheumatol*. 2001;40:1398–404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.12.1398>.
- Fautrel B, Zing E, Colmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:194–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200205000-00003>.
- Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatology*. 2003;50:192–5.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:424–30.
- Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis*. 2000;49:1–4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.