

Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в.

Лебедева В.В., Муравьев Ю.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 16.10.15

В обзоре представлены современные данные о болезни Стилла, развившейся у взрослых: причинах ее возникновения, особенностях патогенеза, диагностики, клинической картины (с выделением субтипов), лечения с учетом характера течения и угрожающих жизни осложнений.

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

Для ссылки: Лебедева ВВ, Муравьев ЮВ. Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):506-514.

CHARACTERISTICS OF ADULT-ONSET STILL'S DISEASE IN THE 21ST CENTURY

Lebedeva V.V., Muravyev Yu.V.

The review gives an update on adult-onset Still's disease: on its causes, the specific features of its pathogenesis, diagnosis, clinical presentations (with identification of subtypes), and treatment with consideration for the nature of the course of the disease and life-threatening complications.

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

For reference: Lebedeva VV, Muravyev YuV. Characteristics of adult-onset Still's disease in the 21st century. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):506-514 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-506-514

Детский врач Георг Фредерик Стилл, в 1897 г. впервые описавший 22 случая хронического серонегативного полиартрита у детей с периодами лихорадки, лимфаденопатией, спленомегалией и перикардитом [1], и не предполагал, что этот субтип ювенильного артрита (системный ЮА) будет иметь общепринятый эпоним – болезнь Стилла. Термин «болезнь Стилла, развившаяся у взрослых» (БСРВ), или «болезнь Стилла взрослых», предложил Eric Wywaters, в 1971 г. описавший 14 случаев, сходных с болезнью Стилла, но развившихся у взрослых [2]. В настоящее время появились серьезные доказательства того, что системный ЮА и БСРВ – это одно и то же заболевание [3–5].

БСРВ – редкая болезнь, и пока нет единого мнения о частоте и распространенности ее в разных популяциях. Болезнь поражает женщин несколько чаще, чем мужчин, и у 3/4 болезнь начиналась в возрасте от 16 до 35 лет [6], однако она может возникнуть и в возрасте старше 70 лет. Европейские ретроспективные исследования показали, что частота ежегодных новых случаев составляет 0,1–0,4 на 100 тыс. населения [7–9].

Этиология БСРВ неизвестна, поэтому обсуждается гипотеза, согласно которой БСРВ может быть реактивным синдромом, при котором разные инфекционные агенты инициируют болезнь у генетически предрасположенного хозяина (относительный риск развития, связанный с HLA-B17, -B18, -B35, -DR2у, колеблется от 2,1 до 2,9) [10, 11]. Однако имеются исследования, не подтверждающие такую генетическую предрасположенность [12].

Некоторые болезни, вызванные вирусами, очень похожи по клинической картине на БСРВ; описаны даже временные взаимоотношения между началом БСРВ и вирусными инфекциями (парвовирус В19, вирус краснухи, свинки, эховирус, вирус герпеса человека, вирус парагриппа, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, Коксаки-вирус, аденовирус) или возбудителями бактериальных заболеваний (хламидии, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella abortus*, *Borrelia burgdorferi*) [13]. Однако доказательств инфекционной этиологии БСРВ не получено.

Предполагается, что при БСРВ нарушен иммунный ответ. С одной стороны, возможна активация макрофагов и нейтрофилов (врожденный иммунитет) под действием провоспалительного интерлейкина 18 (ИЛ18) [14]. С другой стороны, отмечается повышение уровня интерферона γ , фактора некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ2, влияющих на активность болезни, в результате ответа на преобладание (врожденный иммунитет) Т-хелперов (Th1) [15]. Кроме того, рассматривается роль Th17 в патогенезе БСРВ, поскольку уровень Th17-зависящих цитокинов, включая ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21, повышается [16].

Синонимы БСРВ: болезнь Стилла взрослых, синдром Висслера (Wissler's), синдром Висслера–Фанкони (Wissler–Fanconi). Кодирована согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): M06.1 Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. Пока единственным доказанным фактором риска БСРВ является стресс.

Клинические проявления обычно характеризуются триадой: резкие высокие подъемы температуры, характерная сыпь, артриты/артралгии. Лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$, преходящая, обычно ежедневная, как правило, поздно вечером или рано утром. К неспецифическим симптомам относятся миалгии, серозиты, включая плеврит и перикардит, боли в горле. Сыпь обычно эфемерная, оранжево-розового цвета, макулопапулярная, локализующаяся на туловище, конечностях и сопровождающаяся лихорадкой, часто исчезающая после нормализации температуры. Артриты – симметричные и деструктивные, с вовлечением лучезапястных, коленных и голеностопных суставов [17, 18]. Выраженное поражение запястных суставов является отличием

БСРВ от ревматоидного артрита (РА). Не все три симптома из триады могут быть представлены в начале болезни, могут наблюдаться и атипичные признаки, что часто ведет к отсрочке установления диагноза. В целом клинические признаки недавно возникшей БСРВ, обнаруженные в разных регионах, представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлена частота лабораторных признаков недавно возникшей БСРВ в разных регионах мира.

Согласно большому ретроспективному исследованию БСРВ, лихорадка (повышение температуры тела $>39^{\circ}\text{C}$) как начальный симптом наблюдается более чем у 95% больных. Отмечается классическая лихорадка – одно- или двукратные резкие подъемы температуры выше 39°C , чаще

Таблица 1 Частота клинических проявлений недавно возникшей БСРВ в разных регионах мира, %

Показатель	Греция	Китай	Греция	Испания	Китай	Италия	Корея	Япония	Иран	Индия	Кувейт	Турция	Норвегия
Цитируемые источники	Vaxevas G. et al. [19]	Chen P.D. et al. [20]	Laskari K. et al. [21]	Riera E. et al. [22]	Kong X.D. et al. [23]	Franchini S. et al. [24]	Lee S.W. et al. [25]	Mitamura M. et al. [26]	Mehrpoor G. et al. [27]	Singh S. et al. [28]	Uppal S.S. et al. [29]	Pay S. et al. [30]	Evensen K.J. et al. [31]
Год	2012	2012	2011	2011	2010	2010	2009	2008	2008	2008	2007	2006	2006
Число больных	22	61	25	41	104	66	71	34	28	14	28	95	13
Средний возраст, годы	32	30	32	38	37	37	40	41	25	30	28	27	34
Доля женщин, %	32	52	48	61	66	58	88	65	75	36	79	53	20
Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$	100	100	96	100	100	95	100	94	100	100	100	99	100
Артралгии	91	80	88	98	Н. д.	100	85	91	92	Н. д.	100	100	Н. д.
Артрит	18	Н. д.	66	88	90	79	Н. д.	41	60	100			
Сыпь	73	79	64	93	95	79	84	91	85	57	64	85	69
Лимфаденопатия	73	52	56	41	66	54	68	56	57	71	85	82	77
Гепатоспленомегалия	Н. д.	Н. д.	44	Н. д.	44	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	61	37	62
Гепатомегалия	Н. д.	21	Н. д.	22	Н. д.	41	30	27	Н. д.	57	Н. д.	Н. д.	Н. д.
Спленомегалия	Н. д.	64	Н. д.	17	Н. д.	38	37	64	32	57	55	45	23
Серозиты	Н. д.	Н. д.	20	15	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	57	42	23
Плеврит	Н. д.	11	Н. д.	15	Н. д.	18	15	9	Н. д.	7	17	22	Н. д.
Перикардит	Н. д.	10	Н. д.	12	Н. д.	14	14	9	28	14	3	8	Н. д.
Миалгии	Н. д.	36	Н. д.	Н. д.	Н. д.	70	70	50	Н. д.	Н. д.	Н. д.	70	Н. д.
Боль в горле	73	84	56	90	78	58	57	85	95	56	57	66	62

Примечание. Н. д. – нет данных. Во всех исследованиях использовались критерии диагностики М. Yamaguchi и соавт. [31].

Таблица 2 Частота лабораторных признаков недавно возникшей БСРВ в разных регионах мира, %

Показатель	Греция	Китай	Греция	Испания	Китай	Италия	Корея	Япония	Иран	Индия	Кувейт	Турция	Норвегия
Цитируемые источники	Vaxevas G. et al. [19]	Chen P.D. et al. [20]	Laskari K. et al. [21]	Riera E. et al. [22]	Kong X.D. et al. [23]	Franchini S. et al. [24]	Lee S.W. et al. [25]	Mitamura M. et al. [26]	Mehrpoor G. et al. [27]	Singh S. et al. [28]	Uppal S.S. et al. [29]	Pay S. et al. [30]	Evensen K.J. et al. [31]
Год	2012	2012	2011	2011	2010	2010	2009	2008	2008	2008	2007	2006	2006
Число больных	22	61	25	41	104	66	71	34	28	14	28	95	13
Лейкоцитоз $>10^4$	91	80	84	93	98	79	Н. д.	74	92	Н. д.	100	Н. д.	91
Анемия	Н. д.	18	64	24	69	39	Н. д.	33	Н. д.	50	54	75	36
Тромбоцитоз	Н. д.	36	32	Н. д.	77	20	Н. д.	Н. д.	Н. д.	71	82	48	46
Увеличение уровней ферментов печени	86	70	60	51	62	79	Н. д.	76	89	50	14	64	62
Гипербилирубинемия	Н. д.	72	Н. д.	Н. д.	Н. д.	65	Н. д.	70	Н. д.	Н. д.	Н. д.	42	37
Повышение СОЭ	91	98	96	100	96	100	Н. д.	89	Н. д.	100	96	94	Н. д.
Повышение уровня СРБ	91	100	100	100	92	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	97	Н. д.
Повышение уровня ферритина	95	94	96	86	99	97	Н. д.	100	71	87	89	89	62
РФ(+)	5	7	4	0	5	0	Н. д.	12	4	10	0	Н. д.	0
АНА(+)	5	10	12	0	0	8		23	4	0	0	Н. д.	0

Примечание. РФ – ревматоидный фактор, АНА – антинуклеарные антитела, СРБ – С-реактивный белок.

поздно вечером, спонтанно проходящие в течение нескольких часов. В то же время примерно у 20% больных лихорадка может быть длительной или возникать рано утром [32]. Симптомы, которые иногда предшествуют лихорадке и могут подтверждать подозрение на БСРВ: боль в горле (у 80% больных), а также анорексия, миалгия или артралгия, утомляемость и потеря массы тела.

Мышечно-скелетные боли (миалгии, артралгии, артриты) отмечаются практически у всех больных БСРВ в начале заболевания и часто нарастают в периоды лихорадки. Вначале артриты могут быть легкими и преходящими. Через несколько месяцев может возникнуть 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-челюстные суставы, описано также поражение тазобедренных суставов [20, 22, 24, 30].

Изменения синовиальной жидкости демонстрируют легкое или умеренное воспаление у большинства больных. Гистологическая картина неспецифична и характеризуется хроническим синовитом с незначительной пролиферацией покровных синовиальных клеток, сосудистым застоём разной степени и умеренной инфильтрацией моноцитами [32, 33].

Ранние рентгенологические признаки обычно не специфичны: периартикулярная остеопения и незначительное сужение межсуставных щелей. Вовлечение запястных суставов с отдельным поражением запястно-пястных и межзапястных суставов (сужение, эрозии), ведущим к анкилозу, может быть дифференциально-диагностическим отличием от РА [34]. Могут поражаться тазобедренные суставы с двусторонней деструкцией.

Миалгии распространены и часто возникают с повышением температуры. Редко наблюдаются воспалительные миопатии, хотя сообщается о повышении уровней мышечных ферментов, но электромиография и биопсия мышц в целом не позволяют диагностировать миозит.

Сыпь, характерная для БСРВ, эфемерна, оранжево-розовая, макулярная или макулопапулярная, возникает при повышении температуры. Она возникает преимущественно на туловище, конечностях; также могут вовлекаться ладонная, подошвенная поверхности и лицо. Феномен Кебнера может наблюдаться у 30–60% больных [15, 35].

Морфологическое исследование биоптатов кожи выявляет слабо выраженные воспалительные инфильтраты полиморфно-ядерных и мононуклеарных клеток в верхних слоях дермы [36]. Хотя эти изменения не специфичны, но биопсия кожи может иметь важное значение при дифференциальной диагностике с васкулитом, Sweet-синдромом и другими состояниями. Атипичные кожные повреждения кожи, связанные с БСРВ, включают крапивницу и стойкие зудящие папулы, при этом в ороговевшем слое так же, как в эпидермисе, обнаруживаются кераноциты [36].

Другим частым признаком является боль в горле, распространенная в начале болезни (55–90%) и часто рецидивирующая при обострении [37]. При обследовании выявляется негнойный фарингит с отрицательными посевами на бактериальную культуру.

Лимфаденопатия отмечается у 33–77% больных, наиболее часто вовлекаются шейные лимфатические узлы. У 17–64% больных наблюдается спленомегалия. Взаи-

мосвязь между лимфаденопатией и спленомегалией или гепатомегалией остается непонятной. Такая комбинация нередко приводит к ошибочной диагностике лимфомы. При гистологическом исследовании лимфатического узла обнаруживается доброкачественная реактивная гиперплазия инфильтрацией полиморфно-ядерными и плазматическими клетками [32, 33].

Патология печени, преимущественно гепатомегалия или нарушение функциональных проб печени, отмечается у 20–90% больных. Фульминантная печеночная недостаточность, требующая пересадки печени, развивается крайне редко.

Перикардит, экссудативный плеврит, транзиторные инфильтраты в легких также наблюдаются при БСРВ. Больные могут жаловаться на кашель, плевральные боли и легкую одышку. Описываются выраженные интерстициальные болезни легких, прогрессирующие 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 характерных патогномических признаков при БСРВ, но изменение лабораторных показателей, отражающих системное воспаление (почти всегда повышены СОЭ и уровень СРБ, что сопровождается лейкоцитозом с преобладанием нейтрофилов, типичны анемия хронического заболевания и тромбоцитоз), в сочетании с клиническими симптомами может помочь клиницистам установить диагноз [32]. При этом гематологические нарушения иногда бывают значительными и напоминают первичные гематологические болезни. Гистологическая картина пунктата костного мозга характеризуется гиперплазией предшественников гранулоцитов и, в некоторых случаях, гемофагоцитозом [38].

Отклоняющиеся от нормы показатели ферментов печени (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ и гаммаглутамилтрансфераза – УГГТ) отмечаются у 75% больных (чаще с гепатомегалией) [32, 39]. Нарушение функции печени может быть частью воспалительного процесса и склонно к нормализации после достижения ремиссии болезни, хотя применение потенциально гепатотоксичных препаратов часто затрудняет интерпретацию обнаруженных изменений [40].

Сывороточный ферритин повышается не менее чем у 70% больных [40], коррелируя с активностью болезни, что может быть использовано для контроля ответа на лечение [41]. Превышение уровнем сывороточного ферритина верхней границы нормы более чем в 5 раз может указывать на наличие болезни; чувствительность – 80%, специфичность – 46%; при комбинации с уменьшенным показателем гликозилированного ферритина (<20%) специфичность возрастает до 93% [42]. Отсутствуют АНА [31] – малый критерий БСРВ. Однако низкие титры могут наблюдаться менее чем у 10% больных, что отражает их наличие в общей популяции. Изменение уровня комплемента редко наблюдается; так, уровень С3-компонента комплемента в целом бывает в пределах нормы или слегка повышен при остром процессе.

Таким образом, БСРВ – редкое системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными резкими подъемами температуры тела выше 39 °С, артралгиями или артритом, быстро исчезающей кожной сыпью, лейкоцитозом с преобладанием

нейтрофилов. Вначале суставные симптомы могут отсутствовать или быть слабо выраженными, но у ряда больных развивается стойкая деструктивная артропатия, причем пока нет доступных специфических тестов, которые могут помочь в диагностике БСРВ. Поэтому диагноз основывается на распознавании характерных для БСРВ признаков и исключении других причин.

БСРВ необходимо дифференцировать с рядом других состояний:

- инфекциями (краснуха, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, эпидемический паротит, Коксаки-вирус, аденовирус);
- новообразованиями (лейкемия, лимфома, ангиобластная лимфаденопатия);
- аутоиммунными заболеваниями (реактивный артрит, спондилоартропатии, дерматомиозит, васкулит);
- периодическими лихорадочными синдромами (средиземноморская лихорадка; периодический синдром, связанный с рецепторами ФНО α , – TRAPS).

Предложен ряд критериев для диагностики БСРВ, наиболее часто применяемые из них представлены в табл. 3.

Японские критерии [31] имеют высокую чувствительность у больных с определенной БСРВ [45], но сопровождаются длинным списком болезней, которые должны быть исключены. Более специфичными являются критерии В. Fautrel и соавт. [44], однако для них требуется мало-

доступное в клинической практике измерение уровня гликозилированного ферритина.

В настоящее время выделяют три клинических варианта БСРВ (табл. 4), каждый из которых наблюдается примерно у трети больных.

Для оценки активности БСРВ разработан системный счет активности заболевания [32] (табл. 5).

Недавно БСРВ была реклассифицирована в полигенное аутовоспалительное заболевание [47, 48], что было сделано на основании полученных доказательств центральной роли врожденных иммунных механизмов, главным образом участия двух цитокинов из семейства ИЛ1 – ИЛ1 β и ИЛ18. Другие цитокины, такие как ИЛ6 и в меньшей степени ФНО α , также вовлечены в патогенез БСРВ. В последнее время накапливаются данные о том, что БСРВ, с учетом цитокинового профиля, клинических проявлений и исходов, может быть разделена на два субтипа [49–52], один из которых представлен системными проявлениями (системный), другой – выраженным артритом (суставной). Прогностическими факторами суставного субтипа являются женский пол, воспаление проксимальных суставов в начале болезни, тромбоцитоз и глюкокортикоидная зависимость, в то время как высокая лихорадка, высокие уровни ферментов печени или острофазовых показателей связаны с системным субтипом БСРВ [11, 53, 54]. Другими признаками, позволяющими идентифицировать системный субтип БСРВ, являются тромбоцитопения, реактивный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (РГЛ) и гипер-

Таблица 3 Часто применяемые диагностические критерии БСРВ

Авторы	Большие критерии	Малые критерии	Диагноз
М. Yamaguchi et al. [31] (чувствительность – 96,2%, специфичность – 92,1%)	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед 2. Артралгия ≥ 2 нед 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$)	1. Боль в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные РФ и АНА	Исключить: 1) инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз) 2) злокачественные новообразования (особенно лимфому) 3) ревматическое заболевание (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный васкулит с внесуставными проявлениями) Необходимы ≥ 5 критериев, включая ≥ 2 больших
J.J. Cush et al. [43] (чувствительность – 84%)	(2 балла) 1. Ежедневная лихорадка $> 39^\circ\text{C}$ 2. Стиллозская (быстро исчезающая) сыпь 3. Лейкоцитоз $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ > 40 мм/ч 4. Отрицательные тесты 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 позвоночника и предплечья	Вероятная БСРВ – 10 баллов в течение 12 нед наблюдения Определенная БСРВ – 10 баллов в течение 6 мес
В. Fautrel et al. [44] (чувствительность – 80,6%, специфичность – 98,5%)	1. Кратковременная лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгия 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Гранулоцитоз $\geq 80\%$ 6. Гликозилированный ферритин $\leq 20\%$	1. Макулопапулезная сыпь 2. Лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$	Требуется ≥ 4 больших критериев или 3 больших и 2 малых критерия

Таблица 4 Клинические варианты БСРВ

Клинический вариант БСРВ	Симптомы	Прогноз
Самоограничивающаяся/моноциклическая [46]	Лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты	Большинство больных достигают ремиссии в течение года после начала эпизода. Прогноз благоприятный
Прерывистая/полициклическая [32]	Возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него	Полная ремиссия между эпизодами, которые имеют тенденцию к урежению и меньшей выраженности, чем начальные
Хроническая суставная [46]	Преимущественно суставные симптомы	Может наблюдаться деструкция суставов, необходимо хирургическое вмешательство. Прогноз неблагоприятный

ферритинемия. С системным субтипом связано повышение уровней ИЛ18, интерферона γ , ИЛ10 и ИЛ4, в то время как с суставным — ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23 [52, 54, 55]. Выделение двух субтипов крайне важно для дифференцированно-го лечения БСРВ.

Лечение. Доступным является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако отношение вред/польза у этих препаратов неблагоприятно. Более того, свыше 80% больных не достигают ремиссии на фоне лечения НПВП и примерно 20% страдают от НР [56, 57]. Однако НПВП могут быть назначены в течение диагностического периода, при моноциклическом клиническом варианте без выраженных системных и суставных симптомов или в случаях изолированного слабо выраженного артрита. В таких случаях некоторые авторы предпочитают высокие дозы индометацина (150–200 мг/сут) [32, 43, 46]

Препараты первого ряда в лечении БСРВ, независимо от клинических проявлений, — глюкокортикоиды (ГК). ГК следует назначить сразу после подтверждения диагноза. Обычная начальная доза ГК — 0,5–1 мг/кг/сут, но может быть использована пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона, особенно в случаях тяжелого поражения внутренних органов [23, 58]. Ответ на лечение ГК следует получить в течение нескольких часов или дней [59]. Как правило, дозу ГК можно снижать спустя 4–6 нед, когда исчезнут симптомы и нормализуются лабораторные показатели.

ГК позволяют контролировать состояние около 60% больных и оказались более эффективными при системном субтипе, нежели при суставном [9, 60]. Стероидозависимость отмечается у 45% больных и связана с низким уровнем гликозилированного ферритина, спленомегалией, повышением СОЭ и молодым возрастом в начале БСРВ [61]. Поэтому в случаях неэффективности ГК или развития стероидозависимости может рассматриваться назначение модифицирующих болезнь антиревматических препаратов (МБАП; в отечественной литературе эту группу препаратов называют базисными противовоспалительными препаратами — БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [61]. Благодаря стероид-сберегающему эффекту и одинаковому влиянию на системные и суставные проявления, МТ в дозе 7,5–20 мг/нед вызывает ремиссию у 70% больных и способствует значительному уменьшению дозы ГК [62]. Повышение уровней печеночных ферментов не является противопоказанием для его назначения, но тре-

бует тщательного контроля. Если МТ оказался недостаточно эффективным, назначаются другие МБАП. В некоторых ретроспективных сериях случаев и описаниях случаев сообщалось об эффективности таких МБАП, как циклоспорин А, лефлуномид, азатиоприн, плаквенил, Д-пеницилламин [24, 26, 62], однако положительные результаты остаются исключением.

Лечебное действие внутривенно введенного иммуноглобулина противоречиво, в двух рандомизированных открытых исследованиях показана некоторая его эффективность при использовании в начале заболевания [64, 65], что не нашло подтверждения в ретроспективных работах [56, 61].

Резистентность к лечению ГК и МБАП называется рефрактерной БСРВ, чаще всего это относится к полициклическому и/или хроническому клиническим вариантам и требует назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), считающихся препаратами второго ряда [65]. Ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) были первыми ГИБП, примененными для лечения рефрактерной БСРВ. Полная ремиссия наблюдалась [66–71], но препараты недостаточно влияли на системные проявления [49, 72], перевод с одного препарата на другой был неэффективным [73], более того, у двух больных, начавших лечение этанерцептом и адалимумабом, развился РГЛ, который по времени возникновения можно было связать с ними [74]. В целом ингибиторы ФНО α оказались эффективными только в лечении хронического суставного варианта БСРВ [24, 61]. Поэтому в рефрактерных случаях в первую очередь рассматриваются антагонисты ИЛ1, поскольку при системном субтипе их лечебный эффект более выражен, нежели при суставном [56, 57, 75, 76]. Анакинра применяется подкожно по 100 мг/сут. После достижения контроля болезни и нормализации показателей воспаления можно увеличить промежутки между введениями. В настоящее время кроме анакинры доступны еще три антагониста ИЛ1: рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ра), канакинумаб и рилонацепт. Больше всего сообщений (ретроспективные серии случаев и одно открытое рандомизированное исследование) касаются применения анакинры в лечении БСРВ [21, 75–79]. Анакинра особенно эффективна в быстром уменьшении системных проявлений, менее часто сообщается о ее влиянии на суставные симптомы. Почти во всех случаях маркеры воспаления нормализовались в течение 2 нед и можно было снижать дозу ГК, а затем и отменить их. Однако эффект анакинры был нестойким и обострение часто возникало, как только препарат отменялся. В некоторых случаях нарастающее снижение дозы позволяло отменить анакинру. В случае недостаточного эффекта анакинру можно заменить на рилонацепт или канакинумаб (оба эффективны при БСРВ), поскольку они имеют более длинный период полувыведения и могут применяться соответственно раз в неделю или раз в 8 нед [80–83].

В серии случаев рефрактерной БСРВ тоцилизумаб также оказался эффективным, одинаково влияя на системные и суставные симптомы, вызывая заметный стероид-сберегающий эффект [84–87]. Описаны случаи эффективного применения ритуксимаба [88].

К нерепрактерной БСРВ относят случаи эффективного лечения ГК в комбинации с МТ или без него. Чаще всего это моноциклический и полициклический варианты.

Осложнения. К угрожающим жизни осложнениям БСРВ относятся РГЛ, миокардит, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромботическая

Таблица 5 Системный счет активности БСРВ*

1. Лихорадка
2. Сыпь
3. Плеврит
4. Пневмонит
5. Перикардит
6. Гепатомегалия или нарушение функции печени
7. Спленомегалия
8. Лимфаденопатия
9. Лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/\text{л}$
10. Боли в горле
11. Миалгии
12. Абдоминальные боли

*Каждый показатель оценивается в 1 балл.

тромбоцитопеническая пурпура, диффузное альвеолярное кровотечение.

РГЛ представляет собой активацию ретикулоэндотелиальной системы с последующим фагоцитозом активированными фагоцитами клеток гемопоэза (клиническая картина и диагностические критерии представлены в табл. 6) и наблюдается у 12–17% больных БСРВ [89, 90], показатель смертности колеблется от 10 до 24% [91–93].

Пункция костного мозга требуется в сомнительных случаях [90]. РГЛ имеет сходство с БСРВ, однако имеющиеся различия позволяют диагностировать это осложнение [94]: лихорадка обычно постоянная, наблюдается падение числа лейкоцитов, причем быстрое снижение числа лейкоцитов или быстрое увеличение показателя триглицеридов указывает на начало осложнения. Пункция костного мозга считается золотым стандартом для диагностики и может применяться в атипичных случаях.

Лечение РГЛ при БСРВ чаще всего эмпирическое и заключается в назначении внутривенной пульс-терапии ГК или внутривенном введении иммуноглобулина [94]. Применяется также ряд иммуносупрессивных лекарственных препаратов, в частности циклоспорин А, микофенолата мофетил или этопосид [94, 95]. Совсем недавно ряд авторов сообщили об успешном лечении РГЛ при БСРВ антагонистами ИЛ1 [96–98]. В то же время доказано, что ингибиторы ФНО α не эффективны и даже вредны в лечении РГЛ. Так, описаны несколько случаев РГЛ, связанного с применением этанерцепта [99, 100]. Появились сообщения об эффективности тоцилизумаба при РЛГ, осложнившим БСРВ [101].

ДВС характеризуется нерегулируемой активацией системы свертывания и описано при БСРВ у нескольких больных [94]. Однако диагноз может быть затруднен, поскольку клиническая картина может имитировать сепсис; кроме того, ДВС может осложнить РГЛ, связанный с БСРВ [102–104]. Рекомендации по лечению ДВС при БСРВ отсутствуют, хотя имеются сообщения об эффективном лечении преднизолоном [105], циклоспорином [106], анакинрой [78] и тоцилизумабом [107].

Недавно опубликованы данные о четырех случаях миокардита, связанного с БСРВ, и обзор 20 других подобных случаев [108]. Миокардит – раннее осложнение, он наблюдается в течение первого года после начала болезни, поражая молодых людей, преимущественно мужского пола. Все больные получали лечение высокими дозами ГК (внутривенную пульс-терапию или 1 мг/кг массы тела), внутривенный иммуноглобулин (6 из 24), МТ (5 из 24), ингибиторы ФНО α (3 из 24). Один больной скончался.

У 10 больных наблюдалась тромбоцитопеническая пурпура (ТПП) [94] – осложнение, характеризующееся высокой смертностью, поэтому необходима ранняя диагностика (настораживающий признак – острая потеря зрения [109]), поскольку позднее начало лечения приводит к развитию почечной недостаточности, отеку мозга и смерти [110, 111]. Тромбоцитопения и необъяснимая гемолитическая анемия являются основанием для установления диагноза ТПП при БСРВ [112]. Обмен плазмы всегда требуется в случае возникновения ТПП при БСРВ. С успехом назначаются ГК, внутривенный иммуноглобулин, азатиоприн, циклофосфамид, ритуксимаб, тоцилизумаб [109, 111]. Диффузное альвеолярное кровотечение, редкое жизнеугрожающее осложнение БСРВ, характеризуется накоплением эритроцитов в альвеолах легких и появ-

Таблица 6 Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза*

Лабораторные критерии	1. Тромбоцитопения 2. Повышение уровня АСТ 3. Лейкопения 4. Гипофибриногемия
Клинические критерии	1. Дисфункция ЦНС 2. Кровотечения 3. Гепатомегалия
Гистологические критерии	1. Картина макрофагального гемофагоцитоза в пунктате костного мозга

Примечания. *Для постановки диагноза требуется два или более лабораторных критерия или два или более клинических и/или лабораторных критерия. ЦНС – центральная нервная система.

лением кровохарканья, кашля и одышки, прогрессирующей до респираторного дистресса, что сопровождается падением гематокрита и геморрагической жидкостью, полученной при бронхоальвеолярном лаваже. Лечение заключается во внутривенном введении высоких доз метилпреднизолона (1 г/сут в течение 5 дней), обмене плазмы или внутривенном введении циклофосфамида [113, 114].

Недавно появились сообщения о связи между БСРВ и беременностью [115]. У этого субтипа женщин, без наличия БСРВ в анамнезе, болезнь возникала в I или II триместре. В связи с воспалением в ряде случаев происходили преждевременные роды. У женщин второго субтипа, страдающих БСРВ, воспаление развивается реже и обычно наблюдается во II триместре или в послеродовом периоде [115, 116]. Лечение во время беременности всегда включает преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела. ГК безопасны в обычных дозах, но влияние высоких доз остается неясным [117]. Применяется иммуноглобулин, но его лечебный эффект невозможно четко определить [115]. Нередко используются НПВП, однако во время беременности их назначение не рекомендуется, особенно после 24-й недели. Сообщается об эффективном применении анакинры во время беременности, дети родились вовремя и здоровыми [118, 119].

Заключение

БСРВ – комплексная болезнь с полиморфной клинической картиной. При постановке диагноза, помимо диагностических критериев, следует учитывать стадию (недавно возникшая – менее 6 мес – и развернутая), субтип (системный или суставной), клинический вариант (моноциклический, полициклический, хронический), активность (в зависимости от субтипа, согласно системному счету или DAS28), рефрактерность к проводимому лечению, рентгенологическую стадию (для суставного субтипа), ФК (для суставного субтипа) и осложнения, поскольку это очень важно для назначения лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление 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 получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60 (Reprinted in: *Arch Dis Child.* 1941;16:156-65). doi: 10.1136/adc.16.87.156
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121
3. Tanaka S, Matsumoto Y, Ohnishi H, et al. [Comparison of clinical features of childhood and adult onset Still's disease]. *Ryumachi Rheum.* 1991;31:511-8.
4. Uppal SS, Pande IR, Kumar A, et al. Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. *Br J Rheumatol.* 1995;34:429-34. doi: 10.1093/rheumatology/34.5.429
5. Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK. «Adolescent-onset Still's disease»: characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:427-30.
6. Van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991;5:263-75. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80283-3
7. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:587-90. doi: 10.1136/ard.54.7.587
8. Kaipainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland. *J Intern Med.* 1996;240:81-4. doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.14843000.x
9. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:48-51. doi: 10.1080/03009740510026616
10. Joung CI, Lee HS, Lee SW, et al. Association between HLA-DRB1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:489-92.
11. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology.* 2001;40:1398-404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
12. Sampalis JS, Medsger TA Jr, Fries JF, et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:2049-54.
13. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-72. doi: 10.1136/ard.2005.042143
14. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. *Int J Inflam.* 2012;2012:879020. doi: 10.1155/2012/879020
15. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, et al. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1300-6. doi: 10.1136/ard.2003.013680
16. Chen DY, Chen YM, Lan JL, et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology.* 2010;49:2305-12. doi: 10.1093/rheumatology/keq284
17. Муравьев ЮВ, Жуковская ГН, Лебедева ВВ. О синдроме Стилла у взрослых. *Ревматология.* 1991;(1):37-40 [Murav'ev YuV, Zhukovskaya GN, Lebedeva VV. About Still's syndrome in adults. *Revmatologiya.* 1991;(1):37-40 (In Russ.)].
18. Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(2):58-65 [Murav'ev YuV, Nasonov EL. Adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):58-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-604
19. Baxevanos G, Tzimas T, Pappas G, Akritidis N. A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? *Clin Rheumatol.* 2012;31:49-53. doi: 10.1007/s10067-011-1761-y
20. Chen PD, Yu SL, Chen S, et al. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol.* 2012;31:175-8. doi: 10.1007/s10067-011-1798-y
21. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R91. doi: 10.1186/ar3366
22. Riera E, Olive A, Narvaez J, et al. Adult onset Still's disease: review of 41 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:331-6.
23. Kong XD, Xu D, Zhang W, et al. Clinical features and prognosis in adult-onset still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1015-9. doi: 10.1007/s10067-010-1516-1
24. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:41-8.
25. Lee SW, Park YB, Song JS, Lee SK. The mid-range of the adjusted level of ferritin can predict the chronic course in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2009;36:156-62.
26. Mitamura M, Tada Y, Koarada S, et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2009;19:57-63. doi: 10.3109/s10165-008-0126-0
27. Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J. Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2008;18:480-5. doi: 10.3109/s10165-008-0104-6
28. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol.* 2008;27:35-9. doi: 10.1007/s10067-007-0648-4
29. Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, et al. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol.* 2007;26:1055-60. doi: 10.1007/s10067-006-0440-x
30. Pay S, Türkcapar N, Kalyoncu M, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:639-44. doi: 10.1007/s10067-005-0138-5
31. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:424-30.
32. Pouchout J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:118-36. doi: 10.1097/00005792-199103000-00004
33. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, et al. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17:39-57. doi: 10.1016/0049-0172(87)90015-1
34. Björkengren AG, Pathria MN, Sartoris DJ, et al. Carpal alterations in adult-onset Still disease, juvenile chronic arthritis and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology.* 1987;165:545-8. doi: 10.1148/radiology.165.2.3659381
35. Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT, et al. Adult-onset Still' disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:76-80. doi: 10.1097/01.rhu.0000158544.38663.0a
36. Yamamoto T. Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important diagnostic values. *Rheumatol Int.* 2012;32:2233-7. doi: 10.1007/s00296-011-2330-z
37. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24:592-7.
38. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:119-21. doi: 10.1080/03009740310000148
39. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, et al. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol.* 1987;14:1139-46.
40. Andres E, Kurts JE, Perrin AE, et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease with special focus on liver abnormalities. *Hepato-gastroenterology.* 2003;50:192-5.
41. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T, et al. Ferritin levels and response to treatment in patients with Adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:201-2.

42. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2001;28:3223.
43. 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
44. 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
45. Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:495-7.
46. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med.* 1986;61:1055-65.
47. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
48. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010;140:784-90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002
49. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
50. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
51. Canna SW. Editorial. Interferon- γ : friend or foe in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1072-6. doi: 10.1002/art.38362
52. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine.* 2013;61:345-8. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.025
53. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2004;31:2189-98.
54. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: association with low levels of ferritin and IL-18. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct 7. [Epub ahead of print].
55. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology.* 2010;49:1645-53. doi: 10.1093/rheumatology/keq133
56. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:91-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000021
57. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2530-5. doi: 10.1002/art.27532
58. Kim YJ, Koo BS, Kim Y-G, et al. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:28-33.
59. Hot A, Toh M-L, Coppere B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:37-46. doi: 10.1097/MD.0b013e3181caf100
60. Nagashima T, Iwamoto M, Matsumoto K, Minota S. Interleukin-18 in adult-onset Still's disease: treatment target or disease activity indicator? *Intern Med.* 2012;51:449. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6678
61. Kim H-A, Sung J-M, Suh C-H. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2012;32:1291-8. doi: 10.1007/s00296-011-1801-6
62. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999;26:373-8.
63. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, et al. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:295-8.
64. Permal S, Wechsler B, Cabane J, et al. [Treatment of Still's disease in adults with intravenous immunoglobulins]. *Rev Med Interne.* 1995;16:250-4. doi: 10.1016/0248-8663(96)80703-X
65. Муравьев ЮВ. Применение генно-инженерных биологических препаратов при болезни Стилла, развившейся у взрослых. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 398-404 [Murav'ev YuV. The use of genetically engineered biological agents in the disease of Still, developed in adults. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 398-404 (In Russ.)].
66. Benucci M, Li GF, Del Rosso A, Manfredi M. Adalimumab (anti-TNF-alpha) therapy to improve the clinical course of adult-onset Still's disease: the first case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:733.
67. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:727-35. doi: 10.1002/art.1780380602
68. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1171-6. doi: 10.1002/art.10231
69. Cavagna L, Caporali R, Epis O, et al. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:329-32.
70. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis.* 2001;60 Suppl 3:iii55-7.
71. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol.* 2004;23:45-9. doi: 10.1007/s10067-003-0775-5
72. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:262-6. doi: 10.1136/ard.2004.024026
73. Aikawa NE, Ribeiro AC, Saad CG, et al. Is anti-TNF switching in refractory Still's disease safe and effective? *Clin Rheumatol.* 2011;30:1129-34. doi: 10.1007/s10067-011-1735-0
74. Kaneko K, Kaburaki M, Muraoka S, et al. Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:e67-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01544.x
75. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:647-8. doi: 10.1136/ard.2004.026617
76. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1794-803. doi: 10.1002/art.21061
77. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:842-3. doi: 10.1136/ard.2006.066381
78. Köttler I, Wacker A, Koch S, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:189-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.002
79. Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset Still disease with anakinra. *J Clin Rheumatol.* 2003;9:330-2. doi: 10.1097/01.rhu.0000089966.48691.7f

80. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset Still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
81. Kontzias A, Efthimiou P. The use of canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
82. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum*. 2012;64:557-67. doi: 10.1002/art.33342
83. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099
84. Puechal X, DeBandt M, Berthelot J-M, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res*. 2011;63:155-9. doi: 10.1002/acr.20319
85. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol*. 2014;33:49-55. doi: 10.1007/s10067-013-2381-5
86. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. *J Rheumatol*. 2014;41:244-7. doi: 10.3899/jrheum.130881
87. Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Calvo-Rio V, et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1659-65. doi: 10.1002/art.38398
88. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1117-8. doi: 10.1136/ard.2005.047621
89. Arlet J-B, Le TH, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1596-601. doi: 10.1136/ard.2005.046904
90. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012;13:289-98. doi: 10.1038/gene.2012.3
91. Silva CA, Silva CH, Robazzi TC, et al. [Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:517-22. doi: 10.2223/1267
92. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:401-3.
93. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit*. 2008;14:RA27-36.
94. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33:305-14. doi: 10.1007/s10067-014-2487-4
95. Mizrahi M, Ben-Chetrit E. Relapsing macrophage activating syndrome in a 15-year-old girl with Still's disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:138. doi: 10.1186/1752-1947-3-138
96. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:615-20. doi: 10.1038/ncprheum0919
97. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:23-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e318205092d
98. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol*. 2011;38:180-1. doi: 10.3899/jrheum.100726
99. Pamuk ON, Pamuk GE, Usta U, Cakir N. Hemophagocytic syndrome in one patient with adult-onset Still's disease. Presentation with febrile neutropenia. *Clin Rheumatol*. 2007;26:797-800. doi: 10.1007/s10067-006-0238-x
100. Stern A, Riley R, Buckley L. Worsening of macrophage activation syndrome in a patient with adult onset Still's disease after initiation of etanercept therapy. *J Clin Rheumatol*. 2001;7:252-6. doi: 10.1097/00124743-200108000-00013
101. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol*. 2011;21:92-6. doi: 10.3109/s10165-010-0348-9
102. Aellen P, Raccaud O, Waldburger M, et al. [Still's disease in adults with disseminated intravascular coagulation]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1991;80:376-8.
103. Arai Y, Handa T, Mitani K. [Adult-onset Still disease presenting with disseminated intravascular coagulation]. *Rinsho Ketsueki*. 2004;45:316-8.
104. Park J-H, Bae JH, Choi Y-S, et al. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci*. 2004;19:137-41. doi: 10.3346/jkms.2004.19.1.137
105. Yokoyama M, Suwa A, Shinozawa T, et al. [A case of adult onset Still's disease complicated with adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1995;18:207-14. doi: 10.2177/jsci.18.207
106. Mori T, Tanigawa M, Iwasaki E, et al. [Cyclosporine therapy of adult onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1993;34:147-52.
107. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2009;28:485-7. doi: 10.1007/s10067-009-1097-z
108. Gerfaud-Valentin M, Seve P, Iwaz J, et al. Myocarditis in adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:280-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000112
109. Perez MG, Rodwig FR Jr. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in adult onset Still's disease. *South Med J*. 2003;96:46-9. doi: 10.1097/01.SMJ.0000047763.56451.F0
110. Masuyama A, Kobayashi H, Kobayashi Y, et al. A case of adult-onset Still's disease complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura with retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema. *Mod Rheumatol*. 2013;23:379-85. doi: 10.3109/s10165-012-0650-9
111. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozkaya M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome and adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2008;18:403-6. doi: 10.3109/s10165-008-0061-0
112. Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, Francis CW. Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura. A 10-year experience at a single institution. *Arch Intern Med*. 1992;152:791-6. doi: 10.1001/archinte.1992.00400160089017
113. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5:305-9. doi: 10.1097/00063198-199909000-00007
114. Sari I, Birlık M, Binici O, et al. A case of adult-onset Still's disease complicated with diffuse alveolar hemorrhage. *J Korean Med Sci*. 2009;24:155-7. doi: 10.3346/jkms.2009.24.1.155
115. Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, et al. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2014;34:867-71. doi: 10.1007/s00296-013-2765-5
116. Le Loët X, Daragon A, Duval C, et al. Adult onset Still's disease and pregnancy. *J Rheumatol*. 1993;20:1158-61.
117. Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol*. 1998;107 Suppl:136-8. doi: 10.1080/03009742.1998.11720789
118. Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:1021-3.
119. Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1794-5. doi: 10.1136/ard.2008.105833