

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.А. Кладиева¹, И.А. Покладова¹, Т.Г. Хрулева¹, Р.С. Карпов^{1,2}

¹ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: ekladieva@yandex.ru

DIFFICULTY IN DIAGNOSING STILL'S DISEASE IN ADULTS (CLINICAL OBSERVATION)

E.A. Kladijeva¹, I.A. Pokladova¹, T.G. Khruleva¹, R.S. Karpov^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Болезнь Стилла у взрослых является редким системным воспалительным заболеванием, характеризующимся высокой лихорадкой, типичной макулопапулезной сыпью, полиартралгиями, лейкоцитозом, гиперферритинемией. Клинические проявления болезни Стилла разнообразны, спектр заболеваний для дифференциальной диагностики очень широк и включает инфекции, аутоиммунные и неопластические болезни. Приведен клинический пример болезни Стилла у взрослых с анализом типичных клинических проявлений заболевания, диагностических критериев и тактики лечения.

Ключевые слова: болезнь Стилла у взрослых, клиника, диагностика, лечение.

Still's disease in adults is a rare systemic inflammatory disease characterized by high fever, typical maculopapular rash, polyarthralgia, leukocytosis, and hyperferritinaemia. Clinical manifestations of the disease are diverse. Differential diagnosis involves a wide range of diseases including infections, autoimmune, and neoplastic diseases. The article presents a clinical case of Still's disease in adults and provides analysis of typical clinical manifestations of the disease, diagnostic criteria, and treatment tactics.

Key words: Still's disease in adults, clinical course, diagnostics, treatment.

Синдром Стилла у взрослых (болезнь Стилла у взрослых, Adult onset Still's disease) является относительно редким и во многом загадочным заболеванием, которое может развиваться внезапно и в ряде случаев также внезапно исчезать. При другом варианте синдром Стилла протекает как хроническая тяжелая болезнь с поражением жизненно важных органов и суставов. Синдром Стилла у взрослых очень труден для диагностики и требует проведения дифференциального диагноза с широким кругом заболеваний и должен быть заподозрен во всех случаях лихорадки неясного генеза.

Болезнь Стилла у взрослых представляет собой мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся высокой лихорадкой, кожной сыпью, артралгиями или артритом и миалгиями. Синдром назван именем знаменитого британского педиатра доктора Стилла, так как во многом подобен описанному им системному варианту ювенильного идиопатического артрита и в настоящее время рассматривается как особая форма серонегативного ревматоидного артрита взрослых. Вариант заболевания у взрослых впервые описан Е. Вууатерс в 1971 г. [5].

Частота заболевания неизвестна. Полагают, что 0,5–9% пациентов с диагнозом "лихорадка неясного генеза" страдают синдромом Стилла. В крупных медицинских центрах встречается 1–2 случая заболевания в год. Боле-

ют преимущественно молодые люди 18–35 лет. С одинаковой частотой встречается как у мужчин, так и у женщин. Предполагаемые механизмы включают: инфекцию, генетические факторы, эндокринные влияния.

Клинические проявления

Лихорадка. Наиболее часто встречается высокая лихорадка (>39 °C) с максимальными цифрами в вечернее время и нормализацией утром. Она может долго оставаться единственным проявлением заболевания, что затрудняет его диагностику.

Сыпь. Типичная сыпь является макулярной или макулопапулезной, розового цвета, чаще располагается на туловище и проксимальных отделах конечностей, может быть и на лице. Особенность сыпи при болезни Стилла – ее непродолжительность. Она появляется чаще всего на высоте лихорадки и быстро исчезает, имеет рецидивирующий характер. У трети пациентов сыпь слегка возвышается над поверхностью кожи и появляется в местах давления или травмы (Kobner's феномен). В некоторых случаях сыпь сопровождается зудом.

Артралгия/артрит и миалгия. Интенсивные артралгии – универсальный симптом болезни. Артрит может поражать любые суставы. Миалгии могут быть интенсивными и, как и артралгии, возрастают на высоте лихорадки.

Боли в горле. Боль в горле характеризуется как постоянная жгучая боль, локализуемая в фарингеальной области.

Сердечно-легочные проявления. Плевральная боль является типичным симптомом, нередко сочетается с признаками плеврального и перикардального выпота. Часто наблюдается асептический пневмонит.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы. Наиболее часто поражаются лимфоузлы в области шеи (50%). Лимфоузлы подвижны, умеренной плотности. Могут быть гепатомегалия (25%) и спленомегалия (42%). В некоторых случаях беспокоят боли в животе умеренной выраженности.

Лабораторная диагностика. Наиболее часто лабораторные отклонения включают: значительное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, тромбоцитоз $>400,000$. Хотя болезнь не имеет специфических и серологических маркеров, в крови обнаруживаются высокие уровни белков острой фазы воспаления, таких как С-реактивный протеин, ферритин. Менее часто ($<50\%$) наблюдается снижение сывороточного альбумина, анемия, повышение уровня трансаминаз [1].

Рентгенологическая картина может быть нормальной или может демонстрировать припухание мягких тканей или околосуставную остеопению. У больных с хроническим артритом типичным проявлением является анкилоз лучезапястных и запястно-пястных суставов. Другие необычные проявления включают анкилоз интерапофизеальных суставов шейного отдела позвоночника и дистальных межфаланговых суставов с образованием узелков Гебердена. Хотя эрозивный процесс не является основным проявлением болезни, может наблюдаться быстрая деструкция тазобедренных и коленных суставов.

Критерии диагноза (М. Yamaguchi и соавт.):

Большие критерии:

- 1) лихорадка 39°C и выше продолжительностью не менее одной недели;
- 2) артралгия длительностью 2 недели и более;
- 3) типичная сыпь (макулярная, макулопапулезная);
- 4) лейкоцитоз ($>10,0 \times 10^9$ г/л) и $>80\%$ гранулоцитов.

Малые критерии:

- 5) боли в горле;
- 6) лимфоаденопатия и/или спленомегалия;
- 7) печеночная дисфункция;
- 8) негативные ревматоидный и антинуклеарный факторы.

Для верификации болезни Стилла у взрослых необходимо наличие пяти и более критериев, включая три и более больших критерия, и исключение других заболеваний. В связи с полисистемными проявлениями заболевания и отсутствием специфических диагностических тестов диагноз болезни Стилла является диагнозом исключения. Основные болезни, которые должны быть приняты во внимание при проведении дифференциальной диагностики, включают инфекции, гранулематозные болезни, злокачественные процессы, системные заболевания соединительной ткани [2]. Инфекции: а) вирусные инфекции, такие как гепатит, краснуха, парвовирус, Коксаки вирус, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусы и

вирус иммунодефицита человека; б) инфекционный эндокардит; в) туберкулез; г) Лаймская болезнь. Гранулематозные болезни: а) саркоидоз; б) идиопатический гранулематозный гепатит; в) болезнь Крона. Злокачественные процессы: а) лейкемия; б) лимфома. Системные заболевания соединительной ткани: а) системная красная волчанка; б) смешанное заболевание соединительной ткани; в) васкулиты (узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит Такаясу).

Течение болезни и прогноз. Возможны следующие варианты течения синдрома Стилла у взрослых: циклический системный вариант и хронический суставной вариант.

Циклический системный вариант наблюдается у пациентов, у которых системные проявления болезни являются преобладающими. Поражение суставов умеренно выражено и протекает параллельно системным симптомам.

Хронический суставной вариант наблюдается у пациентов, у которых поражение суставов является хроническим и доминирует в клинической картине болезни.

Лечение болезни Стилла у взрослых зависит от варианта течения заболевания и включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), глюкокортикостероиды (ГКС), базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин). Ингибиторы ФНО- α могут использоваться при лечении варианта синдрома Стилла с активным артритом, без явных внесуставных проявлений [4].

Собственное наблюдение. Больная Т., 1991 г. рожд., студентка. Обратилась в клинику факультетской терапии в марте 2013 г. с жалобами на боли в мелких суставах кистей, в левом коленном и лучезапястных суставах с отечностью, гиперемией, повышением местной температуры, ограничением движений, утренней скованностью в суставах кистей до 1 ч; с жалобами на повышение температуры тела до $39,6^{\circ}\text{C}$, преимущественно в вечернее время, общую слабость, недомогание, снижение аппетита, боль в горле, высыпания на коже лица, туловища и верхних конечностей.

Из анамнеза и медицинской документации выяснено, что впервые сыпь, зуд на теле и конечностях появились в марте 2012 г. Пациентка обратилась к инфекционисту, затем к аллергологу, был поставлен диагноз: контактно-аллергический дерматит неясной этиологии. Через несколько дней после появления сыпи возникла боль в горле, мелких суставах кистей, левом лучезапястном суставе с отечностью, гиперемией, повышением местной температуры, затем боли летучего характера в коленных, голеностопных суставах, утренняя скованность в суставах кистей до 1 ч. Обратилась в поликлинику к ревматологу, была направлена на госпитализацию в ревматологическое отделение ОКБ. Проведено обследование: лейкоциты – $12,0 \times 10^9$ г/л, гемоглобин – 122 г/л, СОЭ – 47 мм/ч, ревматоидный фактор положительный (66,1 МЕ/мл), ревматоидный фактор при двух последующих исследованиях был отрицательным. LE-клетки не найдены, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – отрицательно, при УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия (размеры селезенки 135×52 мм).

По результатам обследования был поставлен диагноз: основной – ревматоидный артрит, серопозитивный (РФ +), АССР-дебют, активность III (DAS 28=5,7), ФН II; сопутствующий – острая крапивница смешанного генеза. Проведено лечение: диклофенак, омес, мидокалм, метотрексат 10 мг в/м 1 раз в неделю.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния в виде уменьшения болей в суставах, исчезновения сыпи, нормализации температуры тела. Пациентка была направлена под наблюдение ревматолога по месту жительства с рекомендациями продолжить в/м инъекции методжекта 10 мг 1 раз в неделю. Пациентка выполняла все рекомендации, регулярно проходила обследование у ревматолога, чувствовала себя хорошо: боли в суставах в течение 1 года не беспокоили, высыпаний на коже не было, температура – в пределах нормы. В начале марта 2013 г. температура тела повысилась до 37,8 °С, появились боли в горле, самостоятельно принимала арбидол, но эффекта не отмечала. Температура повысилась до 39,6 °С, обратилась в поликлинику к терапевту, поставлен диагноз – острая респираторная вирусная инфекция, назначен азитромицин 500 мг в сутки, который пациентка принимала 3 дня без эффекта. Через неделю после повышения температуры и появления болей в горле появились боли в мелких суставах кистей, левом коленном, лучезапястных суставах с отечностью, гиперемией, повышением местной температуры. Методжект в связи с подозрением на инфекцию отменен. Принимала найз 200 мг/сутки без существенного улучшения, в связи с чем с вышеперечисленными жалобами госпитализирована в клинику факультетской терапии.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, температура тела 37,6 °С с подъемом к вечеру до 39,6 °С. Индекс массы тела 19,2. Кожные покровы розовые, горячие, визуализируются мелкоочечные высыпания на коже лица, туловища и верхних конечностей. Отмечается активный артрит мелких суставов кистей, лучезапястных и левого коленного суставов. Шейные лимфоузлы d 0,5–0,8 см, безболезненные. В легких дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия (число сердечных сокращений около 108 ударов в 1 мин), артериальное давление – 106/70 мм рт. ст. При пальпации живота незначительная болезненность в проекции желудка, умеренная болезненность сигмовидной кишки. Со стороны других внутренних органов изменений при осмотре не выявлено. Общий анализ крови: лейкоциты – $20,1 \times 10^9$ г/л, СОЭ – 46 мм/ч, гемоглобин – 104 г/л, АСТ – 120, АЛТ – 90 (норма до 35), СРБ ++, серомукоиды 0,600 Ед, ферритин >500,0 нг/мл (мкг/мл) – норма 10–150 нг/мл (мкг/мл), ревматоидный фактор отрицательный, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательные, LE-клетки не обнаружены, бактериологический посев крови дважды отрицательный, специфичность антинуклеарных антител с помощью иммуноблота установлена не была, волчаночный антикоагулянт не выявлен, ИФА на ВИЧ отрицательный; РНГА с диагностикой: псевдотуберкулезным, кишечно-иерсиниозным 03, 09, дизентерийными (Флекснер, Зонне, Ньюкестел), сальмонеллезными (комплексным), а также бактериологическое ис-

следование крови на бруцеллез, туляремию, анализ крови на хламидии методом ПЦР – отрицательные. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена спленомегалия (размеры селезенки 147x52 мм). При рентгенографии кистей обнаружены признаки неэрозивного артрита проксимальных межфаланговых суставов 4-го пальца правой и 3, 4-го пальцев левой кисти, 3, 4, 5-го пястно-фаланговых суставов левой и 3-го пястно-фалангового сустава правой кисти, лучезапястных суставов. При ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Осмотрена инфекционистом, гинекологом – патологии не найдено, оториноларингологом – диагноз: хронический ринит; хронический субатрофический фарингит.

Первоначально, до получения результатов анализов, пациентка находилась в стационаре с “рабочим” диагнозом: ревматоидный артрит. Была назначена терапия: аэртал 100 мг 2 раза в день. Эффекта не наблюдалось, назначен преднизолон per os 15 мг/сут утром. Боли в суставах, высыпания на коже несколько уменьшились, температура колебалась от 37,3 до 38,9 °С. На основании жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, проведенного дифференциального диагноза был установлен диагноз: болезнь Стилла, активность III степени: полиартрит, фебрильная лихорадка, спленомегалия, гиперферритинемия, макуло-папулезная сыпь, РФ отрицательный, анемия I степени. Назначено лечение: метипред per os в дозе 20 мг/сут, в связи с сохранением лихорадки и артрита к лечению был добавлен методжект в/м 10 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 5 мг в неделю, флостерон 0,5 мл в лучезапястные суставы № 1, фосфоглив. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных показателей: купированы артрит, лихорадка, сыпь, нормализовались трансаминазы, отмечалось увеличение гемоглобина со 104 до 119 г/л, СОЭ снизилась с 46 до 18 мм/ч.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о сложности диагностики болезни Стилла, что связано с отсутствием специфических лабораторных и морфологических признаков, необходимостью проведения дифференциальной диагностики с инфекционными болезнями, неопластическими, аутоиммунными заболеваниями, лимфопролиферативными процессами. Окончательный диагноз поставлен на основании 4 больших критериев (лихорадка, артралгии, типичная сыпь, лейкоцитоз) и 5 малых критериев (боли в горле, спленомегалия, печеночная дисфункция, отрицательный ревматоидный и антинуклеарный факторы, гиперферритинемия).

Не менее сложным является процесс подбора схемы лечения, так как большинство больных рефрактерны к терапии глюкокортикоидами и базисными противовоспалительными препаратами [3]. Однако в данном клиническом случае все-таки удалось добиться значительного улучшения клинико-лабораторных показателей.

Литература

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения : руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А.А. Баранова. – М. : Веди, 2007. – 368 с.
3. Ревматические болезни : руководство для врачей / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М. : Медицина, 1997. – 520 с.
4. Asherson R., Pascoe Z. Adult onset Still's disease: response to Enbrel // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 859–862.
5. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. American College of Rheumatology. Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features // Arthritis Care & Research. – 2011. – Vol. 63(4). – P. 465–482.
6. Bywaters E.G.L. Still's disease in the adult // Ann. Rheum. Dis. – 1971. – Vol. 30. – P. 121–133.

Поступила 04.04.2014

Сведения об авторах

Кладиева Елена Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом кли-

нической фармакологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: ekladieva@yandex.ru

Покладова Ирина Александровна, врач-терапевт МБ ЛПБ Больницы № 2.

Адрес: 634050, Томск, ул. Карташова, 38.

Хрулева Татьяна Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, 2.

Карпов Ростислав Сергеевич, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, директор ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, 2.