

СИНДРОМ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Синдром Стилла у взрослых является относительно редким системным воспалительным заболеванием, характеризующимся высокой лихорадкой, транзиторной сыпью, полиартралгиями, лейкоцитозом и гиперферритинемией. Клинические проявления синдрома Стилла разнообразны, спектр заболеваний для дифференциальной диагностики очень широк и включает инфекции, неопластические и аутоиммунные болезни. Представлены современные данные об этиологии, клинике, диагностике и лечении заболевания.

Ключевые слова: Синдром Стилла у взрослых, клиника, диагностика, лечение.

Adult Onset Still's Disease (AOSD) is a rare systemic inflammatory disease characterised by a high spiking fever, evanescent rash, polyarthralgia, leucocytosis and hyperferritinaemia. The clinical presentation of AOSD is heterogeneous, and the spectrum of differential diagnoses is broad, including infectious, neoplastic and autoimmune diseases. The current data about etiology, clinical manifestations, laboratory investigations, disease course and management are present. Key words: Adult Onset Still's Disease, clinic, diagnosis, treatment

Синдром Стилла у взрослых (болезнь Стилла у взрослых, Adult onset Still's disease) является относительно редким и во многом загадочным заболеванием, которое может развиваться внезапно и в ряде случаев также внезапно исчезать. При другом варианте синдром Стилла протекает как хроническая тяжелая болезнь с поражением жизненно важных органов и суставов. Синдром Стилла у взрослых очень труден для диагностики и проведения дифференциального диагноза во всех случаях лихорадки неясного генеза.

Синдром Стилла у взрослых представляет собой мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся высокой лихорадкой, кожной сыпью, артралгиями или артритом и миалгиями. Синдром назван именем знаменитого британского педиатра доктора Стилла, так как во многом подобен описанному им системному варианту ювенильного ревматоидного артрита. Вариант заболевания у взрослых впервые описан Bywaters E. в 1971 году (6)

Частота заболевания неизвестна. Полагают, что 0,5-9% пациентов с диагнозом «лихорадка неясного генеза» страдают синдромом Стилла. В крупных медицинских центрах встречается 1-2 случая заболевания в год (28,29)

Болеют преимущественно молодые люди 18-35 лет, хотя описаны случаи заболевания в возрасте старше 70 лет (1, 2, 28). Мужчины и женщины поражаются примерно с одинаковой частотой. Страдают люди во всем мире, любой расовой принадлежности (10, 28, 29).

Этиология окончательно не установлена. Предполагаемые механизмы включают (26, 28):

- инфекцию

Внезапное повышение температуры до высоких цифр, боли в горле, сыпь, лимфаденопатия и лейкоцитоз позволяют предположить инфекцию в качестве триггерного фактора. Общий инфекционный агент не установлен. В нескольких случаях обнаружен вирус краснухи, другие случаи ассоциировались с вирусом

Эпштейна-Барр, цитомегаловирусами, вирусом парагриппа, *Yersinia enterocolitica* и *Mycoplasma pneumoniae*.

- иммунные комплексы

Эта гипотеза базируется на наблюдениях, что у некоторых пациентов определяются циркулирующие иммунные комплексы, приводящие к развитию ненекротизирующего иммунокомплексного васкулита.

- генетические факторы

Нет окончательных результатов о связи болезни Стилла с локусами HLA. Несколько чаще встречается антиген HLA B 35.

- эндокринные влияния

Эта гипотеза принимается во внимание, но в отличие от системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита (РА) мужчины и женщины страдают болезнью Стилла примерно с одинаковой частотой. Беременность может играть роль в начале болезни и являться фактором риска рецидива болезни.

Клинические проявления

Лихорадка

Наиболее часто встречается высокая лихорадка ($>39^{\circ}\text{C}$) с максимальными цифрами в вечернее время и нормализацией утром. Реже наблюдаются два пика температуры в течение дня и примерно в 20% случаев температура не снижается до нормальных цифр (26, 27, 29).

Сыпь

Типичная сыпь является макулярной или макулопапулезной розового цвета, часто имеет летучий характер и наблюдается на высоте температуры. Сыпь чаще располагается на туловище и проксимальных отделах конечностей, может быть и на лице. У трети пациентов сыпь слегка возвышается над поверхностью кожи и появляется в местах давления или травмы (Коебнер's феномен). В некоторых случаях сыпь сопровождается зудом (2, 26, 27).

Артралгия / артрит и миалгия

Интенсивные артралгии являются универсальным симптомом болезни. Артрит может поражать любые суставы. Однако наиболее специфическим для болезни Стилла является поражение дистальных межфаланговых суставов кистей, которые, за исключением псориатического артрита, обычно не поражаются при воспалительных заболеваниях суставов в молодом возрасте, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, острая ревматическая лихорадка (2, 23, 28). При вовлечении в процесс крупных суставов (тазобедренных, коленных) заболевание может приводить к быстрой инвалидизации больных.

Миалгии могут быть интенсивными и, как и артралгии, возрастают на высоте лихорадки (2, 27, 28).

Боли в горле

Боль в горле при синдроме Стилла характеризуется как постоянная сильная жгучая боль, локализуемая в фарингеальной области. Около 70% больных отмечают боль в горле в начале болезни (2, 25, 26).

Сердечно-легочные проявления

Плевральная боль является типичным симптомом, нередко сочетается с признаками плеврального и перикардального выпота. Асептический пневмонит, быстро преходящий и поражающий верхние и нижние отделы легких, наблюдается достаточно часто (34). Другие более редкие проявления включают острый

респираторный дистресс синдром (38), хроническое рестриктивное поражение легких, тампонаду сердца, миокардит (4), клапанные вегетации, имитирующие инфекционный эндокардит (39).

Поражение лимфоретикулярной системы

Наиболее часто поражаются лимфоузлы в области шеи (50%). Они подвижные и умеренной плотности. Могут быть гепатомегалия (25-27%) и спленомегалия (40-42%) (27). В некоторых случаях беспокоят боли в животе умеренной выраженности, но иногда они могут быть интенсивными и симулировать синдром острого живота (26).

Важно помнить, что не существует определенной модели появления симптомов, характерных для болезни Стилла кроме лихорадки и болей в суставах, которые в большинстве случаев являются основными проявлениями в дебюте заболевания. Другие симптомы могут не появляться неделями и даже месяцами, либо не возникают вообще.

Лабораторная диагностика

Патогномоничные лабораторные параметры для установления диагноза синдрома Стилла у взрослых до настоящего времени не определены. Лабораторные тесты отражают системную воспалительную природу патологического процесса и наблюдаются практически у всех больных, тем не менее лабораторные изменения являются важным ключом к установлению диагноза этого таинственного заболевания (11,26).

Наиболее часто лабораторные отклонения включают:

- значительное ускорение СОЭ
- лейкоцитоз, в большинстве случаев в пределах $15,0 - 30,0 \times 10^9/\text{л}$, обычно преобладают нейтрофилы
- тромбоцитоз $> 400,000$
- повышение уровня ферритина

Хотя болезнь не имеет специфических серологических маркеров, в крови обнаруживаются высокие уровни белков острой фазы воспаления, таких как С-реактивный протеин, ферритин, сывороточный амилоид А, а-ацид-гликопротеин и а-анти-химотрипсин (33).

Повышение содержания ферритина является неспецифическим, но полезным для диагностики параметром. Могут наблюдаться очень высокие значения уровня сывороточного ферритина ($> 10,000 \text{ mg/dl}$). Повышение уровня ферритина может быть результатом усиленного синтеза ферритина гепатоцитами, как реактанта острой фазы воспаления. Было также установлено, что гиперферритинемия связана с острым гемофагоцитозом (19). Последние исследования позволяют предположить, что интерлейкин-6 может индуцировать синтез ферритина полирибосомами печеночных клеток (11). Описаны несколько изоформ ферритина, одной из которых является гликолизированный ферритин. При синдроме Стилла у взрослых понижается уровень гликолизированного ферритина ($< 20\%$) при общем увеличении содержания сывороточного ферритина (11, 35).

Наблюдается также вовлечение в процесс таких провоспалительных медиаторов, как интерлейкин-6, интерферон- γ , туморнекротический фактор- α , макрофаг-колониестимулирующий фактор (14, 22, 31).

Менее часто ($< 50\%$) наблюдаются следующие лабораторные отклонения (24, 27):

1. сывороточный альбумин $< 3,5 \text{ mg/dl}$
2. анемия хронического заболевания с отрицательными тестами на гемолиз

3. повышение уровня печеночных трансаминаз.

Отсутствие определенных лабораторных изменений часто также может быть полезно для диагностики болезни Стилла. Эти тесты включают (16):

- отрицательные или очень низкие титры антинуклеарных антител (ANA) и ревматоидного фактора
 - синовиальная и серозная жидкости представляют собой стерильный экссудат
- Рентгенологические данные

Рентгенологическая картина может быть нормальной или демонстрировать припухание мягких тканей или околоуставную остеопению. У больных с хроническим артритом типичным проявлением является анкилоз лучезапястных и запястно-пястных суставов (См. рентгенограмму - собственное наблюдение) Подобные изменения, хотя и менее часто, могут быть в суставах плюсны. (23, 28). Другие необычные проявления включают анкилоз интерапофизеальных суставов шейного отдела позвоночника и дистальных межфаланговых суставов с образованием Геберденовских узелков. Хотя эрозивный процесс не является основным проявлением болезни, может наблюдаться быстрая деструкция тазобедренных и коленных суставов (1, 2, 28, 29).

Критерии диагноза

Критерии предложены несколькими авторами (21). Наиболее часто используются следующие классификационные критерии, предложенные Yamaguchi M. и соавт. (37):

Большие критерии

1. Лихорадка 390С и выше продолжительностью не менее одной недели
2. Артралгия длительностью 2 недели и более
3. Типичная сыпь
4. Лейкоцитоз ($>10,0 \times 10^9/\text{л}$), $> 80\%$ гранулоцитов

Малые критерии

1. Боли в горле
2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия
3. Печеночная дисфункция
4. Негативный ревматоидный фактор и ANA

Для классификации болезни как синдрома Стилла у взрослых необходимо наличие 5 и более критериев, включая 3 и более больших критерия, и исключения других заболеваний.

С учетом наблюдения за больными и лабораторных исследований последних лет Fautrell V. и соавт. предложили новые критерии диагностики синдрома Стилла у взрослых. (12).

Они включают:

Большие критерии	Малые критерии
Высокая лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Макулопапулезная сыпь
Артралгия	Лейкоцитоз $\geq 10,000/\text{мм}^3$
Транзиторная эритема	
Фарингит	
Количество полиморфнонуклеарных клеток $\geq 80\%$	
Гликолизированный ферритин $\leq 20\%$	

Для диагноза необходимо 4 и более больших критерия или
3 больших + 2 малых

Дифференциальный диагноз

В связи с полисистемными проявлениями заболевания и отсутствием специфических диагностических тестов диагноз болезни Стилла является диагнозом исключения. Основные болезни, которые должны быть приняты во внимание при проведении дифференциальной диагностики включают (1, 2, 27, 28):



Рентгенограмма больной Г., 33 лет. Анкилоз обоих лучезапястных суставов, проксимальных межфаланговых суставов 2 и 3 пальцев справа, 2 пальца слева.

Инфекции

а) вирусные инфекции, такие как гепатит, краснуха, парвовирус, Коксаки вирус, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы и вирус иммунодефицита человека

б) инфекционный эндокардит

в) туберкулез

г) Лаймская болезнь

Гранулематозные болезни

а) саркоидоз

б) идиопатический гранулематозный гепатит

в) болезнь Крона

Злокачественные процессы

а) лейкемия

б) лимфома

Системные заболевания соединительной ткани

а) системная красная волчанка

б) смешанное заболевание соединительной ткани

в) васкулиты (узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит

Такаясу, васкулит гиперчувствительности)

Лечение

Как и при многих ревматических заболеваниях, часто трудно определить оптимальную терапевтическую схему для пациентов с синдромом Стилла у взрослых. Одна из причин заключается в широком диапазоне активности и тяжести болезни, другая – в различной чувствительности больных к медикаментозным режимам.

При остром процессе для 20-25% пациентов достаточно приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в терапевтических дозах в течение 1-3 месяцев (1, 2, 24).

Кортикостероиды используются достаточно часто, но иногда бывают лишь частично эффективны или совершенно неэффективны. Системные кортикостероиды необходимы для контроля над активностью болезни и показаны в случаях перикардальной тампонады, миокардита, внутрисосудистой коагулопатии или других угрожающих жизни проявлениях болезни. Назначают преднизолон 0,5-1,0 мг/кг/день с последующим постепенным снижением дозы (2, 24, 29). Альтернативой преднизолону может быть назначение других глюкокортикостероидных гормонов, например, дексаметазона (15).

Пациентам с хроническим течением болезни (активность персистирует в течение 12 месяцев после установления диагноза) для ограничения приема глюкокортикостероидов назначают метотрексат (13, 18). Могут быть использованы и другие «базисные препараты»: золото внутримышечно, Д-пеницилламин, гидроксихлороквин, циклоспорин, внутривенный иммуноглобулин (2, 20, 32, 36). Циклофосфамид по причине высокой токсичности является резервом для тяжелых случаев (9, 24). Для лечения синдрома Стилла у взрослых, рефрактерного к традиционной терапии могут быть использованы блокаторы туморнекротического фактора, в частности инфликсимаб (Infliximab) (7, 8, 17) и этанерцепт (Enbrel) (3).

Течение болезни и прогноз

Варианты течения синдрома Стилла у взрослых могут быть представлены как следующие (10, 16, 27):

1. Циклический системный вариант.

Этот вариант наблюдается у пациентов, у которых системные проявления болезни являются преобладающими. Поражение суставов умеренно выражено и протекает параллельно системным симптомам. Этот вариант в свою очередь может быть разделен на:

- моноциклический системный вариант. Характеризуется единственным приступом системной болезни различной продолжительности с последующей клинической и лабораторной ремиссией

- полициклический системный вариант. Наблюдается два и более эпизода системной болезни разделенных клинической ремиссией, продолжительностью как минимум два месяца

2. Хронический суставной вариант.

Этот вариант наблюдается у пациентов, у которых поражение суставов является хроническим и доминирует в клинической картине болезни. Больные этой категории могут иметь или не иметь сопутствующий полициклический системный процесс.

Прогностические признаки

Согласно нескольким исследованиям, касающимся прогноза (16, 30), плохие исходы наблюдаются у больных с:

1. полиартикулярным поражением в дебюте болезни
2. артритом проксимальных суставов (тазобедренных и плечевых)
3. перенесенным в детстве эпизодом болезни
4. потребностью в приеме системных стероидов в течение более двух лет

В противоположность этому, длительное наблюдение за пациентами с моноциклической или полициклической системной болезнью без проявлений артрита или олигоартикулярным поражением, подтвердило значительно лучший функциональный статус этой группы больных.

Часть пациентов (8-9%) погибает в результате септицемии, амилоидоза, легочного туберкулеза, перитонита при проведении глюкокортикостероидной терапии; внутрисосудистой коагуляции (5, 38) и острой печеночной недостаточности или внезапной необъяснимой смерти при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (24).

Заключение

Синдром Стилла у взрослых является сравнительно редкой, но серьезной и потенциально инвалидизирующей болезнью.

Заболевание требует проведение дифференциальной диагностики во всех случаях стойкого лихорадочного синдрома. Важно помнить, что полная констелляция клинических симптомов в дебюте болезни может отсутствовать и часто требуются месяцы динамического наблюдения за пациентами для установления типичных проявлений классического синдрома Стилла у взрослых.

Литература

1. Вест С. Дж. Секреты ревматологии, Пер. с англ. – М. – СПб: «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», - 1999. – с. 234-238.
2. Ревматические болезни /Руководство для врачей/ Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С.280-281.
3. Asherson R, Pascoe Z. Adult onset Still's disease: response to Enbrel Ann Rheum Dis 2002; 61: 859-862.
4. Bank I., Marboe C, Redberg R, et al. Myocarditis in adult Still's disease. Arthritis Rheum 1985; 28: 452-454.
5. Bray V, Singleton J. Disseminated intravascular coagulation in Still's disease. Semin Arthritis Rheum 1994; 24: 222-229.
6. Bywaters EGL. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971; 30: 121-133.
7. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Bambara L. A case of adult onset Still's disease treated with infliximab. Clin Exp Rheumatol 2002; 20: 113.
8. 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: 329-332.
9. Chaquat D, Belange G, Compel H. Efficiency of cyclofosamide bonus in Still's disease in adult. A case. Rev Rhum Mal Osteoartic 1992; 59: 285-287.
10. Cush j.j., Medsger TA, Christy WC et.al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. Arthritis Rheum 1987; 30: 186-194.
11. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, et al. Diagnostis value of ferritin and glycosylated ferritin in adult oncet Still's disease. J Rheumatol 2001; 28: 322-328.
12. Fautrel B, Zing E, Golmard J, et al. Proposal for a New set of classification criteria for adult oncet Still's disease. Medicine 2002; 81: 194-200.
13. Fujii T, Akizuki M., Kameda H. et al. Metotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease – retrospective study of 13 japanese cases. Ann Rheum. Dis 1997; 56: 144-148.
14. Hoshino T, Ohta A, Yang D, et al. Elevated serum interleikin – 6, interferon – and tumor necrosis factor - a levels in patients with adult onset Still's disease. J Rheumatol 1998; 25: 396-398.
15. Koizumi R, Tsukada Y, Jdeura H, et al. Treatment of adult Still's disease with dexamethasone, an alternative to prednisolone. Scand J Rheumatol 2000; 29: 396-398.
16. Kraetsch H., Rascu A, Kalden J, Manger B. Clinical course and prognostic parameters in adult-onset Still's syndrome. Own experience and review of the literature. Med Klin 1997;

92: 705-711.

17. Kraetsch H., Antoni C, Kalden J, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset Still's disease with infliximab: first experience. *Ann. Rheum Dis* 2001; 60 (suppl III): 55-57.
18. Kraus A, Alarcon-Segovia D: Fever in adult onset Still's disease: Response to metotrexate. *J. Rheumatol* 1991; 18: 918-920.
19. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, Adachi T, et al. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1645-1647.
20. Marchesoni A, Ceravolo G, Battifarano N, et al. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1582-1587.
21. 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: 495-497.
22. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology* 1999; 38: 477-478.
23. Medsger T A., Christy WC: Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1976;19: 232-242.
24. Mok C, Lau C, Wong R. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. *J Rheumatol* 1998; 25: 2345-2351.
25. Nguyen K, Weisman M. 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: 592-597.
26. Ohta A, Jamaguchi M, Kaneoka H. et.al: Adult Still's disease: Review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1139 – 1146.
27. Pouchot J, Sampalis j, Beadet F, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991; 70: 118-136.
28. *Primary care rheumatology/* [edited by] Edward D. Harris, Jr., Mark C. Genovese. – 1 st ed., 2000. P. 182-183; 397-399.
29. *Rheumatology: diagnosis and therapeutics/*John j. Cush... [et.al] 1999. p. 152-153.
30. Sampalis J Esdaile J, Medsger T et al: A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med* 1995; 98: 384-388.
31. Scheinberg M, Chapira E, Fernandes M, Hubscher O. Interleukin – 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 653-655.
32. Shojania K, Chalmers A, Rangno K. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1582-1587.
33. Sobieska M, Fassbender K, Aeschlimann A, et al. Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins. *Clin. Rheumatol* 1998; 173: 258-360.
34. Troum O, Mohler J , Koss M, et al. Pulmonary abnormalities in adult onset Still's disease. *Arthritis Rheum (Suppl)* 1985; 28:78.
35. Vignes S, Le Moel G, Fautrell B, et al. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann. Rheum Dis* 2000; 59: 347-350.
36. 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: 295-298.
37. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:424-430.
38. 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. *Jpn J Clin Immunol* 1995; 18: 207-214.

39. Zenagui D, De Coninck J. P. Atypical presentation of adult onset Still's disease mimicking acute bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16: 148-1450