

## БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Мотина А.Н.<sup>1</sup>, Асташенко Я.А.<sup>1</sup>, Гусакова А.М.<sup>1</sup>, Белов А.И.<sup>1</sup>, Ластовская К.В.<sup>1</sup>,  
Озеров А.А.<sup>1</sup>, Хардикова Е.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: anastasya-m@mail.ru

Цель исследования – описание клинического случая болезни Стилла взрослых (БСВ), потребовавшего сложной дифференциальной диагностики. Больной Г., 42 года, в дебюте заболевания отмечались мигрирующие артралгии. Ревматологом поставлен диагноз «ревматоидный артрит, серонегативный» (результат анализа крови на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллиновому пептиду отрицательный). Назначена базисная противовоспалительная терапия. Через год возникли боли в горле при глотании, затрудняющие прием пищи. Проведено лечение по поводу тонзиллита – без эффекта. В связи с жалобами на макулопапулярную сыпь в области спины, груди и кистей обследован на дерматомикозы с отрицательным результатом. Нарастающая слабость, потеря массы тела более 35 кг, изменения в общем анализе крови стали основанием для проведения онкологического скрининга, который оказался отрицательным. Впоследствии возникла лихорадка, одышка, миалгии, что стало причиной госпитализации с подозрением на пневмонию. Рентгенологическая картина пневмонии отсутствовала, антибактериальная терапия без эффекта. Причина лихорадки оставалась неясна в течение года. Ревматологом рекомендовано исследование крови на ферритин, результат анализа положительный. Учитывая клиничко-лабораторные проявления заболевания, верифицирован диагноз БСВ. После установления диагноза БСВ и проведения достаточной терапии глюкокортикостероидами, удалось в течение суток добиться значительного улучшения состояния больного.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, длительная лихорадка, глюкокортикоиды, дифференциальная диагностика болезни Стилла взрослых, артралгия.

## ADULT STILL'S DISEASE (CLINICAL CASE)

Motina A.N.<sup>1</sup>, Astashchenko Ya.A.<sup>1</sup>, Gusakova A.M.<sup>1</sup>, Belov A.I.<sup>1</sup>, Lastovskaja K.V.<sup>1</sup>,  
Ozerov A.A.<sup>1</sup>, Hardikova E.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO "Kursk State Medical University" of the Ministry of public health of the Russian Federation, Kursk, e-mail: anastasya-m@mail.ru

The purpose of study is to describe the clinical case of adult Still's disease (AOSD), requiring complicated differential diagnostic. Patient G., 42 years, the migratory arthralgia was marked in the disease onset. Rheumatologist diagnosed «rheumatoid seronegative arthritis» (the result of analysis of the blood for rheumatoid factor and antibody to cyclic C-peptide is negative). The basic anti-inflammatory therapy was prescribed. A year later, the sore throat when swallowing and problems with food intake have been detected. Patient was treated against tonsillitis but with no effect. Because of the complaint of the maculopapular erythematous on the back, chest and wrists, the patient was examined for dermatomycosis with negative result. The reason for conducting of the oncological screening with negative result was an intensive weakness, loss of weight up to 35 kg and blood test changes. Subsequently a fever, dyspnea and myalgia have emerged and it became a reason of hospitalization with preexisting pneumonia. X-ray of pneumonia was absent and antibacterial therapy was conducted with no effect. The reason of fever was unclear during the year. The rheumatologist recommended the conducting of a blood test for ferritin and the result of test was positive. Taking into account the clinical-laboratory symptoms of disease, the AOSD diagnosis was verified. After the AOSD diagnosis and glucocorticosteroid therapy conducting, the condition of the patient was improved within 24 hours.

Keywords: Stills adults disease, prolonged fever, glucocorticoids, differential diagnostic of Stills adults disease, arthralgia.

Болезнь Стилла взрослых является редким заболеванием и относится к «диагнозам исключения». Трудности в диагностике вызваны неспецифичностью клинических проявлений болезни Стилла взрослых (БСВ). Этиопатогенез болезни изучен недостаточно, однако предполагается наличие генетически детерминированных нарушений врожденного

иммунитета, с активацией моноцитарно-макрофагальной системы под действием провоспалительного интерлейкина 18 (ИЛ18) [1]. Также под влиянием повышенного уровня интерлейкина 1 $\beta$  и ИЛ18 возникает активация приобретенного иммунитета (Th1-клетки и Th17-клетки). Гиперпродукция цитокинов обуславливает такую симптоматику как артриты, артралгии, сыпь, лейкоцитоз и повышение С-реактивного белка, гиперкоагуляцию, лихорадку [1].

Согласно Европейским исследованиям распространенность БСВ составляет 0,4-1,5 случая на 100 тыс. населения [2]. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины.

Для диагностики наиболее часто используются критерии М. Yamaguchi и соавт. [3] и критерии В. Fautrel. и соавт. [4].

Для БСВ характерна триада признаков: суставной синдром, сыпь, лихорадка. Суставной синдром проявляется симметричными артритами и артралгиями с вовлечением проксимальных и дистальных межфаланговых, пястно-фаланговых, плечевых, локтевых, коленных, голеностопных суставов [5]. Возникает хронический синовит с воспалительным инфильтратом из моноцитов. При рентгенографии обнаруживаются неспецифические признаки: эрозии и сужения суставной щели. В отличие от ревматоидного артрита в процесс часто вовлекаются лучезапястные суставы. Сыпь макулопапулезная, розового или лососевого цвета, локализуемая на туловище, конечностях. Часто сыпь появляется на высоте лихорадки и исчезает после нормализации температуры. Лихорадка  $>39$  °С, с характерным ритмом возникновения: однократные подъемы температуры тела чаще в вечернее или ночное время, сопровождающаяся обильным потоотделением [6]. Лихорадка проходит в течение нескольких часов, однако у некоторых пациентов сохраняется постоянно.

Также распространенными признаками являются миалгия, боль в горле, лимфаденопатия, гепатомегалия. Возможно возникновение перикардита, миокардита, экссудативного плеврита, менингита, энцефалита, интерстициального нефрита, увеита [6].

Почти всегда возникают такие изменения лабораторных показателей как нейтрофильный лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ). Часто обнаруживается нормохромная анемия, тромбоцитоз, снижение сывороточного альбумина. У большинства больных отмечается повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ). Уровень сывороточного ферритина повышается более чем в 5 раз, при этом уровень гликозилированного ферритина снижается. При этом у больных БСВ отсутствуют антинуклеарные антитела [5].

К тяжелым осложнениям БСВ относят реактивный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (РГЛ), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС),

тромбоцитопеническую пурпуру, диффузное альвеолярное кровотечение. ГРЛ характеризуется тромбоцитопенией, повышением уровня АСТ, лейкопенией, гипофибриногемией, дисфункцией центральной нервной системы, кровотечениями, гепатомегалией, картиной макрофагального гемофагоцитоза в пунктате костного мозга. Тромбоцитопеническая пурпура характеризуется высокой летальностью в связи с развитием почечной недостаточности и отека мозга. Редким жизнеугрожающим осложнением является диффузное альвеолярное кровотечение. Оно сопровождается одышкой, кровохарканьем, развитием респираторного дистресс синдрома, при бронхоальвеолярном лаваже получают геморрагическую жидкость [2].

Существует три клинических варианта БСВ: самоограничивающаяся/моноциклическая, прерывистая/полициклическая, хроническая суставная. Для моноциклической формы характерно достижение ремиссии в течение года после начала эпизода. Полициклическая форма характеризуется полными ремиссиями между эпизодами. При хронической суставной форме могут наблюдаться деструкции суставов [2].

При оценке степени активности заболевания учитывают следующие показатели (каждый из них оценивается в 1 балл): лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перикардит, гепатомегалия или нарушение функции печени, спленомегалия, лимфаденопатия, лейкоцитоз  $> 15,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , боли в горле, миалгии, абдоминальные боли [7,8].

Цель исследования: представленный клинический случай предназначен продемонстрировать, что БСВ следует рассматривать в дифференциально-диагностическом ряду, при появлении у пациента таких симптомов как лихорадка, артралгии, сыпь. Эти симптомы не являются патогномоничными, с чем связаны значительные трудности при постановке диагноза.



*Рис.1. Сыпь в области груди*

Клинический случай

Больной Г., 42 года. Заболевание началось с появления болей мигрирующего характера в межфаланговых, плечевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах. Обратился в поликлинику к ревматологу, где был назначен анализ крови на ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП). Результат анализов отрицательный. Поставлен диагноз «ревматоидный артрит, серонегативный» и назначено лечение метипредом 4 мг два раза в день и метотрексатом 7,5 мг один раз в неделю. На фоне проводимой терапии состояние пациента несколько улучшилось: уменьшилась общая слабость. Однако артралгии сохранялись.

Спустя год после возникновения первых симптомов присоединилась боль в горле. Пациент испытывал болевые ощущения при приеме пищи, затруднения при проглатывании слюны. Обследован оториноларингологом. Поставлен диагноз «хронический тонзиллит». Проведено лечение – вакуумное промывание миндалин на аппарате «Тонзиллор», местно назначен «Биопарокс». Лечение не принесло больному облегчения, боли в горле сохранялись.



*Рис.2. Сыпь в области спины*

Спустя полгода на коже груди (рис.1), спины (рис.2), кистей рук (рис.3) возникла оранжево-розового цвета макулопапулярная сыпь.

Дерматологом проведено микроскопическое и культуральное исследование на дерматомикозы. Микотических болезней не обнаружено. Местно назначено лечение мазью «Акридерм». На фоне применения препарата сыпь не проходила.



*Рис.3. Сыпь на кистях*

С течением времени стала нарастать общая слабость, больной стал испытывать трудности при выполнении профессиональной деятельности; с момента появления первых симптомов похудел на 35 кг, несмотря на достаточно калорийное питание. Обратился к терапевту. В общем анализе крови нормохромная анемия (гемоглобин – 113 г/л, цветовой показатель – 0,78), нейтрофильный лейкоцитоз – до 14,8 тыс/мкл, тромбоцитоз – до 420 тыс/мкл), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – до 62 мм/ч; в биохимическом анализе крови гиперферментемия (АЛТ - 45 Ед/л), повышение белков острой фазы воспаления (кислый альфа-1-гликопротеин - 200,85 мг/дл , СРБ – 131, 8 мг/л). С подозрением на онкопатологию направлен в онкологический диспансер, где проведен онкологический скрининг. Опухолеспецифических антигенов не обнаружено. Консультирован эндокринологом, проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, которое не выявило патологии. Консультация уролога в связи с подозрением на аденому простаты, патологии не выявлено.

Слабость не проходила, присоединилась преходящая лихорадка с ежедневными подъемами температуры тела преимущественно рано утром  $>39^{\circ}\text{C}$ . Возникли выраженные миалгии, одышка, ортопноэ, усилились боли в горле. К врачу не обращался, самостоятельно принимал НПВС и мидокалм. В течение недели лихорадка не купировалась, в связи с чем госпитализирован в пульмонологическое отделение с подозрением на пневмонию. В ОАК нейтрофильный лейкоцитоз - до 10,9 тыс/мкл и повышение СОЭ - 65 мм/ч. По результатам обзорной рентгенографии органов грудной клетки данных за пневмонию получено не было. В стационаре проведен курс антибактериальной терапии – без эффекта. В течение года причина лихорадки и изменений в анализах оставались не ясны.

Далее больной вновь обратился за консультацией к ревматологу. Учитывая наличие у пациента лихорадки, артралгии, миалгии, сыпи, боли в горле, ревматологом назначен анализ крови на ферритин, который оказался повышен до 1900 нг/мл (при норме 20 – 250 нг/мл). Проведено УЗИ плечевых суставов, выявлены эрозивные изменения головки плечевой кости (рис.4).

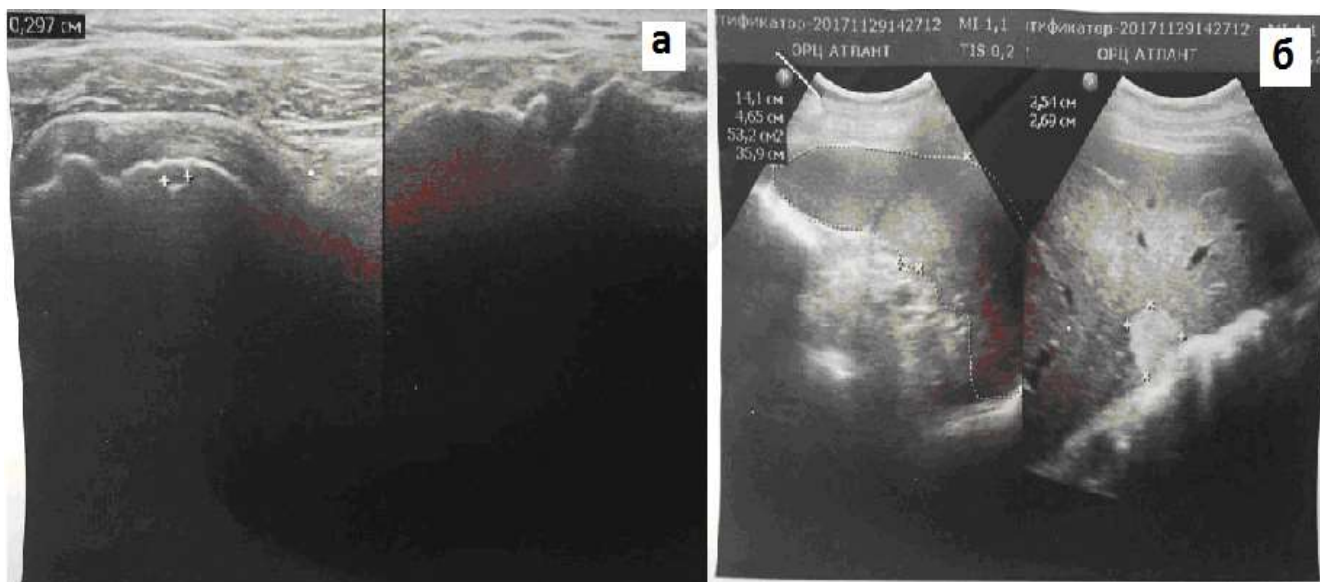


Рис.4. Эрозия головки плечевой кости (а) и гепатомегалия (б)

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, спленомегалия. Учитывая характер течения и клинико-лабораторные проявления заболевания, был сформулирован диагноз БСВ, высокая активность, системная форма (системный счет 6), функциональный класс III (лихорадка, кахексия, гепатомегалия, спленомегалия, артриты, миалгия, тромбоцитоз). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 30 мг/кг/сутки – 3 дня. С первых суток проводимой в стационаре терапии температура тела снизилась до 36,3 °С, уменьшились боли в суставах, исчезли боли в мышцах.

#### *Обсуждение*

Лечение пациента до 2019 года проводилось глюкокортикоидами (ГК) и БПВП, однако доза ГК оказалась недостаточной для купирования лихорадки и других симптомов у больного. Использование НПВП также не помогло в достижении ремиссии. Препаратами первого ряда при лечении БСВ являются ГК [2] в дозе 1 мг/кг/сутки. Также может быть использована пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сутки. Улучшение состояние пациента возникает в течение первых часов или дней. При отсутствии ответа на лечение ГК назначают БПВП: метотрексат в дозе 7,5 – 20 мг/неделю, дозу ГК при этом снижают. При рефрактерности болезни применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ингибиторы

фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ингибиторы ИЛ1 и ИЛ6. В случае неэффективности вышеперечисленных ГИБП, рекомендовано применение канакиумаба [9]. Имеются положительные данные применения канакиумаба по результатам рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [10-11]. Периодичность возникновения симптомов в течение болезни представлена на рисунке 5 (рис.5).



Рис.5. Периодичность возникновения симптомов в течение болезни

### Заключение

БСВ является диагнозом исключения, поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику с инфекционными, ревматологическими заболеваниями, онкологическими процессами. [9] В диагностике могут помочь такие симптомы как переходящая лихорадка  $>39^{\circ}\text{C}$ , появляющаяся поздно вечером или рано утром. Лихорадка может сопровождаться характерной оранжево-розового цвета макулопапулярной сыпью. Почти у всех больных развивается выраженная миалгия. Дифференциально-диагностическим признаком с ревматоидным артритом является выраженное поражение запястных суставов, сопровождающееся эрозиями и сужениями запястно-пястных и межзапястных суставов [12]. Характерна боль в горле с фарингитом и отрицательными бактериологическими посевами.



Такие признаки как лимфаденопатия, спленомегалия и гепатомегалия могут быть ошибочно интерпретированы как лимфома. Лабораторные показатели, помогающие установить диагноз: повышение СОЭ и СРБ, лейкоцитоз, умеренная анемия, повышение АСТ и АЛТ, повышение сывороточного ферритина более чем в 5 раз [13], отсутствие РФ и АНФ. При правильно подобранной терапии течение БСВ довольно благоприятное, однако в большинстве случаев возникают значительные трудности в постановке диагноза, что обуславливает актуальность изучения данного заболевания и освещение в литературе новых клинических случаев.

### Список литературы

1. Насонов Е.Л. Применение канакиумаба при болезни Стилла взрослых // Научно-практическая ревматология. 2018. №4. С.35-40. DOI:10.14412/1995-4484-2018-35-40.
2. Лебедева В.В., Муравьев Ю.В. Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в. // Научно-практическая ревматология. 2018. №4. С.506-514. DOI:10.14412/1995-4484-2018-506-514.
3. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwagi H., Kashiwazaki S., Tanimoto K., Matsumoto Y., Ota T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*. 1992. vol. 19. no. 3. P. 424-30.
4. Fautrel B., Zing E., Golmard J.L., Le Moel G., Bissery A., Rioux C., Christophe M.D., Rozenberg Sylvie M.D., Piette Jean-Charles M.D., Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002. vol. 81 no. 3. P. 194-200. DOI:10.1097/00005792-200205000-00003.
5. Немчинов Е.Н., Каневская М.З., Янкин В.В. Болезнь Стилла взрослых: критерии диагноза, варианты течения, клинические наблюдения. М.: Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики, 2002. С. 214–221.
6. Муравьев Ю.В. Болезнь Стилла у взрослых. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
7. Govoni M., Bortoluzzi A., Rossi D., Vittorio M. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmunity Reviews*. 2017. vol. 16. no. 10. P. 20-23. DOI:10.1016/j.autrev.2017.07.017.
8. Ruscitti P., Cipriani P., Masedu F., Iacono D., Ciccia F., Liakouli V., Guggino G., Carubbi F., Berardicurti O., Benedetto P., Valenti M., Triolo G., Valentini G., Giacomelli R. Adult onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score, by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016. vol. 14 no. 194. DOI:10.1186/s12916-016-0738-8.



9. Лебедев А.А. Редкие заболевания: проблемы и перспективы их решения // Земский врач. 2011. №6. С.5–9.
10. Feist E., Quartier P., Fautrel B., Schneider R., Sfriso P., Efthimiou P., Cantarini L., Lheritier K, Leon K, Karyekar C.S., Speziale A. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018. vol. 36. no.4. P. 668-675.
11. Feist E., Quartier P., Fautrel B., Schneider R., Sfriso P., Efthimiou P., Cantarini L., Lheritier K, Leon K, Karyekar C.S., Speziale A. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: a pooled analysis of sjia data by age groups. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. vol. 76. no. 2. P. 395-396. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-eular.1979.
12. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. Болезнь Стилла взрослых в настоящее время // Научно-практическая ревматология. 2017. №3. С. 272-276. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-272-276.
13. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Sarro G., Giacomelli R. Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017. vol. 13 no. 11. P. 1089-1097. DOI:10.1080/1744666X.2017.1375853.