

С.А. Воробьев

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА И БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

В статье описан и всесторонне обсужден клинический случай лихорадки неясного генеза у 19-летней пациентки, завершившийся диагностикой болезни Стилла у взрослых.

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

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AND ADULT STILL'S DISEASE (CLINICAL OBSERVATION)

S.A. Vorobev

Tver State Medical University

The article describes and completely discussed the clinical case of fever of unknown origin in the 19-year old female patient ended diagnosis of adult Still's disease.

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

Введение

Пациенты с лихорадкой неясного генеза (ЛНГ), как правило, обследуются в терапевтических отделениях, и, пожалуй, трудно найти более сложную диагностическую проблему для врача-интерниста. Длительное отсутствие клинического диагноза, широкое лабораторно-инструментальное обследование, нередко с инвазивными процедурами, психологическое давление со стороны родственников пациента создают особые требования к достижению комплаенса в отношениях врач–больной, от чего напрямую зависит установление точного диагноза.

Несмотря на разработанные диагностические алгоритмы [1, 2], около 15–32% пациентов с ЛНГ выписываются из стационара с так и не уточненным диагнозом [1].

Впервые термин «лихорадка неясного генеза» (F.U.O. – Fever of unknown origin) был предложен Р. Петерсдорфом (Robert G. Petersdorf) и П. Бисоном (Paul B. Beeson) в 1961 году [2]. Именно они систематизировали 100 клинических случаев с длительной лихорадкой и ввели современное определение ЛНГ.

ЛНГ представляет собой ежедневное повышение температуры выше 38,3 °С в течение 3 недель в отсутствие точно установленной причины лихорадки при рутинном 7-дневном стационарном обследовании [1, 3–4]. К настоящему времени ЛНГ разделены на 4 варианта: 1) «классическая» ЛНГ; 2) ЛНГ на фоне нейтропении; 3) нозокомиальная ЛНГ; 4) ЛНГ, связанные с ВИЧ-инфекцией.

Спектр заболеваний, скрывающихся за термином «классическая» ЛНГ, очень широк, входит в компетенцию терапевтов, инфекционистов, онкологов, гематологов, ревматологов, т. е. проблема ЛНГ имеет междисциплинарный характер. Как правило, диагностический алгоритм действий при ЛНГ предполагает поиск преимущественно среди 3 основных групп заболеваний – инфекционных (30–40% случаев), неинфекционных воспалительных (прежде всего,

системные заболевания соединительной ткани (коллагенозы) (13–22%) и онкологических (7–30%) [3–5].

В большинстве случаев диагностический поиск приводит к одному из частых заболеваний, имеющих атипичное течение [1, 2, 4]. Так, из группы инфекционных заболеваний причинами ЛНГ нередко являются туберкулез, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, инфекции билиарного тракта, инфекционный эндокардит, абдоминальные абсцессы, пиелонефрит; среди коллагенозов – ревматическая лихорадка, ревматическая полимиалгия, системная красная волчанка, височный артериит; среди онкологических заболеваний – метастазы карциномы, солидные опухоли различных локализаций, лимфома Ходжкина; среди других заболеваний – патология щитовидной железы (подострый тиреоидит, гипертиреоз), малярия и др.

Вместе с тем описаны случаи ЛНГ, вызванные редкой патологией (в том числе и не входящей в указанные группы патологических состояний) – токсокароз, эхинококкоз, периодическая болезнь (средиземноморская лихорадка), саркоидоз, гипернефроидный рак, болезнь Крисчена–Вебера (рецидивирующий панникулит), неходжкинские лимфомы, болезнь Стилла у взрослых [1, 4–5].

Достижения современных лабораторных (серологическая и ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний), инструментальных (МРТ/КТ, эндоскопические исследования), морфологических (расширение показаний к биопсии органов, иммуногистохимические исследования биоптатов органов) технологий позволяют в ряде случаев установить диагноз ЛНГ на основании совокупности критериев путем исключения инфекций и онкологической патологии. К таким заболеваниям и относится болезнь Стилла у взрослых [5–7].

Болезнь Стилла у взрослых относится к системным вариантам серонегативного ревматоидного артрита, однако имеет множество отличий от него по

клинико-лабораторным данным. Этиология заболевания до конца не известна, в патогенезе значительное внимание придается активации макрофагального звена иммунитета с гиперпродукцией цитокинов, прежде всего ФНО α , интерлейкинов 1, 6 и 18 [6].

К основным симптомам болезни помимо лихорадки (100%) относится кожная сыпь (85%) (макуло-папулезная, летучая), стойкие артралгии (90%) или артрит (65%), боли или першение в горле (75%), миалгии (65%), спленомегалия (40%), гепатомегалия (25%), лимфаденопатия (15%) [5–8]. Наиболее важными лабораторными признаками заболевания являются нейтрофильный лейкоцитоз, повышение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ), уровня сыровоточных трансаминаз более чем в 3 раза, ферритина – в десятки раз (особенно гликозилированного ферритина) [6]. При этом отмечается отсутствие в крови пациентов антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов [9–11]. В разное время были разработаны высокочувствительные и высокоспецифичные диагностические критерии болезни Стилла у взрослых, существенно облегчающие диагностику (табл. 1).

Приводим клиническое наблюдение пациентки 19 лет с лихорадкой неясного генеза, у которой при обследовании была диагностирована болезнь Стилла у взрослых.

Клиническое наблюдение

История заболевания. Пациентка 19 лет заболела остро 01.07.2015 с появления болей в горле и повышения температуры тела до 37,7 °С, увеличения лимфатических узлов в подчелюстной области, связав развитие симптомов с переохлаждением при

купании. На 3-й день болезни при обращении к терапевту заподозрено воспаление слюнной железы, начата терапия левофлоксацином в дозе 500 мг/сутки. Эффекта от антибактериального препарата не отметила: сохранялось повышение температуры тела до 39 °С, уступавшее жаропонижающим (ибуклин), появился интенсивный кожный зуд, в то же время отметила некоторое уменьшение размеров лимфатических узлов в подчелюстной области.

09.07.2015 (9-й день лихорадки) повторно обратилась за медицинской помощью (платный медицинский центр). Выполнено УЗИ лимфоузлов шеи. Высказано предположение о лимфоме Ходжкина. Проведена пункция лимфатического узла в подчелюстной области справа. В заключении цитологического исследования отмечена «выраженная гиперплазия лимфоидной ткани, единичные фибробластические элементы, данных за лимфогранулематоз не получено». Несмотря на прием антибактериальных (цефтриаксон 2 г/сутки, в сочетании с гентамицином 80 мг 2 раза в сутки), противовоспалительных, противовирусных препаратов продолжалась лихорадка до 39 °С.

Пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства, где неоднократно осматривалась оториноларингологом («без патологии»), выполнено УЗИ органов брюшной полости («без патологии»), однако причина лихорадки оставалась неустановленной.

В динамике (с 11.07.2015 – 10-й день болезни) появились выраженные артралгии и миалгии («ужасная боль в суставах и мышцах»), сильная слабость («не могла повернуться на живот перед в/м инъекциями»), а также кратковременная сыпь на коже

Таблица 1

Диагностические критерии болезни Стилла, развившейся у взрослых

Авторы	Большие критерии	Малые критерии	Вероятность диагноза
J.J. Cush и соавт. (1987) [8]	Ежедневная лихорадка 39° С 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)	Определенный диагноз: более 10 баллов при 6 месяцах наблюдения Вероятный диагноз: более 10 баллов при 6 неделях наблюдения
M. Yamaguchi и соавт. (1992) [11]	Лихорадка 39° С и выше длительностью не менее 1 недели Артралгия длительностью 2 недели и более Типичная сыпь Лейкоцитоз (> 10 × 10 ⁹ /л), > 80% гранулоцитов	Боли в горле. Лимфаденопатия и/или спленомегалия Печеночная 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. (2002) [10]	Лихорадка (более 39° С) Артралгии Транзиторная эритема Фарингит Увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов (более 80%) Повышенное содержание ферритина в крови	Макуло-папулезная сыпь Лейкоцитоз (более 10 × 10 ⁹ /л)	4 больших критерия или 3 больших + 2 малых критерия

(в сочетании с расчесами из-за нестерпимого кожного зуда). С диагнозом «лихорадка неясного генеза» пациентка была переведена в инфекционное отделение. Выполнены тесты, исключившие иерсиниоз, псевдотуберкулез, тифы, бруцеллез, туляремию, сальмонеллез, ГППС. LE-клетки не обнаружены. Малярийный плазмодий в крови не выявлен. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. В этот период обращало на себя внимание повышение острофазовых показателей – СОЭ, СРБ. В клиническом анализе крови отмечался незначительный лейкоцитоз ($10,5 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 10% палочкоядерных нейтрофилов, нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 108 г/л), а также повышение уровня АСТ (178,3 U/l) и, АЛТ (170,8 U/l) при норме до 40 U/l. Параллельно продолжалась терапия антибиотиками (цефтриаксон, гентамицин) без явного эффекта.

17.07.2015 проведен консилиум онкологов (г. Саранск, Республиканский онкологический диспансер), в ходе которого высказано предположение об острой ревматической лихорадке, тогда как данных за онкопатологию не выявлено. Назначен дексаметазон в дозе 12 мг/сут с хорошим клиническим эффектом и купированием лихорадки. Пациентка консультирована ревматологом, рекомендовано продолжить обследование для исключения системных заболеваний соединительной ткани.

Самостоятельно в сопровождении родителей направилась из Саранска на консультацию в НИИ ревматологии (г. Москва), остановилась у родственников в Твери в связи с температурой тела 39 °С. 21.07.2015 по экстренным показаниям госпитализирована в терапевтическое отделение БСМП г. Тверь.

Объективный осмотр (21.07.2015). Состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Адекватна, спокойна. Менингеальных, общемозговых, очаговых симптомов не выявляется. Температура тела 37,5 °С. Кожные покровы несколько бледные. Геморрагические высыпания не выявляются, варикозная сеть на передней брюшной стенке не расширена. Отмечаются расчесы на коже, а также сыпь розового цвета, не обильная, не возвышающаяся над кожей, с локализацией в межлопаточной области и зоне «декольте». Умеренного питания. Отеков нет. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы с обеих сторон размерами до 1 см, безболезненные, плотноэластические, а также лимфоузел в правой подмышечной области диаметром до 1 см, не спаянный с подкожной клетчаткой, эластичный. Другие группы лимфоузлов не пальпируются. Слизистая ротоглотки без особенностей.

Грудная клетка правильной формы без деформаций, равномерно участвует в дыхании. Над всеми легочными полями дыхание везикулярное, без хрипов. ЧДД в покое – 18 в мин.

Границы сердца в пределах нормы, тоны приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются. АД – 105/65 мм рт. ст. ЧСС – 82 в мин.

Живот симметричный, равномерно участвует в дыхании, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +2 см. Селезенка не пальпируется.

В проекции почек изменений не отмечается. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

1. Клинический анализ крови: нейтрофильный лейкоцитоз, относительная лимфопения, нормохромная анемия, тромбоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, метамиелоцитов, повышение СОЭ до 50 мм/час (табл. 2).

Таблица 2

Динамические изменения клинического анализа крови

Показатель	Дата	
	21.07	25.07
Количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	14,7	12,4
Количество эритроцитов, $10^{12}/\text{л}$	3,9	3,66
Гемоглобин, г/л	113	105
Гематокрит, %	33,3	39,5
Средний объем эритроцитов, фл	85,4	80,6
Среднее содержание HGB в 1 эритроците, пг	28,8	28,7
Среднее концентрация HGB в 1 эритроците, г/дл	338	356
Ширина распределения эритроцитов по объему, %	12,2	11,9
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	505	244
Средний объем тромбоцитов, фл	7,8	11,4
Тромбокрит, %	0,391	
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,3	
Миелоциты, %	3	
Метамиелоциты, %	2	2
Палочкоядерные нейтрофилы, %	14	17
Сегментоядерные нейтрофилы, %	66	59
Эозинофилы, %	1	1
Базофилы, %	0	1
Лимфоциты, %	6	12
Моноциты, %	8	7
Плазматические клетки		1
СОЭ	52	54

2. Общий анализ мочи (21.07.2015): удельный вес 1025, рН – 6, белок – 0,1 г/л; глюкоза – нет, эпителий плоский – единичный; лейкоциты – 3–5 в п/зр; эритроциты – нет, цилиндры зернистые – 0–1 в п/зр; бактерии – +, ураты – +++.

3. Анализ мочи по Нечипоренко (23.07.2015): лейкоциты – 5750 (норма до 2000), эритроциты – 250 (норма до 1000), цилиндры – 3000 (норма 0–20).

4. Суточная протеинурия (25.07.2015): общий белок – 237,6 мг/сут (норма 0,0–300,0), объем мочи – 1800 мл.

5. Моча на посев и чувствительность к антибиотикам (25.07.2015) – выделена *E. coli* 10^4 КОЕ/мл

(чувствительная к амоксициллину, нитрофуранам; резистентная к котримоксазолу, ампициллину, ципрофлоксацину, норфлоксацину).

6. Посев крови на стерильность (дважды) – отрицательный.

7. HBsAg, анти-HCV, антитела к ВИЧ, сифилис RPR-тест – не обнаружены (21.07.2015).

8. Биохимический и серологический анализы крови (табл. 3).

Таблица 3

Биохимические и серологические показатели

Показатель	Даты взятия анализа крови			
	21.07	23.07	25.07	Референсные интервалы
Общий белок, г/л	83,9			65–81
Альбумин, г/л	41,58			40,0–49,0
Креатинин, мкмоль/л	71			53–78
Мочевина, моль/л	3,9			2,60–6,8
Билирубин общий, мкмоль/л	10,4			1,7–14,4
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,35			1,7–6,7
АСТ, Ед/л	93,26			8,0–22,0
АЛТ, Ед/л	84,5			13,0–26,0
ГГТП, Ед/л	233,85			7,0–21,0
Амилаза панкреатическая, Ед/л	29,41			8,0–53,0
ЩФ, Ед/л	91			48,0–95,0
ЛДГ, Ед/л		387		130,0–250,0
Холестерин общий, моль/л	4,59			2,9–5,4
Креатинкиназа МВ, Ед/л	32,31			29,0–168,0
Глюкоза, моль/л	5,6			
С-реактивный белок, мг/л	43,9			0,1–8,2
Иммуноглобулин А		2,93		0,5–2,9
Иммуноглобулин G		18,14		6,6–15,3
Иммуноглобулин М		2,05		0,5–1,9
Ферритин			1797	12,3–151,5
Фибриноген	6,42			2–4
ПТИ	85			80–100
Маркеры системных заболеваний СТ				
Ревматоидный фактор, Ед/мл		1,99		0,0–30,0
Антистрептолизин-О, Ед/мл		41,26		0,0–331,0
Антядерные антитела		Отриц.		
Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК IgG, Ед/мл		9		<20 отриц.
Антинуклеарный фактор, титр		<1:160		<1:160
Антитела к цитрулинированному пептиду, Ед/мл		1,08		0–5
ЦИК, у.е./мл		4,3		<20
Маркеры инфекционных заболеваний				
Антитела к HAV IgG, Ед/мл	11,7			Менее 20 ЕД/мл
Антитела к HAV IgM, Ед/мл	0,11			Менее 0,9 ЕД/мл
Лептоспироз IgG, Ед/мл	Не обнаружены			
Лептоспироз IgM, Ед/мл	Не обнаружены			
Токсоплазма IgG, Ед/мл		3		0,0–10,0
Токсоплазма IgM, Ед/мл		3,9		0,0–7,2
Цитомегаловирус IgG, Ед/мл		45,7		0,0–12,0
Вирус простого герпеса IgG1/2, Ед/мл		2,1		0,0–0,9
IgG к капсидному антигену вируса Эпштейн–Барр, Ед/мл		97,8		0,0–20,0
IgM к капсидному антигену вируса Эпштейн–Барр, Ед/мл		10		0,0–20
IgG к раннему антигену вируса Эпштейн–Барр, Ед/мл		5		0,0–10
IgG к ядерному антигену вируса Эпштейн–Барр, Ед/мл		297		0,0–5,0
Прокальцитонин, нг/мл		0,08		<0,5

Примечание. Гипергаммаглобулинемия, цитолиз, холестаза, острофазовый ответ, повышение ЛДГ, гиперферритинемия. Тесты на ревматические заболевания (ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к цитрулинированному пептиду, циркулирующие иммунные комплексы) отрицательные.

26.08.2015 под местной анестезией 2% лидокаином пунктирована левая задняя ость подвздошной кости. Получено 5 мл костного мозга. Материал отправлен на иммунофенотипическое и цитогенетическое исследование клеток костного мозга. Соеланы мазки костного мозга. Процедура выполнена без осложнений. Наложена асептическая повязка. Пузырь со льдом на 30 минут. Миелограмма (27.08.2015): бласты – 1,2%. Пунктат клеточный. Гранулоцитарный ряд расширен за счет увеличения числа нейтрофильных метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Красный росток сужен. Мегакариоциты в достаточном количестве. Иммунофенотипирование клеток костного мозга не показано и не проводилось в связи с отсутствием подозрения на гемобластоз.

Цитогенетическое исследование костного мозга (27.08.2015) методом G-дифференциального окрашивания. Проанализировано 20 метафаз. Кариотип: 46, XX [ср20]. Заключение: В результате цитогенетического исследования хромосомных нарушений не обнаружено.

УЗИ брюшной полости (21.07.15): сонографическая картина увеличения размеров печени (за счет обеих долей), минимально выраженные диффузные изменения печени, селезенки (более характерно для фиброзных поствоспалительных изменений; размеры 123×69 мм), обеих почек (более характерно для фиброзных поствоспалительных изменений), расщепление ЧЛС правой почки.

ЭХО-КС (21.07.15): сонографическая картина дополнительной хорды в полости левого желудочка.

УЗ-исследование лимфатических узлов шеи (21.07.15): осмотрены верхнешейные, поднижнечелюстные, подбородочные, заушные группы лимфоузлов. Отмечается увеличение и снижение дифференциации на слои правого поднижнечелюстного л/у (размером до 26 мм), васкуляризация незначительно усилена, слева со снижением дифференциации на слои размером до 20 мм. При осмотре верхнеуглярного л/у слева отмечается его увеличение до 9 мм, снижение дифференциации на слои. Заднешейные л/у определяются с обеих сторон до 8 мм с сохранением дифференциации на слои, незначительным усилением васкуляризации. Остальные группы л/у не изменены. Над- и подключичные л/узлы не визуализированы. Все осмотренные л/у овальной формы, признаков лимфопролиферативного и метастатического перерождения не выявлено. Заключение: явления лимфаденопатии с обеих сторон.

Рентгенография пазух носа (21.07.15): патологических изменений не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки (21.07.15): на рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях легочные поля прозрачные, без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок не изменен. Корни структурные, не расширены. Отмечается локальное утолщение костальной плевры в верхних отделах справа; косая междолевая плевра справа подчеркнута. Диафрагма расположена обычно с ровными чет-

кими контурами. Синусы свободные. Тень сердца не расширена в поперечнике. Аорта без особенностей. Заключение: очаговых и инфильтративных изменений в легких, признаков медиастинальной лимфоаденопатии не выявлено.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости (28.07.2015): очаговых и инфильтративных изменений в легких, признаков медиастинальной лимфоаденопатии не выявлено. Подмышечная лимфоаденопатия (справа до 1,6 см, слева – до 1,9 см). Гепатомегалия (краниокаудальный размер правой доли – до 20,5 см). Умеренная спленомегалия (размеры 122×56), кальцинаты в селезенке. Пиелозктазия слева. Других патологических изменений органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

Консультация гематолога: на момент осмотра больной данных за лимфопролиферативное заболевание не выявлено. Пальпаторных признаков лимфоаденопатии не отмечается, селезенка не пальпируется. Миелограмма, цитогенетика костного мозга патологии не выявили.

В динамике отмечен четкий эффект кортикостероидов (дексаметазон в дозе 8 мг/сут), при этом после снижения дозы до 4 мг сутки наблюдалось возвращение лихорадки и симптомов заболевания.

С учетом клиники заболевания, повышения острофазовых показателей (СРБ, СОЭ, фибриноген, иммуноглобулины), гиперферритинемии, при серонегативности по РФ, АНФ, АТ к ДНК, АЦЦП; лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, повышения трансаминаз свыше 3–4 норм заподозрена болезнь Стилла у взрослого.

Консультация ревматолога НИИ ревматологии (30.07.15) подтвердила наличие болезни Стилла, развившейся у взрослого.

Осмотр спустя 3 месяца на фоне проводимой терапии метотрексатом (15 мг в неделю), метилпреднизолоном (4 мг в день): самочувствие удовлетворительное, иногда беспокоят артралгии. Нормализовался клинический анализ крови, биохимические показатели. Продолжает динамическое наблюдение у ревматолога, гематолога.

Обсуждение

У 19-летней пациентки в течение 3 недель отмечалась лихорадка до 39 °С, в условиях хирургического, а затем инфекционного отделений стационара ее причина не была установлена. Детальное обследование позволило исключить большинство инфекционных заболеваний. Изученный уровень прокальцитонина (менее 0,5 нг/мл) также был маловероятным для инфекционных заболеваний и сепсиса [3]. Наблюдаемая у больной лейкомоидная реакция гранулоцитарного типа (лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов и метамиелоцитов), сочетающаяся с незначительной спленомегалией, требовали исключения лейкоза. Исследования костного мозга (миелограмма, цитогенетический анализ) не выявили его признаков. К сожалению, анализ костного мозга был выполнен уже на фоне начатой терапии кортикостероидами,

поэтому пациентка нуждается в динамическом наблюдении гематолога.

Длительная лихорадка нередко является проявлением *инфекционного эндокардита*, однако отрицательные посевы крови на стерильность, отсутствие патологии клапанного аппарата сердца и вегетаций (по данным эхокардиографии), нормальный уровень прокальцитонина позволили исключить и данное заболевание.

Выраженный кожный зуд в сочетании с шейной лимфоаденопатией, подтвержденной данными УЗИ, повышение уровня ЛДГ заставляли предполагать *болезнь Ходжкина*. Однако отсутствие медиастинальной лимфоаденопатии, регрессия размеров лимфоузлов при проведении неспецифической терапии (еще до назначения кортикостероидных гормонов) не соответствовали картине лимфогранулематоза. Для исключения лимфопролиферативного заболевания в процессе динамического наблюдения данной пациентки при наличии стойкой лимфоаденопатии потребуется эксцизионная биопсия лимфоузла.

Большинство исследователей указывают, что сыпь Стилла не сопровождается зудом. Кожный зуд у пациентки, по-видимому, объяснялся дисфункцией печени с развитием внутрипеченочного холестаза, на что указывало значительное повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (свыше 10 норм). Отрицательный тест на выявление антинуклеарного фактора на культуре клеток Нер-2 не позволял предполагать *аутоиммунный гепатит*.

В качестве причины лихорадки обсуждалась ВЭБ-инфекция (*инфекционный мононуклеоз*), при которой часто отмечаются боли в горле, лимфоаденопатия, спленомегалия, иногда регистрируются лейкоидные реакции гранулоцитарного типа. Исключить инфекционный мононуклеоз позволили отсутствие атипичных мононуклеаров в крови, отсутствие IgM к капсидному антигену ВЭБ, а комбинация значений IgG к капсидному, раннему и ядерному антигенам ВЭБ указывала на перенесенную инфекцию (табл. 3).

Таким образом, высокая вероятность болезни Стилла у взрослых определялась наличием у больной длительной лихорадки, артралгий, болей в горле, кожной сыпи, миалгий, лимфоаденопатии, спленомегалии, повышения показателей острофазового ответа (СОЭ, СРБ), дисфункции печени (с повышением трансаминаз до уровня 4 норм), нейтрофильного лейкоцитоза, гиперферритинемии, а также отрицательными тестами на ревматоидный фактор и антиядерные антитела при условии исключения инфекционных и онкологических заболеваний [1–2, 4–5, 7, 10].

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, имеет 3 варианта клинического течения: самоограничивающийся моноциклический (лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты; длительная ремиссия с благоприятным прогнозом); прерывистый циклический (возвратная лихорадка с суставным синдромом, предполагающая полную ремиссию между эпизодами); хронический суставной (со временем деструкция суставов, прогноз неблагоприятный) [1]. Суждение о варианте течения описанного заболе-

вания станет возможным после более длительного наблюдения за пациенткой (не менее 1 года).

Современное лечение болезни Стилла у взрослых предполагает сочетание средних доз кортикостероидных гормонов (8–12 мг дексаметазона, 20–30 мг метилпреднизолона), базисной терапии (метотрексат, лефлуномид) с применением таргетных биологических агентов, направленных на подавление гиперпродукции цитокинов (имфликсимаб, рекомбинантный селективный антагонист интерлейкина-1 (анакинра, этанерцепт) и абляцию лимфоцитов (ритуксимаб, адалимумаб, тоцизумаб) [1, 2]. До настоящего времени ведется поиск оптимального биологического препарата для терапии болезни Стилла, развившейся у взрослых.

Литература/References

1. Мухин Н.А. Лихорадка неясного генеза // Фарматека. – 2011. – № 19. – С. 9–14.
2. Muhin N.A. Lihoradka nejasnogo geneza // Farmateka. – 2011. – № 19. – S. 9–14.
3. Petersdorf R.G., Beeson P.B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases // Medicine. – 1961. – V. 40. – P. 1–30.
4. Mulders-Manders C., Simon A., Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin // Clinical Medicine (London, England). – 2015. – V. 15. – № 3 – P. 280–284.
5. Yamanouchi M., Uehara Y., Yokokawa H. et al. Analysis of 256 Cases of Classic Fever of Unknown Origin // Internal Medicine. – 2014. – V. 53 – № 21. – P. 2471–2475.
6. Нигматьянова А.А., Абдракипов Р.З., Сухорукова Е.И. и др. Длинный путь к диагнозу: болезнь Стилла взрослых // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2 – № 4. – С. 79–81.
7. Nigmat'janova A.A., Abdrakipov R.Z., Suhorukova E.I. i dr. Dlinnyj put' k diagnozu: bolezni' Stilla vzroslyh // Prakticheskaja medicina. – 2015. – Т. 2 – № 4. – S. 79–81.
8. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Синдром Стилла у взрослых: диагностика и лечение // Современная ревматология. – 2009. – № 3. – С. 30–32.
9. Balabanova R.M., Egorova O.N. Sindrom Stilla u vzroslyh: diagnostika i lechenie // Sovremennaja revmatologija. – 2009. – № 3. – S. 30–32.
10. Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 56–65.
11. Murav'ev Ju.V., Nasonov E.L. Bolezn' Stilla, razvivshajasja u vzroslyh // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. – 2011. – № 2. – S. 56–65.
12. Cush J.J., Medsger T.A., Christy Freeman J. et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome // Arthritis and Rheumatism. – 1987. – V. 30 – № 2. – P. 186–194.
13. Fautrel B. Adult-onset Still disease // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2008. – V. 22. – № 5. – P. 773–792.
14. Fautrel B., Zing E., Golmard J.L. et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease // Medicine. – 2002. – V. 81. – № 3. – P. 194–200.
15. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // The Journal of Rheumatology. – 1992. – № 3 (19). – P. 424–430.

Воробьев Сергей Александрович (контактное лицо) – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России. 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. (4822) 44–47–67; e-mail: dzuwadza@inbox.ru.