

Л.И. Дворецкий*ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
кафедра госпитальной терапии № 2, г. Москва

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА: «ПО НАПРАВЛЕНИЮ К СТИЛЛУ»

Резюме

В статье приводятся основные критерии клинической ситуации, обозначаемой как «лихорадка неясного генеза» и представляющей собой междисциплинарную клиническую проблему. Основными причинами ЛНГ являются инфекционно-воспалительные процессы, злокачественные опухоли, неинфекционные воспалительные (ревматические, системные) и прочие заболевания. В группе неинфекционных воспалительных заболеваний среди больных ЛНГ важное место занимает БСВ. Обсуждаются исторические аспекты описания заболевания, диагностические критерии, вопросы дифференциальной диагностики болезни Стилла и её место у больных ЛНГ. Приводится описание двух пациентов с ЛНГ, у которых была диагностирована болезнь Стилла, характеризующаяся рядом особенностей.

Ключевые слова: лихорадка, лихорадка неясного генеза, болезнь Стилла, болезнь Стилла у взрослых.

Abstract

The article provides the basic criteria of the clinical situation known as «fever of unknown origin» which is an interdisciplinary clinical problem. The main reasons for fever of unknown origin are infectious-inflammatory processes, malignant tumors, non-infectious inflammatory (rheumatic fever, systemic disease) and other diseases. In the group of non-infectious inflammatory diseases among patients with fever of unknown origin Still's disease in adults occupies an important place. The author discusses the historical aspects of the description of the disease, diagnostic criteria, differential diagnosis of Still's disease and its place in patients with fever of unknown origin; describes two patients with fever of unknown origin, diagnosed with Still's disease by a number of features.

Key words: fever, fever of unknown origin, Still's disease, Still's disease in adults.

БС — болезнь Стилла, БСВ — БС у взрослых, ЛНГ — лихорадка неясного генеза, РА — ревматоидный артрит.

Название статьи навеяно романом Марселя Пруста «По направлению к Свану» из цикла «В поисках утраченного времени», заключавшем в себе такую же сюжетную интригу (сложное переплетение прошлого и настоящего), какую представляет для клиницистов ЛНГ. Данный термин прочно вошёл в клинический лексикон и утвердился в медицинской литературе после того, как Р. Петерсдорф (R. Petersdorf) и П. Бисон (P. Beeson) (рис. 1, 2) опубликовали результаты обследования 100 больных с длительной неясной лихорадкой, причину которой удалось установить после дополнительного обследования у 85 человек [28].

Что скрывается под термином «лихорадка неясного генеза»?

В своей работе Р. Петерсдорф и П. Бисон постулировали следующие критерии ЛНГ:

- температура тела 38,3°C и выше;
- длительность лихорадки не менее 3 недель (ежедневно или с перерывами);
- неясность диагноза после недели стационарного обследования (в дальнейшем допускалась возможность амбулаторного обследования).

Следует упомянуть, что сообщения о больных неясными лихорадками появлялись задолго до вышеупомянутого исследования [3, 12], однако не были определены критерии данного состояния, а нозологическая диагностика оказывалась расплывчатой. В последующем статья Р. Петерсдорф и П. Бисон дала старт целой серии многочисленных публикаций с анализом больных, отвечающим предложенным критериям ЛНГ и обсуждением причин лихорадки у данной категории пациентов. Спектр заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк и включает болезни, относящиеся к компетенции терапевта, хирурга, онколога, инфекциониста и ряда других специалистов, что свидетельствует о междисциплинарности этой проблемы. Однако до расшифровки истинной природы ЛНГ пациенты, как правило, направляются в общетерапевтических, реже — в специализированных отделениях, куда поступают в зависимости от характера имеющейся симптоматики с подозрением на пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, ревматические и другие заболевания (рис. 3).

В результате проведённого диагностического поиска в большинстве случаев удаётся верифицировать заболевание, однако у определённой категории паци-

* Контакты. E-mail: dvoretzki@mail.ru. Телефон: (499) 782-30-84

ентов причина лихорадки так и остаётся нерасшифрованной. Результаты тщательного обследования больных с ЛНГ показали, что в основе данного синдрома лежит не эксклюзивная патология, не какие-то редко встречающиеся и малознакомые врачу болезни, а хорошо известные заболевания, характеризующиеся необычной манифестацией как в дебюте, так и на протяжении более длительного периода болезни. Особенностью такого необычного течения является наличие лихорадки, либо преобладающей в клинической картине, либо являющейся основным проявлением заболевания. Поэтому можно утверждать, что *в основе ЛНГ лежат обычные заболевания с необычным течением.*

Анализ данных литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что в основе ЛНГ лежат заболевания, которые условно можно разделить на несколько групп:

- генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы;
- злокачественные опухоли;
- неинфекционные воспалительные заболевания (ревматические, системные, аутоиммунные);
- прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу.

У определённой категории больных причину лихорадки расшифровать не удаётся, несмотря на тщательное обследование с использованием информативных методов.

Среди причин ЛНГ неинфекционные воспалительные заболевания занимают третьи по частоте место и диагностируются в 14,8–39% случаев. В одном из исследований ревматические болезни, объединённые в группу «неинфекционные воспалительные заболевания», фигурировали даже как основная причина ЛНГ, составляя 35,4%, что превышало частоту этиологической роли инфекций и злокачественных опухолей [32]. Для этой группы заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, предложены различные номинации (ревматические заболевания, системные заболевания, коллагеновые болезни, системные васкулиты, аутоиммунные заболевания). Принятый большинством термин «неинфекционные воспалительные заболевания» [46] позволяет расширить данную группу нозологий, включающую также и гранулематозные болезни (саркоидоз), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Уиппла), а также такие заболевания, как подострый тиреодит, первичный склерозирующий холангит и некоторые другие, которые обычно принято относить к «прочим» причинам ЛНГ.

В группу «неинфекционные воспалительные заболевания» включают главным образом такие нозологические формы, как системная красная волчанка, РА, ревматическая полимиалгия, БСВ, различные формы



Рисунок 1. Р. Петерсдорф (1926–2006)



Рисунок 2. П. Биссон (1908–2006)



Рисунок 3. Профиль отделений, в которые госпитализируются больные с ЛНГ [26]

системных васкулитов (узелковый артериит, височный артериит и др.), так называемые перекрёстные синдромы (overlaps). Привычные диагностические признаки вышеуказанных заболеваний могут быть недостаточно выражены или отсутствовать при лихорадочных дебютах системной красной волчанки и других системных васкулитов, когда лихорадка опережает появление суставного синдрома или других системных проявлений. В подобных ситуациях подозрение на системную патологию, определяющее направление диагностического поиска, может возникнуть при динамическом наблюдении за больными после выявления других клинико-лабораторных признаков.

«По направлению к Стилли»

Среди неинфекционных воспалительных заболеваний в качестве одной из причин ЛНГ стали чаще (20–56%) диагностировать БС — заболевание с менее очерченными нозологическими рамками и не имеющее специфических лабораторных признаков [18, 19, 22, 24, 25].

Среди достаточно большой когорты больных ЛНГ, включающей 449 человек, ревматические заболевания были выявлены у 76 (17%), причём наиболее часто (34,2%) диагностировалась БС [23].

На протяжении длительного времени с момента описания первых случаев заболевания у детей диагноз БСВ вызывал значительные трудности и ставился относительно редко. Поскольку основными проявлениями заболевания является лихорадка в сочетании с другими признаками (суставной синдром, лимфоаденопатия, лейкоцитоз и др.), основные усилия клиницистов были направлены на исключение инфекционной и опухолевой патологии, что требовало не только много времени, но и значительных финансовых затрат. Ведь наряду с многочисленными диагностическими процедурами больным нередко проводилась антибактериальная терапия в связи с подозрением на инфекции, как это практикуется у больных с ЛНГ, даже при неverified диагнозе. Отсутствие же эффекта от одного антибиотика, в свою очередь, влекло за собой назначение нового препарата. И хотя в наши дни БСВ распознаётся чаще, диагноз этого заболевания у взрослых остаётся одним из самых трудных в ревматологии как из-за относительной редкости, так и в связи с многообразием клинических симптомов, имитирующих другие процессы, а также отсутствием патогномичных клинико-лабораторных признаков.

Немного истории

История появления в клинической практике данного заболевания началась с того, как английский врач, считающийся отцом британской педиатрии, Джордж Фредерик Стилл (George Frederick Still) (рис. 4) описал в 1897 г. «особую форму болезни суставов, встречающуюся у детей» [31]. Работа основывалась на личном опыте автора, наблюдавшего 22 ребёнка, 19 из которых он лечил лично. Д.Ф. Стилл выделил несколько вариантов заболевания: РА, артропатию Жаку (деформирующая артропатия суставов кистей у больного с повторными ревматическими лихорадками и пороком сердца) и системное начало артрита, которое до сих пор носит его имя.

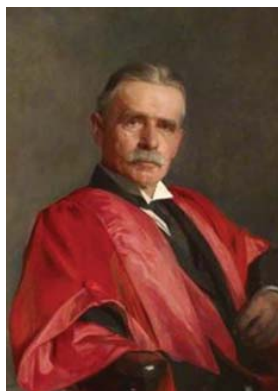


Рисунок 4. Джордж Фредерик Стилл (1868–1941)

Д.Ф. Стилл описал особенности поражения суставов у детей, отличающиеся от РА взрослых, подчеркнув, что заболевание начинается до потери молочных зубов, с половым диморфизмом 50:50 и проявляется лихорадкой, лимфоаденопатией, спленомегалией, полисерозитом, анемией, задержкой роста при отсутствии деформации суставов. Примечательно, что в первоначальном сообщении не упоминалось

о наличии у больных кожной сыпи — признака, являющегося в настоящее время ключевым для диагностики БС. Действительно, характерная сыпь, названная «ревматоидной сыпью», была описана не самим Д.Ф. Стиллом, а М.Е. Boldero, который в 1933 г. указал на переходящую эритематозную сыпь на разгибательных поверхностях конечностей [8]. Более подробная характеристика экзантемы впоследствии была приведена I.S. Isdale и E.G. Wywaters, которые продемонстрировали строгую связь между «ревматоидной сыпью» и другими симптомами болезни, в частности интермиттирующей лихорадкой, лимфоаденопатией, спленомегалией, лейкоцитозом и увеличением СОЭ [20].

Следует отметить, что за год до сообщения Д.Ф. Стилла подобная хроническая артропатия с острым началом РА, сопровождавшаяся лихорадкой, лимфоаденопатией и/или спленомегалией, была описана у взрослых G.A. Vannatune [16] и A. Chauffard [13], а описания единичных наблюдений с такой же клинической картиной встречались в литературе и до 1896 г.

В 1933 г. O. Moltke опубликовал статью под названием «Болезнь Стилла у взрослых», в которой подверг сомнению возрастной критерий ювенильного артрита и БС, расширив его до 35 лет [27]. Им было описано четверо молодых мужчин в возрасте от 15 до 28 лет с острым полиартритом, лихорадкой, профузным пототделением, лимфоаденопатией, воспалённым горлом, мышечной атрофией, анемией и увеличением СОЭ. Спустя несколько лет, в 40-х гг. XX в., во французской медицинской литературе появились термины «синдром Wissler–Fanconi» и «аллергический субсепсис», подразумевающие ту же клиническую картину, что и при БС. Ряд публикаций, где описывались подобные случаи без обозначения их как БС, появились и в английской литературе. Это продолжалось до начала 70-х гг., когда E.G. Wywaters, J.S. Vujak и соавт. представили две большие серии наблюдений, продемонстрировавших распространение «ювенильности» заболевания на взрослый возраст [9].

В 1966 г. известный английский ревматолог E. Wywaters в докладе «Что такое болезнь Стилла?», сделанном на Геберденовских чтениях [10], указал, что такие признаки заболевания, как лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия и спленомегалия, возникшие у взрослых, следует обозначать как БСВ. Спустя 5 лет им же была опубликована статья, специально посвящённая БСВ [11], с описанием 14 случаев, 4 из которых были представлены ранее. E. Wywaters пришёл к заключению, что БСВ — особое, отличающееся уникальностью, самостоятельное заболевание, а не просто «возрастная форма» полиартрита взрослых. В дальнейшем заболевание перестало быть только делом педиатров и все случаи, выходящие за рамки детского и юношеского возраста, стали обозначаться как «болезнь Стилла у взрослых», что нашло отражение в МКБ-10 в рубрике «Другие ревматоидные

артриты» под кодом M06.1. «Болезнь Стилла у взрослых». В то же время в рубрике «Ювенильные артриты» занимает место «Ювенильный артрит с системными проявлениями» под кодом M08.2.

Место болезни Стилла у взрослых среди больных с лихорадкой неясного генеза

Заблеваемость БСВ составляет 1,5/100000 и имеет два возрастных пика: первый у лиц в возрасте 15–25 лет, второй — 36–45 лет [6]. Среди 130 больных ЛНГ, наблюдавшихся на протяжении 18 лет, ревматические заболевания диагностировались у 36 (28%), причём доля больных с БСВ составляла среди них 56%. Возраст больных колебался от 16 до 65 лет, составляя в среднем 34 года. Наряду с лихорадкой, наблюдавшейся у всех пациентов, клиническая симптоматика характеризовалась артралгиями (90%), кожной сыпью (85%), болями (першением) в горле (75%), артритом (65%), миалгией (60%), спленомегалией (40%), гепатомегалией (25%), лимфоаденопатией (15%). Лабораторные признаки включали анемию (65%), нейтрофильный лейкоцитоз (90%), увеличение СОЭ (100%), повышение активности печёночных трансаминаз (65%). Почти всем больным (90% случаев) до установления диагноза назначались антибиотики в связи с подозрением на стрептококковый фарингит (50% больных), инфекционный эндокардит [26], сепсис [12], бактериальный менингит [12]. В качестве предполагаемых неинфекционных заболеваний фигурировали ревматическая лихорадка, серонегативный РА, полимиозит. У всех больных была получена ремиссия на фоне лечения индометацином и глюкокортикоидами. У 3 человек наступил рецидив заболевания [24]. В другом клиническом исследовании [32] проведён анализ 22 больных с БСВ, манифестировавшихся главным образом лихорадкой. Ежегодная заболеваемость БСВ была оценена как 2 новых случая на 100000 населения. Авторами обращено внимание на некоторые лабораторные показатели заболевания, в частности высокое содержание в сыворотке Д-димера у 4 пациентов, что требует дальнейшего изучения клинического значения данного лабораторного показателя при БСВ. Другим лабораторным признаком при БСВ является высокий уровень ферритина в сыворотке, приобретающий диагностическое значение и позволяющий снизить затраты на многочисленные, не всегда обоснованные обследования у больных ЛНГ.

Типичный для БСВ лихорадочный паттерн характеризуется однократными или двукратными ежедневными пиками [32]. С началом противовоспалительной терапии и клиническим улучшением он может измениться в любом варианте. Приблизительно у 2/3 больных отмечаются температурные пики до 40°C. Фебрильные пароксизмы цикличны и имеют тенденцию к возврату каждые 24, иногда — 12 ч.

Ещё в 1897 г Д.Ф. Стилл заметил, что «пирексические атаки демонстрируют любопытную регулярность возвратов». F.G. Wywaters обратил внимание, что лихорадка «характеризуется высокими пиками к вечеру и возвращением к нормальным значениям утром» [10]. Хронология развития лихорадки практически одинакова у всех больных. Пароксизму предшествует потрясающий озноб, затем в течение 2–4 ч температура возрастает до максимальных цифр и заканчивается падением с обильным потоотделением. Большинство пациентов указывают на начало лихорадочного пароксизма поздней ночью (22–02 часа). Описаны также варианты начала лихорадки поздним утром (11–12 часов) или поздним днём (16–18 часов). Однако более важным в клиническом отношении является тот факт, что у каждого больного лихорадка появляется в одно и то же время постоянно до начала противовоспалительной терапии. Степень выраженности и частота лихорадочных пароксизмов коррелируют чаще всего с общими неспецифическими симптомами, реже — с системными признаками и почти никогда — с суставным синдромом.

У многих пациентов имеется кожная сыпь, которая не всегда обнаруживается и требует целенаправленного поиска. Сыпь, получившая название «сыпь Стилла», состоит из нестойких, быстро исчезающих макулёзных или макуло-папулёзных элементов розового цвета (цвета лосося), не вызывающих зуда. Обычно она локализуется на туловище, конечностях или участках кожи, подвергаемых трению (феномен Кебнера). Следует иметь в виду, что нередко сыпь обнаруживается только в периоды повышения температуры и сопровождается зудом. Зачастую изменения на коже не выявляются вследствие поверхностного осмотра, а в случаях выявления сыпи её рассматривают как проявление лекарственной аллергии на фоне приёма жаропонижающих препаратов и антибиотиков по поводу лихорадки.

Диагностические критерии болезни Стилла у взрослых

Несмотря на большое количество исследований, при БСВ до сих пор не выявлено специфического маркера, что заставляет подходить к этому диагнозу с позиций исключения других заболеваний (вирусные инфекции, реактивный артрит, другие ревматические и лимфопролиферативные заболевания). С большой вероятностью БСВ можно заподозрить на ранних стадиях процесса при наличии триады: лихорадка, кожные высыпания и суставный синдром [1]. Однако, как указывают многие авторы, при постановке диагноза необходимо наблюдение за больным в течение как минимум 6 недель, а иногда и до 6 месяцев.

Диагностические критерии, разработанные различными авторами [15, 17, 34], были протестированы

Таблица 1. Диагностические критерии БСВ

Авторы	Большие критерии	Малые критерии	Вероятность диагноза
J.J. Cush и соавт.	Ежедневная лихорадка 39°C и выше. Сыпь Стилла. Лейкоцитоз и ускорение СОЭ. Отрицательные RF и ANA. Запястный анкилоз. (каждый критерий — 2 балла)	Начало в возрасте до 35 лет. Артриты. Продром с воспаленным горлом. Повышение активности печеночных ферментов. Серозиты. Шейный или тарзальный анкилоз. (каждый критерий — 1 балл)	Определённый диагноз: более 10 баллов при 6 месяцах наблюдения. Вероятный диагноз: более 10 баллов при 6 неделях наблюдения.
M. Yamaguchi и соавт.	Лихорадка 39°C и выше длительностью не менее 1 недели. Артралгия длительностью 2 недели и более. Типичная сыпь. Лейкоцитоз ($> 10 \times 10^9/\text{л}$), > 80% гранулоцитов.	Боли в горле. Лимфаденопатия и/или спленомегалия. Печёночная дисфункция. Отсутствие ревматоидного и антинуклеарного факторов.	Необходимо наличие 5 и более критериев, включая 2 и более больших при исключении других заболеваний.
B. Fautrel и соавт.	Лихорадка (более 39°C). Артралгии. Транзиторная эритема. Фарингит. Увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов (более 80%). Повышенное содержание ферритина в крови.	Макулопапулезная сыпь. Лейкоцитоз (более $10 \times 10^9/\text{л}$).	4 больших критерия или 3 больших + 2 малых критерия

на чувствительность и специфичность. Критерии J.J. Cush и M. Yamaguchi имеют специфичность выше 92%. В то же время чувствительность критериев M. Yamaguchi и J.J. Cush составляют 96 и 80% соответственно. В табл. 1 представлены различные критерии БСВ, позволяющие опираться на них в диагностике заболевания.

Пример из практики

Больной У., 46 лет, поступил в стационар ГКБ № 7 12.05.2013 с жалобами на повышение температуры до 39°C с ознобами, одышкой в покое, слабость. Считает себя больным с 01.05.13, когда появилась боль в горле и болезненность при глотании, ломота во всем теле, суставах, повышение температуры до 39°C с ознобами, потами. В дальнейшем появилась нарастающая одышка, усиливающаяся в положении лежа. Лечился амбулаторно цефазолином, ципролетом без эффекта, в связи с чем находился на стационарном лечении с 07.05.13 по 11.05.13. Предполагался инфекционный эндокардит, миокардит, тромбоэмболия лёгочной артерии. Проводилась также антибактериальная терапия цефтриаксоном, амикацином, ванкомицином, меропенемом, клексаном. В связи с неэффективностью лечения доставлен в ГКБ № 7.

Состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы землистой окраски, влажные, без высыпаний. Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставно-мышечная система без особенностей. При аускультации лёгких хрипов не выслушивается ЧД 20/мин. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца глухие, ритмичные. Диастолический шум в проекции аорты. ЧСС 75/мин АД 120/70 мм рт.ст. Со стороны других органов и систем без патологии.

Анализ крови: Нв — 116 г/л, Эр. — $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, Л — $25 \times 10^9/\text{л}$, Э — 1, П — 38, С — 56, Л — 4, М — 1. Тромбоциты $591 \times 10^9/\text{л}$. Токсогенная зернистость нейтрофилов. СОЭ — 81 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины — 9,3 ммоль/л, креатинин — 99 мкмоль/л, КФК — 128 ЕД/л, билирубин общий — 20,5 мкмоль/л, мочевая кислота — 0,182 мкмоль/л, АСТ — 118 ЕД/л, АЛТ — 166 ЕД/л, ЛДГ — 497 ЕД/л, С-реактивный белок — 192 ммоль/л. Ревматоидный фактор и антитела к нативной ДНК не выявлялись. Многочисленные микробиологические исследования крови: роста нет. При КТ органов грудной клетки выявлена жидкость в плевральных полостях и в проекции полости перикарда, мелкие паратрахеальные и параортальные лимфоузлы, выраженные застойные изменения в лёгких. КТ органов брюшной полости: умеренная гепатоспленомегалия. ЭКГ — ритм синусовый, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЭХО-ГК — гидроперикард. В связи с нарастающими признаками компрессии проведено дренирование полости перикарда и аспирация 350 мл серозно-геморрагической жидкости. Проводился дифференциальный диагноз между септическим процессом из невыявленного очага, туберкулёзом, лимфогранулеферативным и системным заболеванием. Клиническая картина заболевания в виде лихорадки, устойчивой ко многим антибиотикам, отрицательные результаты микробиологических исследований крови, данные ЭХО-КГ, отрицательный квантифероновый тест позволял исключить бактериальную инфекцию (эндокардит) и туберкулёз. Трепанобиопсия не подтверждала наличия поражения костного мозга. Наиболее реальной представлялось системное заболевание, а с учётом имеющихся признаков — БСВ, которой соответствовало наличие больших и малых критериев (табл. 1). На фоне назначения преднизолона в суточной дозе 60 мг отмечено снижение, а в дальнейшем

нормализация температуры тела, исчезновение болей в суставах и мышцах, улучшение общего состояния и больной был переведён в ревматологическое отделение. По данным анамнеза (12 недель спустя) состояние удовлетворительное, лабораторные признаки активности процесса отсутствуют.

По критериям J.J. Cush и соавт., диагноз БСВ у наблюдаемого пациента позиционировался как вероятный: 6 баллов по большим критериям (ежедневная лихорадка 39°C и выше, лейкоцитоз и ускорение СОЭ, отсутствие ревматоидного фактора и антител к ДНК) и 4 балла по малым критериям (артриты, продром с воспалённым горлом, повышение активности печёночных ферментов, серозиты) при наблюдении свыше 6 недель. Определённый диагноз БСВ соответствовал критериям В. Fautrel и соавт.: 4 больших критерия (лихорадка более 39°C , артралгии, фарингит, увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов более 80%, повышенное содержание ферритина в крови). В данном случае выявление повышенного уровня ферритина в крови явилось ключевым диагностическим признаком заболевания. Диагноз БСВ у наблюдаемого больного соответствовал также и критериям М. Yamaguchi и соавт. (5 и более критериев, включая 2 и более больших при исключении других заболеваний).

Ведение данного пациента до установления диагноза БСВ иллюстрирует столь укореившуюся ошибочность тактики врача в подобных ситуациях. В связи с наличием лихорадки, артралгии, миалгии, лимфаденопатии, спленомегалии, кожных высыпаний, общего недомогания таким пациентам проводятся многочисленные курсы антибактериальной терапии по поводу предполагаемого сепсиса, хотя в посевах крови возбудитель не обнаруживается. Отсутствие эффекта от антибактериальной терапии трактуется обычно как следствие назначения неадекватного препарата, что влечёт назначение нового антибиотика, как это имело место у наблюдаемого пациента. Суставной синдром при БСВ может отходить на второй план вследствие выраженных системных проявлений заболевания. Особенностью заболевания является наличие экссудативного перикардита, потребовавшего перикардиоцентеза в связи с развитием тампонады. В литературе описаны подобные случаи ЛНГ при БСВ с наличием перикардита, гепатоспленомегалии, асептического менингита [14].

Пример из практики

Больной С., 48 лет, поступил в клинику с жалобами на повышение температуры тела до $38-39^{\circ}\text{C}$, боли в суставах и мышцах, слабость. По данным анамнеза, в 7-летнем возрасте наблюдался у ревматолога по поводу «инфекционно-аллергического синдрома» (со слов больного). В 1982 г., также со слов больного, диагностирован сепсис. Однако документальных данных не было представлено. В 1984 г. обследовался в Гематологическом центре в связи с «лихо-

радкой неясного генеза», суставного синдрома, лимфаденопатии. После тщательного всестороннего обследования с использованием морфологических методов исследования, включая биопсию лимфоузла, трепанобиопсию, опухолевое заболевание системы крови было исключено. На фоне назначения глюкокортикоидов температура тела нормализовалась, и больной был выписан с диагнозом «недифференцированное заболевание соединительной ткани» с рекомендацией постепенного снижения дозы преднизолона. До 1992 г. состояние больного оставалось удовлетворительным, он продолжал работать слесарем. В 1992 г. вновь отметил повышение температуры до фебрильных цифр, боли в горле, суставах, мышцах. Обследовался в стационаре. Лечение антибиотиками было неэффективным, назначен преднизолон с хорошим эффектом. Выписан в удовлетворительном состоянии с тем же диагнозом: недифференцированное заболевание соединительной ткани. Очередной рецидив заболевания возник в октябре 2015 г. Лечился антибактериальными препаратами (амоксиклав) без эффекта, в связи с чем госпитализирован в ГКБ № 7. При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела $39,2^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы обычной окраски, высыпаний не обнаружено. Увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. ЧСС 88/мин, АД 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, шумов не выслушивается. В лёгких дыхание везикулярное, без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Пальпируется край селезёнки. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Анализ крови: Нв — 150 г/л, Эр. — $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, Л — $19,5 \times 10^9/\text{л}$, Э — 2, метамиелоцит — 1, П — 10, С — 81, Л — 8, М — 1. СОЭ — 48 мм/ч. Анализ мочи: относительная плотность — 1020, белок — 0,33%, Л — 1-2, Эр. — 0-1. Биохимическое исследование крови: общий белок — 71 г/л, билирубин — 20,5 мкмоль/л, АСТ — 118 ЕД/л, АЛТ — 166 ЕД/л, ЛДГ — 497 ЕД/л, СРБ — 192,0 ммоль/л, ревматоидный фактор — 56 МЕ/мл (норма ≤ 14 МЕ/мл), антинуклеарный фактор не выявляется, ферритин — 984 мкг/л (норма 30-200 мкг/л). Бактериологическое исследование крови: роста нет. С учётом течения заболевания в виде лихорадки, устойчивой к антибиотикам и купированной глюкокортикоидами, лимфаденопатии, умеренно выраженной спленомегалии, суставно-мышечного синдрома (артралгии, миалгии), нейтрофильного лейкоцитоза, повышение активности печёночных ферментов и высокого содержания ферритина в сыворотке, а также отсутствия убедительных данных за наличие инфекционной и опухолевой патологии был поставлен диагноз — болезнь Стилла у взрослых (M06.A, согласно МКБ-10).

Вероятность и определённости диагноза базировалась на имеющихся у больного критериях заболевания (табл. 1). По критериям J.J. Cush и соавт., у больного насчитывалось 10 баллов для определённого диагноза БСВ (6 баллов по большим и 4 балла по малым критериям с учётом срока наблюдения, превышающего 6 месяцев). Согласно критериям М. Yamaguchi и соавт., диагноз БСВ у наблюдаемого больного основывается на наличии 5 и более критериев, включая

3 и более больших критерия, и исключения других заболеваний. У пациента имелось 3 больших критерия (лихорадка 39°C и выше длительностью не менее 1 недели, артралгия длительностью 2 недели и более, лейкоцитоз выше $10 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением гранулоцитов до 80% и более) и 3 малых (лимфаденопатия и/или спленомегалия, печёночная дисфункция, отсутствие ревматоидного и антинуклеарного факторов). Набор вышеперечисленных критериев давал основание диагностировать БСВ. Если ориентироваться на диагностические критерии В. Fautrel и соавт., у больного имелось 4 больших критерия (лихорадка более 39°C , артралгии, фарингит, увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов более 80%, повышенное содержание ферритина в крови), что было достаточно для диагноза БСВ. Что касается кожных высыпаний как одного из больших критериев БСВ, не выявившихся у наблюдаемых нами больных, то они часто оказываются эфемерными («быстропроходящая сыпь» в критериях М. Yamaguchi и соавт.), в связи с чем могут быть легко пропущены при клиническом обследовании больных, особенно в случаях недостаточно тщательного, поверхностного осмотра.

У каждого из наблюдаемых больных обращает внимание постоянное повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), что в сочетании с лихорадкой, увеличением печени и селезёнки нередко заставляет подозревать патологию печени и проводить диагностический поиск в соответствующем направлении. Между тем, повышение активности печёночных ферментов считается довольно характерным лабораторным признаком БСВ [7], включённым в диагностические критерии заболевания [15, 34]. Так, умеренные повышения активности трансаминаз (от 2 до 5 норм) регистрировались у 65%, более выраженная трансаминаземия (более 5 норм) — у 12%, повышение активности ГГТ и щелочной фосфатазы — у 65%, показателей ЛДГ — у 35% больных БСВ [4]. Аналогичные результаты приводятся китайскими исследователями на основании наблюдения за 77 больными БСВ. Различная степень повышения активности печёночных ферментов (от менее 2 до более 5 норм) была обнаружена в 62,3% случаев, повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТ и ЛДГ выявлено в 32,9, 48,1 и 69% соответственно. У всех пациентов на фоне лечения глюкокортикоидами отмечалась нормализация активности ферментов, за исключением 1 больного, умершего от тяжёлого гепатита [35].

Диагноз БСВ обычно подкреплялся повышением содержания в крови ферритина, что является одним из больших диагностических критериев заболевания [17]. У наблюдаемых нами пациентов высокий уровень ферритина в крови стал ключевым диагностическим признаком заболевания. Следует отметить, что круг заболеваний, сопровождающихся гиперферритинемией, довольно широк, однако особенно

высокий уровень ферритина наряду с БСВ выявляется при следующих клинических ситуациях [29]:

- синдром активации макрофагов;
- катастрофический антифосфолипидный синдром;
- септический шок.

Другой особенностью течения БСВ у данного пациента является продолжительность заболевания (почти 30 лет!) с длительными ремиссиями на фоне поддерживающей терапии глюкокортикоидами и рецидивами после отмены препарата. Более того, есть основание считать, что дебют заболевания мог иметь место ещё в 1982 г., но был «традиционно» расценен как «сепсис», что является достаточно частой диагностической ошибкой в подобных ситуациях. Случаи необычно длительного течения заболевания с продолжительными ремиссиями описывались в литературе и в настоящее время уже не являются клиническим эксклюзивом. Обращает внимание доброкачественное течение заболевания на протяжении такого длительного срока без прогрессирования суставного поражения, без висцеральных поражений, в отличие от единичных сообщений, в которых описываются тяжёлые поражения суставов, требующие хирургического вмешательства, развитие амилоидоза почек с почечной недостаточностью и др. В связи с этим представляют интерес результаты длительного наблюдения за пациентами с БСВ. При длительном наблюдении (в среднем 10 лет) за 104 больными БСВ, получавшими глюкокортикоидную терапию, подчёркивается доброкачественное течение и отсутствие ухудшения качества жизни (ограничения в учёбе и работе, психологический комфорт и др.) по сравнению с контрольной группой [30]. Доброкачественное течение заболевания, стойкие продолжительные ремиссии даже после отмены глюкокортикоидной терапии отмечены и другими авторами, длительно (до 13 лет) наблюдавшими пациентов с БСВ. Рецидивы заболевания после отмены лечения наблюдались в редких случаях, причём пациенты хорошо отвечали на возобновление терапии глюкокортикоидами [2].

В настоящее время считается общепринятым, что подавляющее большинство больных БСВ нуждаются в глюкокортикоидной терапии для контроля симптомов заболевания, прежде всего лихорадки. При этом препараты назначаются либо внутрь (0,5–1 мг/кг в пересчёте на преднизолон), либо пульс-терапия метилпреднизолоном или де-ксаметазоном в рефрактерных случаях [1, 21].

Таким образом, в данном сообщении мы попытались привлечь внимание врачей различного профиля к БСВ, которая является одной из причин ЛНГ. Это заболевание, характеризующееся многообразием вариантов течения, следует обязательно включать в круг диагностического поиска при наличии ЛНГ. С учётом нечётко очерченных нозологических рамок и отсутствия специфических лабораторных призна-

ков БСВ диагноз должен базироваться на наличии предлагаемых критериев заболевания при исключении других причин ЛНГ (инфекции, злокачественные опухоли и др.). Своевременное включение БСВ в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов ЛНГ, имеющих соответствующие признаки, увеличивает шанс на более раннюю диагностику заболевания, позволяя тем самым сократить время и финансовые затраты на обследование больных ЛНГ, а также избавлять их от неоправданной антибактериальной терапии и более обоснованно подходить к назначению глюкокортикоидной терапии.

А

Список литературы

1. *Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л.* Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых // Научно-практическая ревматология. 2011. № 2. С. 58–65.
2. *Akritis N., Papadopoulos A., Pappas G.* Long-term follow-up of patients with adult-onset Still's disease // Scand. J. Rheumatol. 2006. Vol. 35, № 5. P. 395–397.
3. *Alt H.L., Barker M.H.* Fever of unknown origin // JAMA. 1930. Vol. 94, № 19. P. 1457–1461.
4. *Andrés E., Kurtz J.E., Perrin A.E.* et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities // Hepatogastroenterology. 2003. Vol. 50, № 49. P. 192–195.
5. *Bannatyne G.A., Wohlman A.S., Blaxall F.R.* Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology // Lancet. 1896. Vol. 1. P. 1120–1125.
6. *Baxevanos G., Tzimas T., Pappas G., Akritis N.* A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? // Clinical Rheumatology. 2012. Vol. 31, № 1. P. 49–53.
7. *Ben Taarit C., Turki S., Ben Maiz H.* Adult Still's disease: study of a series of 11 cases // J. Mal. Vasc. 2002. Vol. 27, № 1. P. 31–35.
8. *Boldero M.E.* Mod. Soc. Trans. London, 1933. Vol. 16. P. 55.
9. *Bujak J.S., Aptaker R.G., Decker J.L., Wolff S.M.* Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin // Medicine (Baltimore). 1973. Vol. 52, № 43. P. 443–446.
10. *Bywaters E.G.* Heberden oration, 1966. Categorization in medicine: a survey of Still's disease // Ann. Rheum. Diseases. 1967. Vol. 26, № 3. P. 185–193.
11. *Bywaters E.G.* Still's disease in the adult // Ann. Rheum. Dis. 1971. Vol. 30. P. 121–133.
12. *Cabo R.C.* The three long-continued fevers of New England // Boston Med. Surg. J. 1907. Vol. 157. P. 281–285.
13. *Chauffard A., Ramond F.* Rev de Med. 1896. Vol. 16. P. 345.
14. *Cunha B.A., Hage J.E., Nouri Y.* Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA) // Heart Lung. 2012. Vol. 41, № 2. P. 177–180.
15. *Cush J.J., Medsger T.A., Christy Jr.* et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome // Arthritis and Rheumatism. 1987. Vol. 30, № 2. P. 186–194.
16. *De Kleijn E.M.* et al. More fever of unknown origin (FUO): A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria // Medicine (Baltimore) 1997. Vol. 76. P. 392–400.
17. *Fautrel B., Zing E., Golmard J.* et al. Proposal for a New set of classification criteria for adult onsets Still's disease // Medicine (Baltimore). 2002. Vol. 81. P. 194–200.
18. *Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study // J. of Infection. 2004. Vol. 48, № 1. P. 81–85.*
19. *Hu Y., Lu H., Zhang Y.* et al. Fever of unknown origin: revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital // BioScience Trends. 2008. Vol. 2, № 1. P. 44–46.
20. *Isdale I.C., Bywaters E.G.* Quarterly Journal of Medicine. 1956. Vol. 23. P. 377–387.
21. *Khraishi M., Fam A.G.* Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy // J. Rheumatol. 1991. Vol. 18. P. 1088–1090.
22. *Kucukardali Y.* et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study // Intern. J. of Infect. Diseases. 2008. Vol. 12. P. 71–79.
23. *Ma X.J., Wang A.X., Deng G.H., Sheng R.Y.* A clinical review of 449 cases with fever of unknown origin // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2004. Vol. 43. P. 682–685.
24. *Mert A., Ozaras R., Tabak F.* et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease // Clin. Rheumatol. 2003. Vol. 22, № 2. P. 89–93.
25. *Mete B., Vanli E., Yemisen M.* et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin // Int. J. Med. Sci. 2012. Vol. 9, № 8. P. 682–689.
26. *Moawad M.A., Bassil H., Elsherif M.* et al. Fever of unknown origin: 98 cases from Saudi Arabia // Ann. Saudi Med. 2010. Vol. 30, № 4. P. 289–294.
27. *Moltke O.* Still's disease in adults. A contribution to the symptomatology of subchronic polyarthritis // Acta. Medica. Scandinavia. 1933. Vol. 80. P. 427–445.
28. *Petersdorf R., Beeson P.* Fever of unknown origin // Medicine (Baltimore) 1961. Vol. 40. P. 1–30.
29. *Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G.* et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome // BMC Med. 2013. Vol. 22, № 11. P. 185.
30. *Sampalis J.S., Esdaile J.M., Medsger T.A. Jr.* et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease // Am. J. Med. 1995. Vol. 98, № 4. P. 384–388.
31. *Still G.* On a form of chronic joint disease in children // Medico-Chirurgical Transactions. London. 1897. Vol. 80. P. 47–59.
32. *Tzimas T., Pappas G., Akritis N.* A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? // Clinical Rheumatology. 2012. Vol. 31, № 1. P. 49–53.
33. *Vanderschueren S., Knockaert D., Adriaessens T.* et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. P. 1033–1041.
34. *Yamaguchi M., Ohta A., Tsunomatsu T.* et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // J. of Rheumatology. 1992. Vol. 19, № 3. P. 424–430.
35. *Zhu G., Liu G., Liu Y., Xie Q., Shi G.* Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients // J. Clin. Rheumatol. 2009. Vol. 15, № 6. P. 284–288.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.