



УДК 616.72-002-07

**А.А. НИГМАТЪЯНОВА<sup>1,2</sup>, Р.З. АБДРАКИПОВ<sup>2</sup>, Е.В. СУХОРУКОВА<sup>2</sup>, М.А. АФАНАСЬЕВА<sup>2</sup>, С.А. ЛАПШИНА<sup>1,2</sup>, М.С. ПРОТОПОПОВ<sup>1,2</sup>, А.М. ГАРИФУЛЛИНА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

## Длинный путь к диагнозу: болезнь Стилла взрослых

**Нигматъянова Анзиля Анасовна** — врач-ординатор кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 237-34-83, e-mail: anzilya-s@yandex.ru**Абдракипов Ривкат Завдятович** — заведующий ревматологическим отделением, тел. (843) 231-21-67, e-mail: rkb\_nauka@rambler.ru**Сухорукова Елена Васильевна** — врач ревматологического отделения, тел. (843) 231-21-67, e-mail: s-elena1407@mail.ru**Афанасьева Марианна Анатольевна** — врач ревматологического отделения, тел. (843) 231-21-67, e-mail: afmaria2108@mail.ru**Лапшина Светлана Анатольевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 237-34-83, e-mail: svetlanalapshina@mail.ru**Протопопов Михаил Сергеевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 231-21-67, e-mail: mikhailprotopopov@gmail.com**Гарифуллина Аделя Марсовна** — врач-ординатор кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 237-34-83, e-mail: g\_adelya@bk.ru

*Болезнь Стилла взрослых — это системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением суставов, высокой лихорадкой, кожной сыпью и нейтрофильным лейкоцитозом при отсутствии серопозитивности по ревматоидному фактору и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Клинические проявления болезни Стилла разнообразны, спектр заболеваний для дифференциальной диагностики очень широк и включает инфекции, неопластические и аутоиммунные заболевания. Приведен клинический пример с анализом клинических проявлений заболевания, диагностических критериев и тактики лечения.*

**Ключевые слова:** болезнь Стилла взрослых, симптомы, критерии, лечение.

**A.A. NIGMATYANOVA<sup>1,2</sup>, R.Z. ABDRAKIPOV<sup>2</sup>, E.V. SUKHORUKOVA<sup>2</sup>, M.A. AFANASYEVA<sup>2</sup>, S.A. LAPSHINA<sup>1,2</sup>, M.S. PROTOPOPOV<sup>1,2</sup>, A.M. GARIFULLINA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

## Long way to diagnosis: adult Still's disease

**Nigmatyanova A.A.** — doctor-ordinator of the Department of hospital therapy, tel. (843) 237-34-83, e-mail: anzilya-s@yandex.ru**Abdrakipov R.Z.** — head of the rheumatology department, tel. (843) 231-21-67, e-mail: rkb\_nauka@rambler.ru**Sukhorukova E.V.** — doctor rheumatology department, tel. (843) 231-21-67, e-mail: s-elena1407@mail.ru**Afanasyeva M.A.** — doctor rheumatology department, tel. (843) 231-21-67, e-mail: afmaria2108@mail.ru**Lapshina S.A.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of hospital therapy, tel. (843) 237-34-83, e-mail: svetlanalapshina@mail.ru**Protopopov M.S.** — Cand. Med. Sc, Assistant of the Department of Hospital Therapy, tel. (843) 231-21-67, e-mail: mikhailprotopopov@gmail.com**Garifullina A.M.** — doctor-ordinator of the Department of Hospital Therapy, tel. (843) 237-34-83, e-mail: g\_adelya@bk.ru

*Adult Still's disease — is a systemic inflammatory disease characterized by lesions of the joints, high fever, skin rash and neutrophilic leukocytosis in the absence of seropositivity for rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated. Clinical manifestations of Still's disease diverse spectrum of diseases in the differential diagnosis is very broad and includes infection neoplastic and autoimmune diseases. Clinical examples with the analysis of the clinical manifestations of the disease, diagnostic criteria and treatment strategies.*

**Key words:** adult Still's disease, the symptoms, the criteria for treatment.

Болезнь Стилла взрослых — это системное воспалительное заболевание, характеризующееся неэрозивным артритом, высокой лихорадкой, макулопапулезной кожной сыпью, появляющейся на высоте лихорадки, и нейтрофильным лейкоцитозом при отсутствии повышения уровня ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиниро-

ванному пептиду в сыворотке крови и синовиальной жидкости [1, 2]. Болезнь Стилла была впервые описана британским врачом Д. Стиллом в 1897 году. Заболевание считалось тяжелой разновидностью ювенильной формы ревматоидного артрита. Лишь в 1971 г. Э. Байуотерс опубликовал многочисленные наблюдения этого заболевания у взрослых пациен-

Авторы	Критерии		Диагноз
	Большие	Малые	
Yamaguchi M. et al.	1. Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , длящаяся $\geq 1$ нед. 2. Артралгии $\geq 2$ нед. 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз ( $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1. Боли в горле 2. Лимфоаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные РФ и АНА	Исключить: 1) инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз); 2) злокачественные новообразования (особенно лимфому); 3) ревматическое заболевание (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный васку- лит с внесуставными проявлениями). Необходимы 5 и более критериев, включая 2 и более больших

тов [3]. Частота болезни Стилла 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. Болезнь встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин [4].

Этиология болезни Стилла взрослых неизвестна. Однако предполагается, что разные микроорганизмы (вирусы краснухи, паротита, Эпштейна — Барр, парагриппа, Коксаки В4, аденовирусы, гриппа А, человеческого герпеса, парвовирус В19, гепатита В и С, цитомегаловирусы, эховирус 7, а также микоплазма, хламидии, иерсинии, боррелии) могут выступать триггером дебюта патологического процесса у генетически предрасположенных людей [5].

Патогенез болезни Стилла до настоящего времени остается не до конца изученным, хотя установлено нарушение регуляции Т-клеток: преобладающие ответы Т-хелперов (Th) 1 над Th 2. Известно что, цитокины влияющие преимущественно на Th 1, такие как фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ) 6, 8, 18, преобладают в периферической крови и образцах тканей больных с активной нелеченной болезнью Стилла взрослых. Кроме того, ИЛ-1 отводят важную роль в проявлениях болезни, нарастании уровня циркулирующих нейтрофилов, индукции лихорадки и регуляции уровня ферритина [3].

Обычные проявления болезни Стилла взрослых включают: высокую лихорадку, сыпь и артрит. Менее частыми признаками являются боли в горле, аденопатия, спленомегалия, серозиты, абдоминальная боль [4]. Лихорадка обычно гектического типа, отмечается ежедневно, в два подъема в течение суток: в утренние и вечерние часы, характеризуется очень быстрым подъемом температуры тела (на  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 2-3 ч.) [4]. Поражение кожи проявляется макулопапулезной или розеолезной сыпью розовой или реже фиолетовой окраски с локализацией на груди, спине, плечах, иногда на ногах, в зонах механического раздражения. Сыпь практически не встречается на лице, ладонях и пятках. В большинстве случаев сыпь нестойкая, отмечается только на высоте подъема температуры и может сопровождаться зудом [4]. Поражение мышечно-скелетной системы, проявляющееся артралгией, неэрозивным артритом, преимущественно крупных суставов, и миалгией [5]. На начальном этапе может наблюдаться моноартрит, чаще лучезапястного тазобедренного или коленного суставов. Затем поражение принимает

характер олиго- или полиартрита. Часто отмечается симметричное поражение запястно-фаланговых и дистальных межфаланговых суставов. Артрит не мигрирующий, нередко ассоциируется с длительной утренней скованностью. Описана прогрессирующая деструкция тазобедренных суставов по типу асептического некроза, приводящая к необходимости эндопротезирования в первые 2-3 года болезни Стилла взрослых [3]. Еще один характерный ранний симптом болезни, редко встречающийся при других ревматических заболеваниях, это боль в горле с признаками фарингита. Поражение печени при болезни Стилла взрослых проявляется ее увеличением, повышением уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы в  $\geq 3$  раза по сравнению с верхней границей нормы. Спленомегалия выявляется у 1/3 пациентов [3]. Лимфоаденопатия характеризуется увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов. В половине случаев имеется увеличение шейных лимфатических узлов. При пальпации лимфатические узлы подвижны, безболезненные, имеют умеренно плотную консистенцию [2, 4]. Поражение сердечно-сосудистой системы и легких проявляется перикардитом (очень редко — миокардитом), плевритом. Крайне редко развиваются двусторонние легочные инфильтраты, которые напоминают альвеолит или пневмонит. К другим редким проявлениям относятся умеренно выраженная боль в животе, поражение ЦНС (транзиторные экстрапирамидные расстройства, патологические рефлекссы Бабинского, эпилептиформные припадки, чувствительная нейропатия), поражение почек (в период лихорадки — протеинурия и микрогематурия), поражение глаз (конъюнктивит, ирит, сухой кератоконъюнктивит) [4]. Практически у всех пациентов наблюдаются выраженное ускорение СОЭ, у большинства — в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом ( $>15000/\text{мм}^3$ ), нормоцитарная, нормохромная анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, очень редко тромбоцитоз. Характерны повышение уровня сывороточного ферритина, сывороточного интерлейкина (ИЛ) 18 и снижение концентрации гликозилированной фракции ферритина. РФ, АЦЦП и антинуклеарный фактор (АНФ), как правило, не выявляются [5].

Диагностические критерии БСВ предложены в 1992 г. М. Yamaguchi и соавт., позднее, в 2000 г. и 2002 г., были опубликованы недифференцированные критерии. Представляется, что критерии

М. Yamaguchi и соавт. дают возможность раннего установления диагноза [1].

Варианты течения болезни Стилла взрослых могут быть представлены как:

1. Циклический системный вариант. Этот вариант наблюдается у пациентов, у которых системные проявления болезни являются преобладающими. Поражение суставов умеренно выражено и протекает параллельно системным симптомам. Этот вариант в свою очередь может быть разделен на:

— моноциклический системный вариант. Характеризуется единственным приступом системной болезни различной продолжительности с последующей клинической и лабораторной ремиссией;

— полициклический системный вариант. Наблюдается два и более эпизода системной болезни разделенных клинической ремиссией, продолжительностью как минимум два месяца.

2. Хронический суставной вариант. Этот вариант наблюдается у пациентов, у которых поражение суставов является хроническим и доминирует в клинической картине болезни. Больные этой категории могут иметь или не иметь сопутствующий полициклический системный процесс [5].

Лечение болезни Стилла взрослых зависит от варианта течения заболевания и включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [4]. В последние годы накапливается опыт применения генно-инженерных биологических препаратов у таких пациентов. При болезни Стилла взрослых 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 болезни Стилла взрослых, а использование ГК в высоких дозах перорально или внутривенно представляется нецелесообразным ввиду возможности развития вторичного асептического некроза головки бедренной кости у больных с частым поражением тазобедренных суставов [3, 5].

Представляем клинический пример болезни Стилла взрослых со скудной и неспецифической симптоматикой, а также отсутствием положительного ответа на медикаментозное лечение: терапия глюкокортикоидами и базисными противовоспалительными лекарственными средствами оказалась недостаточно эффективна, ремиссии удалось добиться только после назначения генно-инженерного биологического препарата.

Больной К., 46 лет, обратился в отделение ревматологии РКБ г. Казани в августе 2013 г. с жалобами на лихорадку до 39°C, кратковременный эпизод макулопапулезной сыпи на груди, появившейся на высоте лихорадки и самостоятельно купировавшейся, непостоянные боли в коленных суставах.

Из анамнеза известно, что с начала 2005 года у пациента периодически отмечались рецидивирующие эпизоды лихорадки до 39°C. Эпизоды расценивались как ОРВИ или обострения хронического бронхита, продолжительность эпизодов лихорадки — до 2-3 недель, лихорадка купировалась на фоне терапии антибиотиками (цефалоспорины), НПВП, а зачастую и без них. После нескольких подобных эпизодов пациент перестал обращаться к врачам, самостоятельно принимал аспирин. В ноябре 2007 г. на фоне повышения температуры вы-

явлены лейкоцитурия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, увеличение паховых лимфоузлов. Был госпитализирован в отделение нефрологии, проводилась дифференциальная диагностика в рамках лихорадки неясного генеза, консультирован специалистом различного профиля, инфекционная патология исключена. Был осмотрен онкологом, рекомендовано дообследование, которое пациент не прошел. С января 2008 г. самостоятельно начал принимать преднизолон в дозировке 60 мг, по схеме 12-10-8-6-4-2-0 в течение 1 недели. Данный курс повторял каждый 3 месяца. На фоне чего лихорадка быстро купировалась. Продолжал прием преднизолона в прежней дозировке, эпизод высокой лихорадки купировал антипиретиками. Пациент до 2013 г. к врачам не обращался. К ревматологу обратился в связи с учащением эпизодов высокой лихорадки, не купирующейся антипиретиками, впервые появившейся на пике лихорадки сыпью. После комплексного обследования (биопсия лимфатического узла, стеральной пункции) — неопластический синдром был исключен. Также пациент был консультирован в Институте тропических инфекций (г. Москва) — инфекционная патология исключена. Встал вопрос о наличии системного воспалительного заболевания. При обследовании выявлено: лейкоциты крови — 23x10<sup>9</sup>/л, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, антинейтрофильные цитоплазматические антитела не выявлены. Таким образом, исключив инфекционные и онкологические заболевания, был предположен диагноз «Болезнь Стилла взрослых». Назначен метилпреднизолон 24 мг в сутки, метотрексат 7,5 мг в неделю с постепенным повышением дозы до 15 мг в неделю подкожно (методжек). В течение нескольких месяцев эпизодов лихорадки не регистрировалось, однако с января 2014 г. — повторные эпизоды лихорадки продолжительностью 2-3 недели, кратковременные эпизоды артрита крупных суставов, доза метотрексата увеличена до 20 мг. Сохранялись лейкоцитоз (22x10<sup>9</sup>/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные лейкоциты-18%), повышение уровня С-реактивного белка — 18,7 мг/л (норма до 5 мг/л). В связи с неполным ответом с 19.12.14 начато лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг. Пациент отмечает улучшение общего самочувствия, отсутствие эпизодов высокой лихорадки и положительной лабораторной динамики.

Болезнь Стилла у взрослых является редким, но серьезным и потенциально инвалидизирующим заболеванием, требующим проведения дифференциальной диагностики во всех случаях лихорадки неясного генеза. Полная клиническая картина может отсутствовать в дебюте заболевания, и часто требуются месяцы динамического наблюдения за пациентами для установления диагноза. Своевременная диагностика позволяет в большинстве случаев назначить лечение и добиться стойкой ремиссии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // J Rheumatol. — 1992. — 19. — P. 424-30.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / 2-е изд., исправл. и доп.; под ред. Е.Л. Насонова. — М., 2001. — 738 с.
3. Гуляев С., Новиков П., Розина Т. Болезнь Стилла взрослых с тяжелым поражением печени // Врач. — 2013, май. — №5. — С. 20-28.
4. Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых // Научно-практическая ревматология. — 2011. — №2. — С. 58-65.
5. Титова И.П. Синдром Стилла у взрослых: клиника, диагностика, лечение // Медицинский журнал. — 2002. — №2. — С. 37-44.