

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

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России

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

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

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

S.A. Vorobev

Tver State Medical University

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

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

Введение

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

Несмотря на разработанные диагностические алгоритмы, около 15-32% пациентов с ЛНГ выписываются из стационара с так и неуточненным диагнозом.

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

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

Спектр заболеваний, скрывающихся за термином «классическая» ЛНГ, очень широк, входит в компетенцию терапевтов, инфекционистов, онкологов, гематологов,

ревматологов, т.е. проблема ЛНГ имеет междисциплинарный характер. Как правило, диагностический алгоритм действий при ЛНГ предполагает поиск преимущественно среди 3-х основных групп заболеваний – инфекционных (30-40% случаев), неинфекционных воспалительных (прежде всего, системные заболевания соединительной ткани (коллагенозы) (13-22%) и онкологических (7-30%).

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

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

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

Болезнь Стилла у взрослых относится к системным вариантам серонегативного ревматоидного артрита, однако имеет множество отличий от него по клинико-лабораторным данным. Этиология заболевания до конца не известна, в патогенезе значительное внимание уделяется активации макрофагального звена иммунитета с гиперпродукцией цитокинов, прежде всего ФНО α , интерлейкинов 1, 6 и 18.

К основным симптомам болезни помимо лихорадки (100%), относятся кожная сыпь (85%) (макуло-папулезная, летучая), стойкие артралгии (90%) или артрит (65%), боли или першение в горле (75%), миалгии (65%), спленомегалия (40%), гепатомегалия (25%), лимфаденопатия (15%). Наиболее важными лабораторными признаками заболевания

являются нейтрофильный лейкоцитоз, повышение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ), уровня сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза, ферритина (в десятки раз; особенно гликозилированного ферритина). При этом отмечается отсутствие в крови пациентов антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов. В разное время были разработаны высокочувствительные и высокоспецифичные диагностические критерии болезни Стилла у взрослых, существенно облегчающие диагностику (табл. 1).

Таблица 1

Диагностические критерии болезни Стилла, развившейся у взрослых

Авторы	Большие критерии	Малые критерии	Вероятность диагноза
J.J. Cush и соавт. (1987)	Ежедневная лихорадка 39°C и выше Сыпь Стилла Лейкоцитоз и ускорение СОЭ Отрицательные RF и ANA Запястный анкилоз (каждый критерий – 2 балла)	Начало в возрасте до 35 лет Артриты Продром с воспаленным горлом Повышение активности печеночных ферментов Серозиты Шейный или тарзальный анкилоз (каждый критерий – 1 балл)	Определенный диагноз: более 10 баллов при 6 месяцах наблюдения Вероятный диагноз: более 10 баллов при 6 неделях наблюдения
M. Yamaguchi и соавт. (1992)	Лихорадка 39°C и выше длительностью не менее 1 недели Артралгия длительностью 2 недели и более Типичная сыпь Лейкоцитоз (> 10×10 ⁹ /л), > 80% гранулоцитов	Боли в горле. Лимфаденопатия и/или спленомегалия Печеночная дисфункция Отсутствие ревматоидного и антинуклеарного факторов	Необходимо наличие 5 и более критериев, включая 2 и более больших при исключении других заболеваний
V. Fautrel и соавт. (2002)	Лихорадка (более 39°C) Артралгии Транзиторная эритема Фарингит Увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов (более 80%) Повышенное содержание ферритина в крови	Макуло-папулезная сыпь Лейкоцитоз (более 10×10 ⁹ /л)	4 больших критерия или 3 больших + 2 малых критерия

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

Клиническое наблюдение

История заболевания. Пациентка 19 лет заболела остро 01.07.2015 с появления болей в горле и повышения температуры тела до $37,7^{\circ}\text{C}$, увеличения лимфатических узлов в подчелюстной области, связав развитие симптомов с переохлаждением при купании. На 3-й день болезни при обращении к терапевту заподозрено воспаление слюнной железы, начата терапия левофлоксацином в дозе 500 мг сутки. Эффекта от антибактериального препарата не отметила: сохранялось повышение температуры тела до 39°C , уступавшее жаропонижающими (ибуклин), появился интенсивный кожный зуд, в то же время отметила некоторое уменьшение размеров лимфатических узлов в подчелюстной области.

9.07.2015 (9-й день лихорадки) повторно обратилась за медицинской помощью (платный медицинский центр). Выполнено УЗИ лимфоузлов шеи. Высказано предположение о лимфоме Ходжкина. Проведена пункция лимфатического узла в подчелюстной области справа. В заключении цитологического исследования отмечена «выраженная гиперплазия лимфоидной ткани, единичные фибробластические элементы, данных за лимфогранулематоз не получено». Несмотря на прием антибактериальных (цефтриаксон 2 г/сутки, в сочетании с гентамицином 80 мг 2 раза в сутки), противовоспалительных, противовирусных препаратов продолжалась лихорадка до 39°C .

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

В динамике (с 11.07.2015 - 10-й день болезни) появились выраженные артралгии и миалгии («ужасная боль в суставах и мышцах»), сильная слабость («не могла повернуться на живот перед в/м инъекциями»), а также кратковременная сыпь на коже (в сочетании с расчесами из-за нестерпимого кожного зуда). С диагнозом «лихорадка неясного генеза» пациентка была переведена в инфекционное отделение. Выполнены тесты, исключившие иерсиниоз, псевдотуберкулез, тифы, бруцеллез, туляремию, сальмонеллез, ГЛПС. LE-клетки не обнаружены. Малярийный плазмодий в крови не выявлен. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. В этот период обращало на себя внимание повышение острофазовых показателей – СОЭ, СРБ. В клиническом анализе крови отмечался незначительный лейкоцитоз ($10,5 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 10% палочкоядерных нейтрофилов, нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 108 г/л), а также повышение уровня АСТ (178,3 У/л) и, АЛТ (170,8 У/л) при норме до 40 У/л. Параллельно продолжалась терапия антибиотиками (цефтриаксон, гентамицин) без явного эффекта.

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

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

Объективный осмотр (21.07.2015). Состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Адекватна, спокойна. Менингеальных,

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

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

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

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

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

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

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

Таблица 2

Динамические изменения клинического анализа крови

Показатель	Дата	
	21.07	25.07
Количество лейкоцитов, 10⁹/л	14,7	12,4
Количество эритроцитов, 10¹²/л	3,9	3,66
Гемоглобин, г/л	113	105
Гематокрит, %	33,3	39,5
Средний объем эритроцитов, фл	85,4	80,6
Среднее содержание HGB в 1 эритроците, пг	28,8	28,7
Среднее концентрация HGB в 1 эритроците, г/дл	338	356
Ширина распределения эритроцитов по объему, %	12,2	11,9
Количество тромбоцитов, 10⁹/л	505	244
Средний объем тромбоцитов, фл	7,8	11,4
Тромбокрит, %	0,391	
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,3	
Миелоциты, %	3	
Метамиелоциты, %	2	2
Палочкоядерные нейтрофилы, %	14	17
Сегментоядерные нейтрофилы, %	66	59
Эозинофилы, %	1	1
Базофилы, %	0	1
Лимфоциты, %	6	12
Моноциты, %	8	7
Плазматические клетки		1
СОЭ	52	54

2. *Общий анализ мочи (21.07.2015): удельный вес 1025, рН – 6, белок – 0,1 г/л; глюкоза – нет, эпителий плоский – единичный; лейкоциты 3-5 в п/зр; эритроциты – нет, цилиндры зернистые – 0-1 в п/зр; бактерии +, ураты +++.*
3. *Анализ мочи по Нечипоренко (23.07.2015): лейкоциты 5750 (норма до 2000), эритроциты 250 (норма до 1000), цилиндры 3000 (норма 0-20).*
4. *Суточная протеинурия (25.07.2015): общий белок – 237,6 мг/сут (норма 0,0-300,0), объем мочи – 1800 мл.*
5. *Моча на посев и чувствительность к антибиотикам (25.07.2015) – выделена E. coli 10⁴КОЕ/мл (чувствительная к амоксициллину, нитрофуранам; резистентная к котримоксазолу, ампициллину, цiproфлоксацину, норфлоксацину).*
6. *Посев крови на стерильность (дважды) – отрицательный.*
7. *HBsAg, анти-HCV, антитела к ВИЧ, сифилис RPR-тест – не обнаружены (21.07.2015).*
8. *Биохимический и серологический анализы крови (табл. 3).*

Таблица 3

Биохимические и серологические показатели

Показатель	Даты взятия анализа крови			
	21.07.	23.07	25.07	Референсные интервалы
Общий белок, г/л	83,9			65-81
Альбумин, г/л	41,58			40,0-49,0
Креатинин, мкмоль/л	71			53-78
Мочевина, моль/л	3,9			2,60-6,8
Билирубин общий, мкмоль/л	10,4			1,7-14,4
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,35			1,7-6,7
АСТ, Ед/л	93,26			8,0-22,0
АЛТ, Ед/л	84,5			13,0-26,0
ГГТП, Ед/л	233,85			7,0-21,0
Амилаза панкреатическая, Ед/л	29,41			8,0-53,0
ЩФ, Ед/л	91			48,0-95,0
ЛДГ, Ед/л		387		130,0-250,0
Холестерин общий, моль/л	4,59			2,9-5,4
Креатинкиназа МВ, Ед/л	32,31			29,0-168,0
Глюкоза, моль/л	5,6			
С-реактивный белок, мг/л	43,9			0,1-8,2
Иммуноглобулин А		2,93		0,5-2,9
Иммуноглобулин G		18,14		6,6-15,3
Иммуноглобулин М		2,05		0,5-1,9
Ферритин			1797	12,3-151,5
Фибриноген	6,42			2-4
ПТИ	85			80-100
Маркеры системных заболеваний СТ				
Ревматоидный фактор, Ед/мл		1,99		0,0-30,0
Антистрептолизин-О, Ед/мл		41,26		0,0-331,0
Антядерные антитела		Отриц.		
Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК IgG,		9		<20 отриц.

Ед/мл				
Антинуклеарный фактор, титр		<1:160		<1:160
Антитела к цитрулинированному пептиду, Ед/мл		1,08		0-5
ЦИК, у.е./мл		4,3		<20
Маркеры инфекционных заболеваний				
Антитела к НАV IgG, Ед/мл	11,7			Менее 20 ЕД/мл
Антитела к НАV IgM, Ед/мл	0,11			Менее 0,9 ЕД/мл
Лептоспироз IgG, Ед/мл	Не обнаружены			
Лептоспироз IgM, Ед/мл	Не обнаружены			
Токсоплазма IgG, Ед/мл		3		0,0-10,0
Токсоплазма IgM, Ед/мл		3,9		0,0-7,2
Цитомегаловирус IgG, Ед/мл		45,7		0,0-12,0
Вирус простого герпеса IgG1/2, Ед/мл		2,1		0,0-0,9
IgG к капсидному антигену вируса Эпштейн-Барр, Ед/мл		97,8		0,0-20,0
IgM к капсидному антигену вируса Эпштейн-Барр, Ед/мл		10		0,0-20
IgG к раннему антигену вируса Эпштейн-Барр, Ед/мл		5		0,0-10
IgG к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр, Ед/мл		297		0,0-5,0
Прокальцитонин, нг/мл		0,08		<0,5

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

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

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

УЗИ брюшной полости (21.07.15): сонографическая картина увеличения размеров печени (за счет обеих долей), минимально выраженные диффузные изменения печени, селезенки (более характерно для фиброзных поствоспалительных изменений);

размеры 123x69 мм), обеих почек (более характерно для фиброзных поствоспалительных изменений), расщепление ЧЛС правой почки.

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

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

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

Рентгенография органов грудной клетки (21.07.15): на рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях легочные поля прозрачные, без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок не изменен. Корни структурные, не расширены. Отмечается локальное утолщение костальной плевры в верхних отделах справа; косая междолевая плевра справа подчеркнута. Диафрагма расположена обычно с ровными четкими контурами. Синусы свободные. Тень сердца не расширена в поперечнике. Аорта без особенностей. Заключение: очаговых и инфильтративных изменений, лимфоаденопатии средостения не выявлено.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости (28.07.2015): очаговых и инфильтративных изменений в легких, признаков медиастинальной лимфоаденопатии не выявлено. Подмышечная лимфоаденопатия (справа до 1,6 см, слева до 1,9 см). Гепатомегалия (краниокаудальный размер правой доли – до 20,5 см). Умеренная спленомегалия (размеры 122x56), кальцинаты в селезенке. Пиелэктазия слева. Других патологических изменений органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

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

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

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

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

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

Обсуждение

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

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

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

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

В качестве причины лихорадки обсуждалась ВЭБ-инфекция (*инфекционный мононуклеоз*), при которой часто отмечают боли в горле, лимфоаденопатия, спленомегалия, иногда регистрируются лейкомоидные реакции гранулоцитарного типа. Исключить инфекционный мононуклеоз позволили отсутствие атипичных мононуклеаров в крови, отсутствие IgM к капсидному антигену ВЭБ, а комбинация значений IgG к

капсидному, раннему и ядерному антигенам ВЭБ указывала на перенесенную инфекцию (табл. 3).

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

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, имеет 3 варианта клинического течения: самоограничивающийся моноциклический (лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты; длительная ремиссия с благоприятным прогнозом); прерывистый циклический (возвратная лихорадка с суставным синдромом, предполагающая полную ремиссию между эпизодами); хронический суставной (со временем деструкция суставов, прогноз неблагоприятный). Суждение о варианте течения описанного заболевания станет возможным после более длительного наблюдения за пациенткой (не менее 1 года).

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

Литература/References

1. Мухин Н.А. Лихорадка неясного генеза // Фарматека. – 2011. – № 19. – С.9-14.
2. Petersdorf R.G., Beeson P.B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases // *Medicine*. – 1961. – V. 40. – P. 1-30.
3. Mulders-Manders C., Simon A., Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin // *Clinical Medicine (London, England)*. – 2015. – V. 15, № 3 – P. 280-284.
4. Yamanouchi M., Uehara Y., Yokokawa H. et al. Analysis of 256 Cases of Classic Fever of Unknown Origin // *Internal Medicine*. – 2014. – V.53, № 21. – P. 2471-2475.

5. Нигматьянова А.А., Абдракипов Р.З., Сухорукова Е.И. и др. Длинный путь к диагнозу: болезнь Стилла взрослых // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 4. – С.79-81.
6. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Синдром Стилла у взрослых: диагностика и лечение // Современная ревматология. – 2009. – №3. – С. 30-32.
7. Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 56-65.
8. Cush J.J., Medsger T.A., Christy Freeman J. et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome // Arthritis and Rheumatism. – 1987. –V. 30, № 2. – P. 186-194.
9. Fautrel B. Adult-onset Still disease // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2008. – V. 22, № 5 – P. 773-792.
10. Fautrel B., Zing E., Golmard J.L. et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease // Medicine. – 2002. –V. 81, № 3. – P. 194-200.
11. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // The Journal of Rheumatology. – 1992. – № 3 (19). – P. 424-430.