

Теплякова О.В.¹, Петрова Э.М.², Попова Т.А.³, Сарapulова А.В.¹

Трудный диагноз. Лихорадка неясного генеза, ассоциированная с развитием болезни Стилла у взрослых

1 - ГБОУ ВПО УГМА Минздрава РФ, г. Екатеринбург; 2 - МО «Новая больница», г. Екатеринбург; 3 - Городской ревматологический центр, МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург

Tepliyakova O.V., Petrova E.M., Popova T.A., Sarapulova A.V.

Difficult diagnosis. Fever of unknown origin, associated with development of Still's disease in adults

Резюме

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых - редкое, но достаточно тяжелое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии. Основными клиническими симптомами патологии являются высокая лихорадка, макулопапулезная сыпь, поражение суставов, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия и нейтрофильный лейкоцитоз. При болезни Стилла возможно развитие нескольких жизнеугрожающих состояний, которые встречаются крайне редко и потому плохо знакомы реаниматологам. Этим обусловлено большое количество диагностических и тактических ошибок ведения таких пациентов. В данной статье рассматриваются два клинических наблюдения. В первом случае у пациентки с верифицированной болезнью Стилла развился асептический менингит. Во втором наблюдении имел место острый некроз печени на фоне иммуносупрессивной терапии и адекватного контроля других клинико-лабораторных симптомов болезни Стилла.

Ключевые слова: Болезнь Стилла, асептический менингит, острый некроз печени

Summary

Adult onset Still's disease - a rare but a serious systemic inflammatory disease of unknown origin. The main clinical symptoms of disease are high fever, maculopapular rash, joint disease, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and neutrophilic leukocytosis. Still's disease may develop several life-threatening conditions, which are extremely rare and therefore are new to critical care medicine. This is due to a large number of diagnostic and tactical errors of such patients. This article focuses on two clinical observations. In the first case in a patient with verified Still's disease developed. In the second observation took place an during immunosuppressive therapy, and adequate control of other clinical and laboratory symptoms of Still's disease.

Key words: Still's disease, aseptic meningitis, acute liver necrosis

Введение

Впервые заболевание, клиническая картина которого соответствовала болезни Стилла, развившейся у взрослых (БСВР), было описано в 1896 году [1]. В последующем длительное время сходные с описываемыми симптомами относили либо к случаям лихорадки неясного генеза, либо к патологии, получившей название аллергического субсепсиса (subsepsis allergic) [2, 3] или синдрома Висслера (Wissler's syndrome), а позже - синдрома Висслера - Фанкони (Wissler - Fanconi syndrome) [4, 5]. И только после публикации в 1971 г. известным английским ревматологом Е. Вуатерс [6] описания 14 клинических случаев заболевания у взрослых, симптомы у которых соответствовали течению заболевания в педиатрической практике [7], ревматологический мир пришел к выводу о том, что взрослые больные, с ранее диагностированным аллергическим субсепсисом или синдромом Висслера - Фанкони, на самом деле страдали БСВР.

БСВР является системным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся ежедневными подъемами температуры тела, макулопапулезной сыпью, вовлечением суставов, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией и нейтрофильным лейкоцитозом. Согласно немногочисленным данным эпидемиологических исследований частота развития БСВР составляет от 0,16 до 0,34 человек на 100 000 населения с возможным бимодальным пиком заболеваемости, приходящимся на возраст 15-25 и 36-46 лет [8, 9].

Классификационные критерии для БСВР включают большие критерии: интермиттирующую лихорадку более 39°C и длительностью не менее одной недели; артралгии/артриты продолжительностью две и более недели; типичную сыпь «цвета лосося»; лейкоцитоз, превышающий 10 000/мкл, причем гранулоциты должны составлять не менее 80%. К малым критериям БСВР относятся: фарин-

гит, развитие лимфаденопатии, гепатомегалия или спленомегалия, повышение уровня трансаминаз и лактатдегидрогеназы; отрицательные результаты определения антинуклеарных антител и ревматоидного фактора. Диагноз считается достоверным при наличии не менее пяти критериев, из которых, по крайней мере, два относятся к большим критериям и при обязательном исключении активного инфекционного процесса, малигнизации и других ревматических заболеваний [10, 11].

Несмотря на то, что БСВР может являться причиной лихорадки неясного генеза и, более того, в ряде случаев приводить к необходимости проведения неотложной терапии, необходимо признать, что данная нозологическая форма не получила должного обсуждения среди специалистов медицины критических состояний.

Интересные результаты получены в исследовании Met A. et al., 2003, которые провели ретроспективный анализ историй болезни 130 пациентов с лихорадкой неясного генеза, госпитализированных за 18 лет в инфекционное отделение университета Стамбула. Оказалось, что 20 (15,4%) пациентов соответствовали критериям БСВР, но все прошли под маской других заболеваний, подчас получая лечение, не соответствовавшее клинической ситуации. Так антибактериальная терапия была предписана в 90% случаев, чаще всего в связи с предполагаемым стрептококковым тонзиллитом (50%), инфекционным эндокардитом (20%), сепсисом (10%) и острым бактериальным менингитом (10%) [12].

Безусловно, важным для специалистов в области критической медицины является возможность развития при БСВР таких неотложных состояний как острый некроз печени [13-18], геморрагический альвеолит [19], синдром активации макрофагов [20-22], экссудативный перикардит, респираторный дистресс-синдром, неврологические изменения в виде асептического менингита [23-26], нарушений сознания различной степени, формирования синдрома Гийена-Барре [27].

Методы. На основании систематического поиска статей, опубликованных в период с 1987 по 2011 год, мы отобрали публикации, включающие описания клинических наблюдений за серией случаев БСВР. Данные о клинических проявлениях были суммированы и представлены в стандартизированной форме. Результаты поиска были дополнены данными, описывающими развитие неотложных состояний при БСВР. Кроме того, нами представлены два собственных клинических наблюдения, касающихся развития асептического менингита и острого некроза печени у молодых женщин, страдающих БСВР.

Результаты. При проведении литературного поиска мы отобрали 12 публикаций, описывающих серии клинических наблюдений [28-39]. В исследование оказались включенными 376 пациентов, среди которых 239 (63,6%) составили женщины. Клинические симптомы, соответствующие главным классификационным критериям БСВР, присутствовали со следующей частотой: лихорадка – у 98,1%, артралгии и артриты – у 98,4% и 79,9%; типичная сыпь – у 76,6% пациентов. Достаточно постоянным симптомом являлся лейкоцитоз, присутствовавший у 95,4% больных.

Данные о распространенности клинико-лабораторных симптомов, соответствующих малым критериям БСВР, отсутствовали в ряде работ. Тем не менее, наличие фарингита зарегистрировано в 77,5%; повышение уровня трансаминаз – в 66,1%, спленомегалия – в 35,6%, гепатомегалия – в 36,0%, лимфаденопатия – в 50,4% случаев. Важным лабораторным показателем является ферритин, высокая концентрация которого может быть выявлена у 64,5% из наблюдавшихся лиц. Несмотря на то, что наличие ревматоидного фактора и/или антинуклеарных антител является критерием исключения, данные показатели в диагностических титрах были установлены соответственно у 5,0% и 7,1% пациентов с БСВР (табл. 1).

В когортных выборках летальный исход описан среди 1,6% пациентов, страдавших БСВР, и был связан с фульминантным некрозом печени, синдромом активации макрофагов и тромбозом большей легочной артерии.

Клиническое наблюдение 1. Вовлечение центральной нервной системы при БСВР является крайне нетипичным: во всем мире описано всего несколько случаев развития нейтрофильного плейоцитоза при БСВР [23-26]. В отечественной литературе, насколько нам известно, о наблюдениях БСВР с развитием асептического менингита до сих пор не сообщалось.

Больная У., 26 лет заболела остро 23.12.08., когда на фоне предшествующего соматического благополучия появилось недомогание, боли в горле. При проведении местной антисептической терапии в течение недели произошел полный регресс симптомов. С 15.01.09. отметила появление болей в области крестца, в шейном отделе, впервые повышение температуры до субфебрильных цифр. В течение четырех дней появились сильные диффузные головные боли с отсутствием эффекта от анальгетиков, рвота, гипотония до 90/60 мм.рт.ст., нарушение сознания, температура приобрела фебрильный характер, что и послужило поводом для госпитализации в отделение реанимации инфекционного отделения.

При осмотре обращало внимание: состояние тяжелое. Сомнительная менингеальная симптоматика. Со стороны внутренних органов: в легких справа – ослабленное, слева – жесткое дыхание, частота дыханий 20 в минуту. Тоны сердца приглушены. Живот вздут, печень 4 см из-под края реберной дуги.

В общем анализе крови: л. 24,2×10⁹/л, (с. 75%, п. 13%, л. 4%, м. 6%); тр. 116×10⁹/л, Нб 108 г/л, СОЭ 42 мм/ч. АЛТ 223 ед/л, АСТ 211 ед/л, ГГТП 181 ед/л (норма до 50 ед/л), общий белок 43,9 г/л (альбумин 24,3 г/л), железо сыворотки 1,4 мкмоль/л, ОЖСС 48 мкмоль/л. ЛДГ, КФК, концентрация натрия, калия, хлора соответствовали норме. Общий анализ мочи – без патологии.

Заключения рентгеноторакального исследования: 19.01.09. – картина альвеолярного отека легких, дифференциальный диагноз с двусторонней пневмонией; 20.01.09. – нарушение гемодинамики по малому кругу, не исключается пневмония справа; 23.01.09. – нарушение гемодинамики по малому кругу, небольшой правосторонний гидроторакс; учитывая динамику, данные за пневмо-

Таблица 1. Частота клинико-лабораторных проявлений при болезни Стилла, развившейся у взрослых (литературный обзор)

Показатель	Исследование												Всего n=376
	Reginato n=23	Cush, n=21	Po us hot n=62	Cağatay, n=84	Louthrenoo, n=16	Khalid, n=13	Mehroo, n=28	Singh, n=14	Taarit, n=11	Chen, n=82	Mok, n=16	Al- Temi mi, n=6	
Женский пол	11 (48%)	13 (62%)	28 (45%)	59 (70%)	13 (81%)	5 (38%)	21 (75%)	5 (36%)	9 (82%)	59 (72%)	11 (69%)	5 (83%)	239 (63,6%)
Средний возраст	нд	нд	24	33,3	нд	26,5	24,9	29,9	36	нд	нд	21,6	
Артралгия	23 (100%)	21 (100%)	62 (100%)	81 (96%)	16 (100%)	13 (100%)	26 (92%)	14 (100%)	11 (100%)	82 (100%)	15 (94%)	6 (100%)	370 (98,4%)
Артрит	22 (96%)	21 (100%)	58 (94%)	58 (69%)	13 (81%)	2 (16%)	17 (60%)	14 (100%)	11 (100%)	нд	15 (94%)	4 (67%)	235 (79,9%)
Лихорадка > 39°	23 (100%)	21 (100%)	62 (100%)	80 (95%)	14 (88%)	13 (100%)	28 (100%)	14 (100%)	11 (100%)	82 (100%)	16 (100%)	5 (83%)	369 (98,1%)
Сыпь	22 (96%)	18 (86%)	54 (87%)	50 (60%)	11 (69%)	0 (0%)	24 (85%)	8 (57%)	11 (100%)	71 (87%)	14 (85%)	5 (83%)	288 (76,6%)
Боль в горле	21 (91%)	18 (86%)	57 (92%)	55 (66%)	10 (63%)	7 (54%)	26 (92%)	5 (36%)	нд	69 (84%)	10 (63%)	5 (83%)	283 (77,5%)
Лимфаденопатия	12 (52%)	19 (90%)	46 (74%)	28 (33%)	8 (50%)	1 (8%)	16 (57%)	нд	2 (18%)	нд	нд	1 (17%)	133 (50,4%)
Гепатомегалия	6 (26%)	8 (38%)	27 (44%)	32 (38%)	3 (19%)	4 (33%)	нд	нд	нд	нд	нд	1 (17%)	81 (36,0%)
Спленомегалия	5 (22%)	11 (52%)	34 (55%)	24 (29%)	3 (19%)	4 (33%)	9 (32%)	нд	2 (18%)	нд	нд	2 (33%)	94 (35,6%)
Плеврит/ перикардит	7 (30%)	9 (43%)	34 (55%)	10 (12%)	2 (13%)	1 (8%)	нд	нд	нд	нд	нд	2 (33%)	65 (28,9%)
Плеврит	7 (30%)	9 (43%)	33 (53%)	8 (9,5%)	2 (13%)	1 (8%)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	60 (27,4%)
Перикардит	5 (22%)	7 (33%)	23 (37%)	10 (12%)	1 (6%)	0 (0%)	6 (21%)	нд	нд	нд	нд	нд	52 (21,1%)
Снижение веса	нд	14 (67%)	41 (76%)	16 (19%)	11 (85%)	5 (31%)	нд	12 (86%)	нд	нд	нд	нд	89 (42,4%)
Лейкоцитоз > 10000/мкл	22 (91%)	нд	58 (94%)	69 (84%)	15 (94%)	13 (100%)	нд	нд	11 (100%)	нд	нд	6 (100%)	125 (95,4%)
Повышение АЛТ/АСТ	10 (44%)	15 (79%)	47 (76%)	30 (36%)	12 (75%)	8 (62%)	25 (89%)	7 (50%)	7 (64%)	75 (91%)	нд	2 (33%)	238 (66,1%)
Повышение ферритина	нд	нд	нд	32 (38%)	нд	7 (54%)	20 (71%)	нд	3 (27%)	75 (91%)	14 (90%)	нд	151 (64,5%)
Позитивный РФ	2 (9%)	1 (5%)	4 (6%)	нд	0 (0%)	0 (0%)	нд	нд	нд	нд	нд	0 (0%)	7 (5,0%)
Позитивные АНА	1 (4%)	0 (0%)	7 (11%)	нд	1 (6%)	0 (0%)	нд	нд	нд	нд	нд	1 (17%)	10 (7,1%)
Смертельный исход	нд	нд	2 (3,2%)	0 (0%)	нд	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	5 (1,6%)

нию сомнительны; 30.01.09 г. - пневмонии не выявлено; остаточные явления двустороннего гидроторакса. При анализе ликвора: в нативном мазке - микробных клеток не обнаружено, при посеве - микрофлоры не обнаружено.

Проводился дифференциальный диагноз между сепсисом, гемобластозом и онкологической патологией. Выполнены: посев мочи (19.01.09.), крови (19.01. и 27.01.09.), ликвора (19.01.09.) – роста микрофлоры не об-

наружено. Мазок из зева: роста грибов рода Candida не обнаружено. Антикардиолипидные антитела, HBsAg, ANbе, ANbсog IgM, ANCV, ВИЧ - не выявлены. Латекстест – отрицательный результат аутоантител к ядерным антигенам (иммуноблоттинг) нет. Проба Манту - 4 мм. В связи с развитием артрита коленного сустава выполнено исследование синовиальной жидкости: общее количество 0,8 мл, бесцветная, прозрачная, шитоз 37×109/л (с. 57%, л. 43%), белок 4,26 г/дл, сахар 3,26 мг/л.

Рентгенография костей таза и тазобедренных суставов: форма и структура костей не изменены, очаговых теней, деструкции не выявлено. Рентгенография придаточных пазух носа: пневматизация не нарушена. Ирригоскопия: патологии не выявлено. ФГДС: зарубцевавшаяся язва луковицы двенадцатиперстной кишки. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (21.01.09 г.): толщина стенки желчного пузыря 4,8 мм., размер селезенки 52 см2, диаметр воротной вены 87 мм; нефроптоз справа. Стерильная пункция: костный мозг малоклеточный, представлен всеми ростками кроветворения, характеризуется обилием эозинофилов всех стадий. Качественных изменений лейкопоза нет. Кроветворение смешанное, с преобладанием нормобластического. Число плазматических клеток 6,0% (норма 0,1-1,8%). При осмотре эндокринолога, гинеколога, гематолога, фтизиатра патологии не выявлено.

В течение первого месяца получала антибактериальную (цефтриаксон 2,0 г/сут, авелокс 400 мг/сут, максифе 4,0/сут, сульперацеф 4,0/сут) и антимикотическую (микосист 150 мг/сут, дифлюкан 40 мг/сут) терапию, на фоне чего сохранялась фебрильная лихорадка, лейкоцитоз, но регрессировали изменения в легких. 17.02.09. впервые приглашен ревматолог, который высказал мнение о развитии БСВР. После перевода в ревматологическое отделение и назначения метилпреднизолона 24 мг/сут перорально температура нормализовалась, субъективные жалобы отсутствовали. При выписке (12.03.09): в общем анализе крови л. $20,7 \times 10^9/\text{л}$ (с. 72%, п. 0%, л. 25%, м. 3%); тр. $376 \times 10^9/\text{л}$, Нб 124 г/л, СОЭ 6 мм/ч. АЛТ 29,4 ед/л, АСТ 14,1 ед/л.

С 18.03.09 начато снижение метилпреднизолона по 2 мг 1 раз в 2 недели. Обращало внимание развитие рецидива заболевания: 31.03.09. (доза метилпреднизолона 22 мг/сут) - боли и припухлости в области коленных, голеностопных и лучезапястных суставах, купированных назначением нестероидных препаратов (мелоксикам 15 мг/сут в течение 14 дней). При снижении дозы метилпреднизолона до 12 мг отметила дважды (15.06.-22.06.09. и 07.07.-12.07.09.) эпизоды субфебрилитета, сопровождавшиеся выраженными диффузными головными болями и болями в области шеи. Обращалась к врачам инфекционисту и оториноларингологу. В общем анализе крови (17.06.09.): л. $14,8 \times 10^9/\text{л}$, (с. 55%, п. 4%, л. 30%, м. 11%); Нб 119 г/л, СОЭ 32 мм/ч. Гемокультура – посев стерильный, тифо-паратифозная группа не обнаружена. Назначен азитромицин (0,5/сут - 6 дней). К концу периодов наблюдения происходила самостоятельная нормализация температуры.

При снижении метилпреднизолона до 3 мг/сут к 13.09.09. АЛТ 169 ед/л, АСТ 53 ед/л, доза препарата не скорректирована. С 16.09.09. вновь рецидив выраженной головной боли, повышения температуры до субфебрильных цифр, рвоты, что и явилось причиной повторной госпитализации с 22.09.09. в инфекционное отделение. В общем анализе крови: л. $17,9 \times 10^9/\text{л}$ (с. 57%, п. 21%, э. 1%, л. 10%, м. 11%); тр. $88 \times 10^9/\text{л}$, Нб 97 г/л, СОЭ 46 мм/ч. АЛТ 132 ед/л, АСТ 72,4 ед/л, общий белок 59 г/л,

железо сыворотки 2,4 мкмоль/л, ОЖСС 46,8 мкмоль/л, СРБ 172 мг/л, ЦИК 82 ед. Концентрация креатинина, натрия, калия, хлора соответствовали нормальным значениям. Общий анализ мочи без патологии. Исследование ликвора (22.09.09.): бесцветный, опалесцирующий, глюкоза 3,2 ммоль/л, белок 55,4 г/л, цитоз $80 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофилы 60%, лимфоциты 4%. Посев стерильный.

В связи с высоким содержанием нейтрофильных лейкоцитов в ликворе проводился диагностический поиск источника инфицирования. КТ головного мозга и придаточных пазух носа – патологии не выявлено; прокальцитонинный тест – результат отрицательный; осмотр глазного дна – зрительные диски бледно-розовые, контуры четкие, ход и калибр сосудов в пределах нормы. Начато введение цефтриаксона 2,0/сут 10 дней; доза метилпреднизолона сохранялась 2 мг/сут. К 25.09.09. нарушение сознания до оглушения. При повторной спинномозговой пункции ликвор сероватый, мутный, цитоз $1280 \times 10^6/\text{л}$, белок 77,2 г/л, глюкоза 2,1 ммоль/л, нейтрофилы 83%, лимфоциты 16%, макрофаги 1%. Посев стерильный, ПЦР ликвора на цитомегаловирус, вирусы герпеса отрицательные. При сохранении субъективных симптомов 02.10.09. выполнена спинномозговая пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз $5 \times 10^6/\text{л}$, белок 35,5 г/л, глюкоза 2,9 ммоль/л, нейтрофилы 0%, лимфоциты 100%; посев стерильный.

18.10.09. впервые при настоящей госпитализации осмотрена ревматологом, рекомендовано увеличение дозы метилпреднизолона, от чего пациентка отказалась. 23.10.09. выписана с диагнозом гнойный менингит, тяжелое течение; сопутствующий диагноз: БСВР, рецидив (?). Только с 24.10.09. пациентку удалось убедить увеличить метилпреднизолон до 16 мг/сут, на фоне чего произошло быстрое улучшение субъективных и лабораторных показателей. К 25.11.09. в общем анализе крови: л. $23,8 \times 10^9/\text{л}$, Нб 108 г/л, СОЭ 11 мм/ч. АЛТ 41 ед/л, АСТ 15 ед/л. Принято решение о медленном темпе снижения поддерживающей дозы препарата. К 16.11.10. доза метилпреднизолона составляла 4 мг/сут, рецидивов БСВР не было.

Клинико-лабораторные симптомы, представленные в клиническом наблюдении, соответствуют классификационным критериям БСВР. Полициклический характер течения заболевания, характеризующийся повторными рецидивами с системными симптомами и полной ремиссией в период между обострениями, встречается в трети случаев данной патологии. Асептический менингит при БСВР является крайне редким проявлением, и в случае нашего клинического наблюдения, существенно повлиял на сроки установления диагноза и начала патогенетической терапии.

Клиническое наблюдение 2. Цитолиз гепатоцитов, сопровождающийся повышением трансаминаз, является диагностическим критерием БСВР, однако в большинстве случаев увеличение концентрации аланин- и аспаратаминотрансферазы не превышает норму более, чем в пять раз [13, 14]. Однако клиническая картина может иметь гораздо более драматический характер: в течение нескольких дней может произойти развитие фульми-

нантного некроза печени. Важно отметить, что рецидив поражения печени на фоне иммуносупрессивной терапии может происходить при хорошем контроле других клинико-лабораторных симптомов БСВР [16]. В международных литературных источниках описано всего несколько случаев тяжелого гепатита [14, 15, 18] на фоне БСВР, однако о крайней серьезности ситуации свидетельствуют такие функциональные показатели печени как повышение уровня общего билирубина (4,7 мг/дл), АСТ (4180 МЕ/л), АЛТ (2210 МЕ/л), щелочной фосфатазы (1590 МЕ/л) и увеличение протромбинового времени (28 с, при норме до 11 с), описанное Molly M. et al., 2008. В представленном ими клиническом случае быстрое развитие печеночной энцефалопатии привело в течение 48 часов к летальному исходу [15].

Мы представляем одно из первых отечественных клинических наблюдений развития острого поражения печени у пациентки, страдающей БСВР. Больная Г., 26 лет заболела остро в декабре 2009 г., когда на фоне предшествующего благополучия появилась боль в горле, макулезная сыпь по всему телу и подъем температуры до 39°C. В течение трех месяцев дважды госпитализировалась в терапевтические отделения различных стационаров. За этот период впервые выявлен лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, анемия легкой степени тяжести, повышение СОЭ до 52 мм/ч, АЛТ и АСТ до 351 и 172 МЕ/л соответственно, СРБ до 96 мг/мл. По КТ установлено увеличение абдоминальных лимфатических узлов. Другие показатели: посев мочи на стерильность, обследование на ВИЧ, гепатит С и В, антитела к ДНК, ревматоидный фактор, ФГДС, рентгенография грудной клетки и придаточных пазух носа – без патологических изменений. Проводилось лечение цефотаксимом, которое не изменило течение заболевания. 10.03.2010г. пациентка поступила в гастроэнтерологическое отделение МО «Новая больница» с жалобами на артралгии, отек лучезапястных суставов, наличие мелкопятнистой сыпи в области суставов, субфебрильную температуру. При осмотре зафиксирована розовая макулезная сыпь, наличие множественных увеличенных аксиллярных лимфоузлов. В общем анализе крови: л. $18,7 \times 10^9/\text{л}$, (с. 81%, п. 6%, э. 2%, л. 8%, м. 3%); тр. $335 \times 10^9/\text{л}$, Нб 111 г/л, СОЭ 40 мм/ч, АЛТ 44 ед/л, АСТ 60,8 ед/л, ГГТП 31,8 ед/л (норма до 50 ед/л), общий билирубин 8,3 мкмоль/л, общий белок 72,4 г/л, СРБ 120 мг/л (норма до 6 мг/л). Общий анализ мочи – без патологии. При бактериологическом исследовании крови, мочи микрофлора не выявлена. Не обнаружены IgM к вирусу Эпштейн-Барра, антиядерные антитела и антитела к гладкой мускулатуре. Неоднократные исследования на паразитозы (кал, дуоденальное содержимое, иммуноферментный анализ крови) не дали положительного результата. При ультразвуковом исследовании сердца вегетаций не найдено, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено небольшое увеличение печени (140×40 мм) и селезенки (60 см²). В ходе данной госпитализации на основании наличия больших критериев (лихорадка, артриты, лейкоцитоз, сыпь), малых критериев (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повы-

шение уровня трансаминаз), отрицательных результатов обследования на антиядерные антитела и ревматоидных фактор и исключения инфекционных и онкологических заболеваний, пациентке был впервые установлен диагноз БСВР. Начата терапия метилпреднизолоном в дозе 40 мг в сутки, рекомендовано амбулаторное наблюдение у ревматолога.

В дальнейшем пациентка отмечала субъективное улучшение в виде нормализации температуры, исчезновения лимфаденопатии, в связи с чем крайне редко посещала участкового врача и самостоятельно снижала дозу метилпреднизолона, которая к ноябрю 2010 г. составила 6 мг/сут.

Внезапное развитие желтухи 16.11.2010 г. явилось поводом для неотложной госпитализации в отделение реанимации инфекционного отделения. При поступлении в общем анализе крови: л. $9,0 \times 10^9/\text{л}$, (с. 67%, п. 10%, л. 16%, м. 7%); Нб 123 г/л, СОЭ 8 мм/ч, АЛТ 1055,8 ед/л, АСТ 597,9 ед/л, билирубин 310,6 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 223,4 ед/л, ГГТП 395,1 ед/л (норма до 50 ед/л), концентрация γ -глобулинов 16,3%, СРБ 6 мг/л, ПТИ 85%. Общий анализ мочи – без патологии. Маркеры вирусного гепатита (HBsAg, а-HBe, а-HBcor, а-HCV), ВИЧ, RW, латекс-тест – отрицательный результат. Значительно ниже диагностического титра антитела к митохондриям, гладкой мускулатуре, печеночно-почечным микросомам, антиядерные антитела, церулоплазмин. Заключение КТ брюшной полости: печень и селезенка обычной формы; мелкая гемангиома в правой доли печени; одиночный лимфоузел в воротах печени размером 8-9 мм.

Значительное повышение концентрации печеночных трансаминаз, нехарактерное для классического течения БСВР, привело к решению консилиума в составе инфекциониста, гастроэнтеролога, ревматолога, клинического фармаколога к пересмотру диагноза в пользу аутоиммунного гепатита. Проводилась терапия: преднизолон (240 мг в/в №6) с последующим переводом на пероральный прием метилпреднизолона в дозе 48 мг/сутки и медленным его снижением, азатиоприн 200 мг/сутки, а также плазмаферез с альбумином (№4), гепа-мерц, урсодезоксихолевая кислота, верошпирон 100 мг. Лечение сопровождалось медленной положительной динамикой.

К 25.12.2010 г. доза метилпреднизолона составила 24 мг/сутки, азатиоприна 200 мг/сутки. В общем анализе крови: л. $10,4 \times 10^9/\text{л}$, (с. 66%, п. 3%, л. 24%, м. 7%); Нб 139 г/л, СОЭ 11 мм/ч, АЛТ 106 ед/л, АСТ 43 ед/л, билирубин 41 мкмоль/л, ГГТП 476 ед/л.

К 10.01.2011 г. при приеме метилпреднизолона в дозе 22 мг/сутки, азатиоприна 200 мг/сутки - АЛТ 51 ед/л, АСТ 39 ед/л, билирубин 24 мкмоль/л, ГГТП 215 ед/л.

К 05.02.2011 г. доза метилпреднизолона составила 20 мг/сутки, азатиоприна 200 мг/сутки. В общем анализе крови: л. $8,8 \times 10^9/\text{л}$, (с. 62%, п. 2%, л. 30%, м. 6%); Нб 137 г/л, СОЭ 14 мм/ч, АЛТ 27 ед/л, АСТ 21 ед/л, билирубин 14 мкмоль/л, ГГТП 80 ед/л.

Особенностями данного клинического наблюдения является развитие острого некроза печени у пациентки, страдающей болезнью БСВР, что является достаточно

редким клиническим проявлением, сопровождаемым высокой летальностью. В качестве другой важной особенности течения заболевания у данной пациентки следует указать на наличие рецидива поражения печени на фоне иммуносупрессивной терапии малыми дозами метилпреднизолона (6 мг/сутки), которые позволяли хорошо контролировать другие клинико-лабораторные симптомы болезни Стилла. Данная ситуация - лишь вторая, описанная в истории медицины [16].

Завершая обзор, следует упомянуть еще об одной urgentной ситуации при БСВР, с которой недостаточно хорошо знакомы специалисты медицины критических состояний. Приблизительно у каждого десятого пациента с БСВР происходит развитие синдрома активации макрофагов, который характеризуется коагулопатией и полиорганной дисфункцией, связанной с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов, а также активацией Т-лимфоцитов и макрофагов. Синдром активации макрофагов ассоциируется с высокими показателями смертности, составляющими 8-22% [20-22].

Заключение

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, является редким заболеванием, однако степень диагностических и тактических ошибок особенно велика при данном заболевании, что, возможно, связано с недостаточной информированностью врачей о диагностических критериях БСВР. Для специалистов медицины критических состояний информация о БСВР приобретает особую значимость в связи с высокой летальностью при данном, потенциально курабельном, состоянии. ■

О.В. Теплякова, д.м.н., ГБОУ ВПО УГМА Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Э.М. Петрова, к.м.н., МО «Новая больница», г. Екатеринбург; Т.А. Попова, д.м.н., Городской ревматологический центр, МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург; А.В. Саранулова, ГБОУ ВПО УГМА Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Саранулова Анастасия, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 41-144. anastasya_pap@inbox.ru

Литература:

- Bannatyne G.A., Wohlmann A.S. Rheumatoid Arthritis: Its clinical history, etiology and pathology. *Lancet* 1896; 1: 1120-5.
- Wissler H. Uber eine besondere Form sepsisahnlicher krankheiten (subsepsishyperergica). *Z Kinderheilkd* 1964; 94: 1-23.
- Hegglin R., Uehlinger E. Klinische Demonstrationen: Febris periodica hyperergica. *Schweiz Med Wschr* 1964; 94: 675-85.
- Fanconi G. Uber einen Fall von Subsepsis allergica. *Wissler. Helv Paediatr Acta* 1946; 1: 532-7.
- Riolet J. Syndrome de Wissler-Fanconi. *Rev Rhum Mal Osteart* 1964; 31: 388-97.
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121.
- Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Medico-Chirurgical Transactions, London*, 1897, 80: 47-59. (Reprinted in: *Arch Dis Child* 1941; 16: 156).
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572.
- 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.
- Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424.
- Pouchot J, Vinceneux P. Clinical and biological manifestations of adult-onset Still's disease. *Presse Med*. 2004 Sep 11; 33(15): 1012-8.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2003 May; 22(2): 89-93.
- Andrus E, Ruellan A, Pflumio F et al. Adult Still's disease: an unrecognized cause of acute febrile hepatic cytolysis. *Study of twelve patients. Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Apr; 25(4): 353-5.
- Zhu G, Liu G, Liu Y et al. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol*. 2009 Sep; 15(6): 284-8.
- Molly M Thabab, Kirti K Singh, Sethu M Madhavan, Rajiva Gupta. Adult onset Still's disease as a cause of acute liver failure. *Tropical Gastroenterology*. 2008; 29: 35-36.
- Ott SJ, Baron A, Berghaus T, Lamerz R, Beuers U. Liver failure in adult Still's disease during corticosteroid treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jan; 15(1): 87-90.
- A Takami, S Nakao, H Miyamori, M Ooi, T Mach. Adult-onset Still's disease with submassive hepatic necrosis. *Internal medicine Tokyo Japan*. 1995; 34 (2): 89-91.
- Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouyet M, Pagliaro L. Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1996 Apr; 23(4): 784-5.
- Ismail Sari, Merih Birlik, Omer Binicier et al. A Case of Adult-Onset Still's Disease Complicated with Diffuse Alveolar Hemorrhage. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 155-7.
- Arlet JB, 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 Dec; 65(12): 1596-601.
- Ishikawa M, Masumoto T, Oguni T et al. A case of hemophagocytic syndrome with severe liver injury manifesting adult Still's disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1997 Oct; 20(5): 447-52.
- Iwamoto M. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2007 Dec; 30(6): 428-31.
- Sisselman SG. Adult onset Still's disease presenting as aseptic meningitis in a young healthy female. *Del Med J*. 1999 Apr; 71(4): 181-4.
- Daniil E, Blockmans, Daniil C, Knockaert, Herman J, Bobbaers. Still's disease can cause neutrophilic meningitis. *Neurology* March 14, 2000; 54: 1203-1205.
- Tabak F, Tanverdi M, Ozaras R, Mert A, Tartan Z, Ozturk R, Aktuglu Y. Neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid: adult-onset Still's disease. *Intern Med*. 2003 Oct; 42(10): 1039-41.
- Bharath Manu Akkara Veetil, Alan H. Yee, Kenneth J. Warrington, Allen J. Aksamit and Thomas G. Mason. Aseptic meningitis in adult onset Still's disease. *Rheumatology International* DOI: 10.1007/s00296-010-

- 1529-8.
27. Desai SS, Allen E, Deodhar A. Miller Fisher syndrome in adult onset Still's disease: case report and review of the literature of other neurological manifestations. *Oxford Journals Medicine Rheumatology* 2001; 41: 216-222.
 28. Cush JJ, Medsger TA Jr., Christy WC et al. Adult onset Stills disease. Clinical course and out come. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 186-94.
 29. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset stills disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure . *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 39-57.
 30. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. *J Rheumatol.* 1998 Dec; 25(12): 2345-51.
 31. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S. et al. Adult Stills disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-36.
 32. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Stills disease: clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 301-7.
 33. Ben Taarit C, Turki S, Ben Manz H. Adult Still's disease: study of a series of 11 cases. *J Mal Vasc.* 2002 Feb; 27(1): 31-5.
 34. Chen DY, Lan JL, Hsieh TY, Chen YH. Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2004 Nov; 103(11): 844-52.
 35. Faisal A Al-Temimi, Prasad George. Adult Onset Still's Disease in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2006 June; 6(1): 41-45.
 36. 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(5): 480-5.
 37. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan; 27(1): 35-9.
 38. Abdullah Bin Khalid Adult onset Stills disease in a tertiary care hospital of Pakistan *JPMA* 17: 39-57.
 39. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S. et al. Adult-Onset Still's Disease *Int J Clin Pract.* 2009; 63(7): 1050-1055.