

Болезнь Стилла взрослых в настоящее время

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 27.02.17



Муравьев Ю.В. – профессор, зав. лабораторией по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Лебедева В.В. – старший научный сотрудник лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции

1. Определение, эпидемиология болезни Стилла взрослых.
2. Клиническая картина.
3. Критерии, применяемые для диагностики.
4. Современные подходы к терапии.

В лекции представлены современные данные о болезни Стилла взрослых, в том числе об особенностях клинической картины и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Болезнь Стилла взрослых в настоящее время. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):272–276.

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE TODAY Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V.

The lecture gives an update on adult-onset Still's disease, including that on the specific features of the clinical picture and treatment of this disease.

Key words: adult-onset Still's disease; biological agents; glucocorticoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV. Adult-onset Still's disease today. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):272–276 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-272-276>

Определение, эпидемиология болезни Стилла взрослых

Болезнь Стилла взрослых (БСВ; Adult onset Still's disease), кодирующаяся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как M06.1 в рубрике M06 «Другие ревматоидные артриты», – редкое аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными резкими подъемами тем-

пературы тела выше 39 °С, артралгиями или артритом, быстро исчезающей кожной сыпью, лейкоцитозом с преобладанием нейтрофилов.

Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины, и в 3/4 случаев болезнь начиналась в возрасте от 16 до 35 лет, однако она может возникнуть и у людей старше 70 лет. Европейские ретроспективные исследования показали, что ежегодная частота новых

случаев составляет 0,1–0,4 на 100 тыс. населения. Этиология неизвестна.

Клиническая картина

Для БСВ характерны резкие высокие подъемы температуры. Лихорадка преходящая, обычно ежедневная. В типичных случаях отмечаются одно- или двукратные резкие подъемы температуры выше 39 °С, чаще всего возникающие поздно вечером и спонтанно проходящие в течение нескольких часов. Примерно у 20% больных лихорадка может быть длительной или возникать рано утром.

Сыпь, обычно эфемерная, оранжево-розового цвета, макулопапулезная, локализующаяся на туловище, конечностях (ладонная, подошвенная поверхности) и лице, с феноменом Кебнера (появление свежих высыпаний на месте раздражения кожи), может наблюдаться у 30–60% больных (рис. 1). Морфологическое исследование биоптатов кожи выявляет неспецифичные слабо выраженные воспалительные инфильтраты полиморфноядерных и моноядерных клеток в верхних слоях дермы. Атипичные кожные проявления, связанные с БСВ, включают крапивницу и стойкие зудящие папулы.

Артрит вначале может быть легким, преходящим. Через несколько месяцев у части больных развивается тяжелый деструктивный симметричный полиартрит. Наиболее часто поражаются коленные, лучезапястные и голеностопные суставы, хотя могут вовлекаться локтевые, плечевые, проксимальные и дистальные межфаланговые, пястно-фаланговые, плюснефаланговые, височно-нижнечелюстные суставы, наблюдается также поражение тазобедренных суставов с двусторонней деструкцией. Гистологическая картина биоптатов синовиальной оболочки неспецифична. Ранние рентгенологические признаки — периартикулярная остеопения и незначительное сужение межсуставных щелей. Вовлечение запястных суставов, когда по отдельности поражаются запястно-пястные и межзапястные суставы, в которых отмечается сужение щелей и формирование эрозий с последующим анкилозом, может быть дифференциально-диагностическим признаком БСВ.

Перечисленные симптомы не всегда возникают одновременно, что часто затягивает диагностику.

К неспецифическим симптомам относятся миалгии, распространенные и часто возникающие при повышении температуры. Редко наблюдаются воспалительные миопатии. Электромиография и биопсия мышц не позволяют подтвердить диагноз миозита. Другим частым признаком

является боль в горле, возникающая у многих больных в начале заболевания и часто рецидивирующая при обострении. При обследовании выявляется негнойный фарингит с отрицательными результатами посевов на бактериальную флору.

Лимфаденопатия отмечается у 33–77% больных, наиболее часто вовлекаются шейные лимфатические узлы. У 17–64% больных наблюдается спленомегалия. При гистологическом исследовании лимфатического узла обнаруживается доброкачественная реактивная гиперплазия с инфильтрацией полиморфноядерными и плазматическими клетками.

Патология печени, преимущественно гепатомегалия или нарушение функциональных проб печени, отмечается часто. Отклоняющиеся от нормы показатели ферментов печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы) отмечаются у 75% больных (чаще с гепатомегалией). Нарушение функции печени может быть частью воспалительного процесса и склонно к нормализации после достижения ремиссии болезни. Фульминантная печеночная недостаточность, требующая пересадки печени, возникает крайне редко.

Перикардит, экссудативный плеврит, транзиторные инфильтраты в легких также наблюдаются при БСВ. Больные могут жаловаться на кашель, плевральные боли и легкую одышку. Описано выраженное интерстициальное поражение легких, прогрессирующее до острого дистресс-синдрома. Менее часто встречаются миокардит, тампонада сердца, асептический менингит и энцефалит, увеит, интерстициальный нефрит, амилоидоз почек и синдром активации макрофагов.

Следует отметить отсутствие патогномичных признаков БСВ. Однако изменение лабораторных показателей (почти всегда повышены СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ — и лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов) в сочетании с клиническими симптомами может помочь в постановке диагноза, причем гематологические нарушения иногда бывают значительными и напоминают первичные гематологические болезни. Гистологическая картина пунктата костного мозга характеризуется гиперплазией предшественников гранулоцитов и, в некоторых случаях, гемофагоцитозом.

Уровень сывороточного ферритина повышается не менее чем у 70% больных, коррелируя с активностью болезни. Повышение его более чем в пять раз выше верхней границы нормы может указывать на наличие болезни (чувствительность — 80%, специфичность — 46%).



Рис. 1. Сыпь при БСВ (собственное наблюдение)

Таблица 1 Характеристика клинических вариантов течения БСВ

Вариант БСВ	Симптомы	Прогноз
Самоограничивающаяся/ моноциклическая	Лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты	Большинство больных достигают ремиссии в течение года после начала эпизода. Прогноз благоприятный
Прерывистая/ полициклическая	Возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него	Полная ремиссия между эпизодами, которые имеют тенденцию к урежению и меньшей выраженности, чем начальные
Хроническая суставная	Преимущественно суставные симптомы	Может наблюдаться деструкция суставов, необходимо хирургическое вмешательство. Прогноз неблагоприятный

Отсутствуют антинуклеарные антитела (АНА). Однако низкие титры могут наблюдаться менее чем у 10% больных, отражая частоту их наличия в общей популяции. Изменение уровня комплемента редко наблюдается; так, содержание С3 обычно бывает в пределах нормы или слегка повышено при остром процессе. В целом как клинические, так и лабораторные признаки при недавно возникшей БСВ сходны в разных регионах: лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед, наблюдалась у 94–100%, артралгии – у 80–100%, артрит – у 18–100%, сыпь – у 64–95%, лимфаденопатия – у 41–85%, гепатомегалия – у 21–57%, спленомегалия – у 38–64%, плеврит – у 7–22%, перикардит – у 3–22%, боль в горле – у 56–90%, лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$) – у 74–100%, анемия – у 24–75%, тромбоцитоз – у 20–82%, увеличение уровней печеночных ферментов – у 14–86%, гипербилирубинемия – у 42–72%, увеличение СОЭ – у 89–100%, повышение уровня СРБ – у 91–100%, гиперферритинемия – у 86–100%, ревматоидный фактор (РФ) в низких титрах определялся у 5–12%, АНА – у 5–23% больных.

Выделяют три клинических варианта течения БСВ (табл. 1), каждый из которых наблюдается примерно у 1/3 больных.

Критерии, применяемые для диагностики

Специфические тесты, которые могут помочь в диагностике БСВ, отсутствуют. Поэтому диагноз основывается на распознавании характерных для БСВ признаков и исключении других причин, в частности: инфекций (краснухи, цитомегаловирусной, вируса Эпштейна–Барр, эпидемического паротита, Коксаки, аденовируса), новообразований (лейкемии, лимфомы, ангиобластной лимфаденопатии); аутоиммунных болезней (ревматоидного артрита, реактивного артрита, спондилоартропатии, дерматомиозита, васкулита); периодических лихорадочных синдромов: средиземноморской лихорадки, периодического синдрома, связанного с рецепторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) – TRAPS. Предложен ряд критериев, которые часто применяются для диагностики БСВ (табл. 2).

Критерии М. Yamaguchi и соавт. [1] чаще других применяют для диагностики БСВ, поскольку они имеют более высокую чувствительность по сравнению с другими критериями. Более специфичными являются критерии В. Fautrel и соавт. [2], однако они требуют малодоступного в клинической практике измерения концентрации гликозилированного ферритина.

Таблица 2 Часто применяемые для диагностики БСВ критерии

Критерии	Большие	Малые	Диагноз
М. Yamaguchi и соавт. [1] (чувствительность – 96,2%, специфичность – 92,1%)	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед 2. Артралгии ≥ 2 нед 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$)	1. Боли в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные результаты тестов на РФ и АНА	Исключить: 1. Инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз) 2. Злокачественные новообразования (особенно лимфому) 3. Другие ревматические заболевания (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный артрит с внесуставными проявлениями). Необходимы пять и более критериев, включая два и более больших
J.J. Cush и соавт. [2] (чувствительность – 84%)	(2 балла) 1. Ежедневная лихорадка $> 39^\circ\text{C}$ 2. Стиллеровская (быстро исчезающая) сыпь 3. Лейкоцитоз $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ > 40 мм/ч 4. Отрицательные тесты на РФ, АНА 5. Анкилоз лучезапястного сустава	(1 балл) 1. Начало до 35 лет 2. Артрит 3. Предшествующие боли в горле 4. Нарушение функции печени 5. Серозит 6. Анкилоз шейного отдела и предплечья	Вероятная болезнь – 10 баллов в течение 12 нед наблюдения Определенная болезнь – 10 баллов в течение 6 мес
В. Fautrel и соавт. [3] (чувствительность – 80,6%, специфичность – 98,5%)	1. Кратковременная лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгии 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Гранулоцитоз $\geq 80\%$ 6. Гликозилированный ферритин $\geq 20\%$	1. Макулопапулезная сыпь 2. Лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$	Требуется четыре и более больших критериев или три больших и два малых критерия

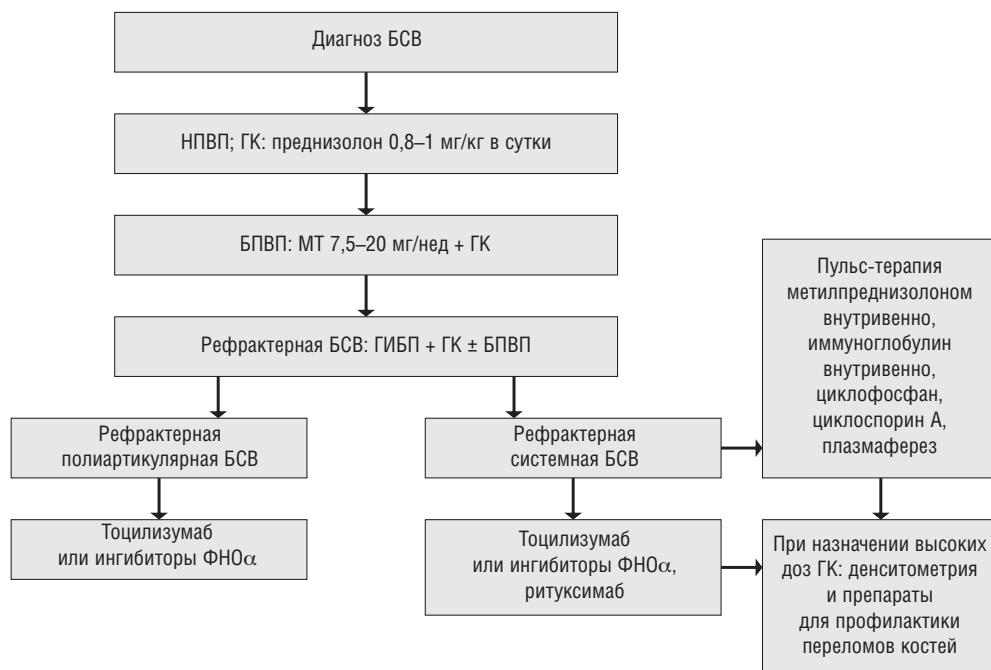


Рис. 2. Схема последовательного назначения лекарственных препаратов при БСВ

Современные подходы к терапии

Применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хотя более 80% больных не достигают ремиссии на фоне лечения НПВП и примерно у 20% развиваются неблагоприятные реакции (НР). Однако НПВП могут быть назначены в течение диагностического периода, при моноциклическом клиническом варианте или в случаях изолированного и слабо выраженного артрита.

Препаратами первого ряда в лечении БСВ, независимо от клинической картины, являются глюкокортикостероиды (ГК). ГК следует назначить сразу после подтверждения диагноза. Обычная начальная доза ГК – 0,5–1 мг/кг в сутки, но может быть использована пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона, особенно в случаях тяжелого поражения внутренних органов. Ответ на лечение ГК следует ожидать в течение нескольких часов или дней. Как правило, дозу ГК можно снижать спустя 4–6 нед, когда исчезнут симптомы и нормализуются лабораторные показатели. ГК позволяют контролировать активность БСВ примерно у 60% больных. В случаях неэффективности ГК или развития стероидозависимости следует назначить базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат (МТ). МТ в дозе 7,5–20 мг/нед вызывает ремиссию у 70% больных и способствует значительному уменьшению дозы ГК. Повышение уровня печеночных ферментов не является проти-

вопоказанием для его назначения, но требует тщательного контроля. Если МТ оказался недостаточно эффективным, назначаются другие БПВП (циклофосфан А, лефлуномида, азатиоприна, плаквенила).

Резистентность к лечению ГК и БПВП является отличительной чертой рефрактерной БСВ, чаще она протекает в форме полициклического или хронического клинического варианта и требует назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Ингибиторы ФНОα (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) были первыми ГИБП, применявшимися для лечения рефрактерной БСВ. В серии клинических наблюдений рефрактерной БСВ тоцилизумаб также оказался эффективным. Описаны случаи эффективного применения ритуксимаба. На рис. 2 представлена обобщающая схема назначения лекарственных препаратов при БСВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:424–30.
2. Cush JJ, Medsger Jr T, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987;30:186–
94. doi: 10.1002/art.1780300209
3. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:194–200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003

Вопросы для самоконтроля

1. В каком возрасте может возникнуть БСВ?
А. 16 лет
Б. 30 лет
В. 50 лет
Г. 70 лет и старше
Д. Все перечисленное верно
2. Какова ежегодная частота новых случаев БСВ на 100 тыс. населения?
А. 0,1–0,4
Б. 1–4
В. 10–40
Г. 100–400
Д. Более 400
3. Какие возбудители относятся к этиологическим агентам БСВ?
А. Цитомегаловирус
Б. Аденовирус
В. Вирус Эпштейна–Барр
Г. Вирус паротита
Д. Все перечисленное неверно
4. Специфические критерии для диагностики БСВ:
А. Высокая температура
Б. Гепатомегалия
В. Сыпь
Г. Лейкоцитоз
Д. Все перечисленное неверно
5. Какие критерии чаще всего применяют для диагностики БСВ?
А. Киселя–Джонса
Б. М. Yamaguchi и соавт.
В. J.J. Cush и соавт.
Г. В. Fautrel и соавт.
Д. Все перечисленное верно
6. Какие лабораторные признаки часто наблюдаются при БСВ?
А. Лейкоцитоз
Б. Увеличение СОЭ
В. Повышение концентрации СРБ
Г. Гиперферритинемия
Д. Все перечисленное верно
7. Какие лекарственные препараты применяют при БСВ?
А. НПВП
Б. ГК
В. БПВП
Г. ГИБП
Д. Все перечисленное верно
8. Какой БПВП считается наиболее эффективным при БСВ?
А. Плаквенил
Б. Лефлуномид
В. Метотрексат
Г. Азатиоприн
Д. Циклоспорин А

Ответы — на с. 323