

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

М.З. Каневская, Т.Б. Кондратьева

Кафедра госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119981 Москва, ул. Б. Пироговская, 2/6

Контакты: Марина Зиновьевна Каневская kanevskaya.m@mail.ru

Цель исследования — анализ и представление клинических случаев течения болезни Стилла взрослых (БСВ) и особенностей терапии у пациентки с моноциклическим течением заболевания, имевшей к началу наблюдения высокий системный счет (12), и у пациента с рецидивирующим течением заболевания и благоприятными исходами за 25 и 10 лет проспективного наблюдения.

Материалы и методы. Пациентка Л., 35 лет, поступила в терапевтическое отделение клиники с лихорадкой 38–39 °С, ознобом и потливостью, стойкой не зудящей сыпью, лимфаденопатией, признаками миокардита, снижением массы тела на 20 кг, выпотным плевритом, выраженной одышкой (до 40–48 в минуту), ортопноэ, тахикардией до 130 уд/мин, миалгиями, гепатоспленомегалией, болями в животе. В анамнезе: за 2 мес болезни обследовалась и лечилась в различных стационарах без верификации диагноза с предполагаемым сепсисом и прогрессированием симптомов болезни. Совокупность проявлений заболевания позволили сформулировать диагноз БСВ при переводе в нашу клинику. Проводилась терапия индометацином по 150–200 мг/сут в течение 1 года и 6 мес в сочетании с D-пеницилламином по 450 мг/сут с развитием ремиссии и моноциклическим течением за период наблюдения (до конца 2016 г.). У другого пациента Б., 57 лет, в дебюте заболевания отмечен субфебрилитет, боли в области яичка, тромбоцитоз и нарастание выраженности этих симптомов в течение 2 нед в виде стойкой фебрильной лихорадки, лимфаденопатии, изменения лабораторных показателей, признаков нефропатии и энцефалита. Проведены обследования по программе онкопоиска.

Результаты. Установлен диагноз БСВ, терапию проводили диклофенаком и метотрексатом в течение 4 лет с рецидивами при снижении дозы препаратов; но в последующем терапию удалось отменить, и рецидивов заболевания в течение 4 лет наблюдения не было.

Заключение. В данных клинических случаях представлены особенности течения, диагностики, ведения больных с БСВ и возможности назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и синтетических базисных противовоспалительных препаратов в достижении стойкой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: длительная лихорадка, дифференциальный диагноз, орфанные болезни, болезнь Стилла у взрослых, терапия болезни Стилла у взрослых, проспективное наблюдение в течение 25 лет на фоне ремиссии, проспективное наблюдение в течение 10 лет при рецидивирующем течении, моноциклический вариант течения болезни Стилла, рецидивирующий вариант течения болезни Стилла

Для цитирования: Каневская М.З., Кондратьева Т.Б. Болезнь Стилла у взрослых (клинические наблюдения). Клиницист 2018;12(1):57–62.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-1-57-62

STILL'S DISEASE IN ADULTS (CLINICAL CASES)

M.Z. Kanevskaya, T.B. Kondratyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
2/6 B. Pirogovskaya St., Moscow 119881, Russia

Objective: to analyse and describe clinical cases of Still's disease in adults and peculiarities of therapy in patient with a monocyclic course of the disease who had at the beginning of the observation a high systemic account (12) and in patient with a recurrent course of the disease with a positive result for 25 and 10 years of a dynamic observation.

Materials and methods. Patient L., a female, 35 years old, was taken to the therapeutic department of the clinic with fever of 38–39 °C, chills and sweating, resistant not itching rash, lymphadenopathy, signs of myocarditis, loss of 20 kg of weight, exudative pleurisy, pronounced orthopnea with respiration rate of 40–48, tachycardia up to 130 beats per minute, myalgia, hepatosplenomegaly and abdominal pains. In past medical history for 2 months of the disease the patient was examined, and the signs of disease progression were present. The clinical constellation in patient L. allowed us to formulate a diagnosis of Still's disease. Some investigations were conducted repeatedly to track the changes. The following therapy by Indomethacin in a daily dose of 150–200 mg/day for 1 year and for 6 months in combination with D-penicillamine in a dose of 450 mg/day induced remission. Till the end of 2016 the disease recurrence was not revealed. In another patient B., a male of 57 years old, the disease manifested with sub-febrile temperature, pain in a testicular area, thrombocytosis, and

the symptoms increased in 2 weeks and included resistant febrile temperature, lymphadenopathy, changes of laboratory tests, signs of nephropathy and encephalitis. The patient was examined to exclude oncology.

Results. *Still's disease was diagnosed and the following therapy was administrated: diclofenac and methotrexate for 4 years with episodes of disease recurrence in case of decreasing the doses of the medications, but in future the therapy managed to cancel, and there was no recurrence observed.*

Conclusion. *These clinical cases have demonstrated peculiarities of course, diagnostic and management of patients with Still's disease, the possibility of prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs and synthetic basic anti-inflammatory drugs for achievement of persistent disease remission.*

Key words: *prolonged fever, differential diagnosis, orphan diseases, Still's disease in adults, therapy of Still's disease in adults, prospective observation for 25 years associated with remission, prospective observation for 10 years with a recurrent course, monocyclic variant of clinical course of Still's disease, recurrent variant of clinical course of Still's disease*

For citation: Kanevskaya M.Z., Kondratyeva T.B. Still's disease in adults (clinical cases). *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(1):57–62.

Введение

Лихорадка неясного происхождения встречается при множестве патологических состояний, затрагивающих любую систему организма и относящихся к любой группе болезней. Из-за этого большая часть дискуссий, посвященных лихорадке неясного происхождения, носит субъективный характер и определяется опытом и интересами участвующих в ней специалистов. Помимо инфекционных причин ее возникновения известны заболевания, для которых лихорадка — манифестный и яркий симптом. Многие из них относятся к группе редких (орфанных) болезней. Евросоюз принял следующее определение орфанных болезней: «Орфанное заболевание — это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных условий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных» [1]. Не существует какого-то единого уровня распространенности заболевания в популяции, при котором его начинают считать редким. Организация EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases — Европейская организация по редким заболеваниям) выделяет до 7 тыс. орфанных заболеваний. Совокупно такими болезнями страдают от 6 до 8 % жителей Земли, 65 % случаев приводят к инвалидности, а список этих заболеваний постоянно увеличивается [1]. Болезнь Стилла взрослых (БСВ) относится к группе орфанных заболеваний.

Болезнь была описана E.G. Wywaters в 1971 г. [2]. Автор описал 14 взрослых с симптомами артрита и системными проявлениями, идентичными системной форме ювенильного ревматоидного артрита. В 1987 г. была описана наибольшая группа из 228 больных [3]. И хотя впервые признаки БСВ описаны в 1896 г. как проявления ревматоидного артрита [4], интерес к этому заболеванию не ослабевает. Множество публикаций появилось в 2010–2017 гг. БСВ — редкое заболевание, его распространенность — от 1,5 случая на 100 тыс. до 1,5 случая на 1 млн взрослых [5, 6]. Женщины болеют так же часто, как мужчины, или несколь-

ко чаще (60:40) [7]. БСВ развивается в любом возрасте, чаще у молодых, но в том числе и у пожилых людей [8, 9]. Четверо из 38 больных нашей группы заболели в возрасте 48, 53 и 57 и 59 лет. Причины болезни неизвестны. Интерес к заболеванию определяется разнообразием, яркостью клинической картины, тяжестью проявлений и неоднозначным прогнозом, а также, по-видимому, отсутствием единого взгляда на терапию БСВ. Для оценки тяжести проявлений БСВ J. Pouchot предложил индекс (системный счет) от 0 до 12, где за 1 балл принимается одна из манифестаций заболевания: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перикардит, гепатомегалия или повышение печеночных функциональных тестов, спленомегалия, лимфаденопатия, лейкоцитоз $\geq 15\ 000/\text{мм}^3$, боль в горле, миалгия и боль в животе [10].

Цель исследования — анализ и представление клинических случаев БСВ, ее течения и особенностей терапии у пациентки с моноциклическим течением заболевания, имевшей к началу наблюдения высокий системный счет (12), и пациента с рецидивирующим течением заболевания и благоприятными исходами за 25 и 10 лет проспективного наблюдения.

Клинические наблюдения

Больная Л., заболела в 35-летнем возрасте, в декабре 1990 г., когда внезапно поднялась температура тела до 39 °С. Подъем температуры сопровождался выраженным ознобом. Последующие 12 дней температура тела снижалась на короткое время с выраженной потливостью после приема аспирина и вновь повышалась с ознобом. Пациентка лечилась в поликлинике с диагнозом «грипп», принимала аспирин и сульфадиметоксин. На 6-й день заболевания возникли очень сильные боли в горле, сохранявшиеся 5 дней, и распространенные миалгии. На следующий день на кистях, предплечьях, бедрах, боковых поверхностях живота отметила не зудящую, непостоянную в течение дня эритематозно-папулезную сыпь размером до 2,5 мм, эритему в области локтевых суставов и боли в грудной клетке при дыхании. На 13-й день от начала болезни была госпитализирована в инфекционное отделение

областной больницы с температурой тела 40,3 °С. Выявлены увеличенные шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы, сохранялись миалгии и кожная сыпь. На 19-й день болезни с диагнозом «лихорадка неясного происхождения» больная была переведена в инфекционную клиническую больницу № 1. Помимо лихорадки 38–39 °С с ознобом и потливостью имелись стойкая не зудящая сыпь, лимфаденопатия, признаки миокардита, масса тела снизилась на 10 кг, в анализе крови выявлялся лейкоцитоз – до 16,4–25,0 тыс/мкл с нейтрофилезом (37–48 % палочкоядерных нейтрофилов), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 52–65 мм/ч. В дальнейшем на фоне болей в левой половине грудной клетки, выпотного плеврита присоединилась выраженная одышка (до 40–48 в минуту), ортопноэ, тахикардия до 130 уд/мин, усилились миалгии, появились гепатоспленомегалия, боли в животе. Через 3 нед от начала заболевания состояние больной резко ухудшилось и усилились боли в животе. После проведения ультразвукового исследования брюшной полости и почек было высказано предположение о наличии паранефрита и карбункула почки, что определило перевод в урологическое отделение ГKB № 67. За период проведения дифференциального диагноза больная получала различные антибактериальные препараты (гентамицин, карбенициллин, кефзол, сочетание антибиотиков). Диагноз почечного нагноения не был подтвержден, и дальнейшее обследование больной проводили в терапевтическом отделении, где антибактериальная терапия была продолжена. За 1,5 мес от начала заболевания пациентка похудела на 20 кг, сохранялись описанные выше органические нарушения, беспокоили выраженные миалгии, артрит локтевых, лучезапястных суставов, сохранялся нейтрофильный лейкоцитоз, развилась нормохромная анемия (гемоглобин – 70 г/л, эритроциты – $2,3 \times 10^{12}/л$). При лапароскопии был выявлен скудный серозный экссудат, выраженное вздутие правой половины толстой кишки, увеличение печени и селезенки. Рентгенологически определяли жидкость в плевральной полости слева в синусах и пристеночно от VIII ребра до средней подмышечной линии. При обследовании структуры и функции почек изменений, объясняющих клиническую картину, выявлено не было. При эхокардиографии дилатации камер сердца и клапанной патологии также не обнаружено. Обсуждались сепсис, лимфогранулематоз, иерсиниоз, орнитоз, септический эндокардит, Q-лихорадка, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый полиартериит, недифференцированный коллагеноз). Далее больная была переведена в клинику госпитальной терапии ММА им. И. М. Сеченова на базе ГKB № 20. Учитывая характер течения и клинико-лабораторные проявления заболевания, был сформулирован диагноз БСВ, высокая активность, системная форма (системный счет 12 баллов), функциональный класс III. С момента установления диагноза больная получала 150 мг индометацина. Температура тела снизилась за 3 дня, однако выраженные

симптомы органических поражений купировались медленно. На 39-й день болезни на фоне приема индометацина температура по вечерам не превышала 37,2 °С, отмечались бледность кожи, пониженное питание, мелкоочечная не зудящая сыпь по боковым поверхностям живота и на предплечьях, увеличенные шейные, подмышечные, крупные паховые лимфатические узлы, сохранялись миалгии предплечий, артрит коленных суставов, увеличение печени. Одышка усиливалась в положении лежа, частота дыхательных движений в покое 22–26 раз/мин. Определялось притупление в нижних отделах легких, больше слева, где дыхание было резко ослаблено; на фоне эмбриокардии, приглушенных сердечных тонов и короткого систолического шума частота сердечных сокращений составляла 84–90 уд/мин. В периферической крови уменьшилась выраженность лейкоцитоза ($10,0 \times 10^9/л$), анемии (гемоглобин – 96 г/л, эритроциты – $2,7 \times 10^{12}/л$), антинуклеарный и ревматоидный факторы не выявляли. Доза индометацина была увеличена до 200 мг/сут, что определялось резистентностью симптомов заболевания и хорошей переносимостью терапии. Индометацин далее по 150 мг больная получала в течение 1 года и 6 мес в сочетании с Д-пеницилламином по 450 мг/сут. Препарат был выбран эмпирически как базисный противовоспалительный препарат (БПВП). Наступила полная ремиссия заболевания, и за период наблюдения (до конца 2016 г.) рецидивов болезни не отмечено.

Пациент Б., 57 лет, госпитализирован в октябре 2007 г. в урологическое отделение ГKB № 20 из-за выраженной боли в области яичка справа и субфебрилитета в течение 3 дней. После исключения урологической патологии больной был переведен в терапевтическое отделение с предполагаемой пневмонией. Имели место субфебрилитет с потливостью, боль в области яичка, повышение уровня лейкоцитов крови до $9,8 \times 10^9/л$ (палочкоядерные нейтрофилы – 6%), тромбоцитоз до $520,0 \times 10^9/л$, увеличение СОЭ до 30 мм/ч. При рентгенографии грудной клетки описывали очаговое усиление легочного рисунка, возможно, связанное с интерстициальной пневмонией. В течение недели пациент получал цефтриаксон по 2,0 г внутривенно и диклофенак по 50 мг/сут из-за интенсивного болевого синдрома в яичке. Уже через 3 дня приема диклофенака пациент почувствовал себя здоровым, настаивал на выписке. Уровень лейкоцитов крови нормализовался, боль в яичке исчезла, сохранялся тромбоцитоз, который не нашел объяснения, диклофенак был отменен. Боль в яичке определялась асептическим воспалением оболочки. В последующем узелковый артериит был исключен. Однако через неделю после выписки пациент был госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в связи с лихорадкой до 38,6–39,3 °С, сопровождавшейся ознобом. В стационаре выявлено: увеличение печени, которая выступала на 3 см ниже края реберной дуги, увеличение селезенки, нормохромная анемия (гемоглобин – 92 г/л, эритроциты – $2,9 \times 10^9/л$), лейкоцитоз, в отделении достигший

23,4 × 10⁹/л (палочкоядерные – 11 %, сегментоядерные – 72 %, эозинофилы – 2 %, моноциты – 4 %, лимфоциты – 11 %), тромбоцитоз до 580,0 × 10⁹/л, увеличение СОЭ (45 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечали повышение α₂-глобулинов до 12,8 % и γ-глобулинов до 25,8 %, признаки цитолиза: аланинаминотрансфераза – 68 МЕ/л и аспарагинаминотрансфераза – 58 МЕ/л, С-реактивный белок (СРБ) – 86 мг/л, креатинин – 132 мкмоль/л, мочевина – 9,8 ммоль/л. В анализе мочи был обнаружен белок до 0,4 г/сут, эритроцитурия (до 5 в поле зрения). В течение нескольких дней у пациента развился артрит лучезапястного сустава, появилась боль в плечевых и левом коленном суставах, в мышцах плечевого пояса, увеличение шейных (до 4 см в диаметре), кубитальных лимфатических узлов. Локализация увеличенных шейных лимфатических узлов определяла необходимость исключения опухоли щитовидной железы. Сохранялась тахикардия до 96 в минуту при нормальном уровне артериального давления. В динамике количество тромбоцитов увеличилось до 1000 × 10⁹/л, пациент похудел на 6 кг. Ревматоидный и антинуклеарный факторы не выявляли, уровень ферритина составлял 1900 нг/мл. Результаты обследования, исключившие гнойно-воспалительные, онкологические, гематологические (тромбоцитарный лейкоз), ревматологические (узелковый полиартериит) заболевания, позволили сформулировать диагноз БСВ у взрослых (системный счет 6, лихорадка, суставной синдром, снижение массы тела, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, нефропатия, энцефалопатия, активность 3). В этот период пациент отметил отсутствие сна и появление в ночные часы ощущения, что «его голова отделяется от тела, и он ее (голову) видит». В дневные часы эти ощущения не беспокоили. Консультирован неврологом, психиатром, но дополнительные препараты больному не назначали. Проводили терапию диклофенаком по 100–150 мг/сут, доза которого определялась повышением уровня креатинина, скорость клубочковой фильтрации – 52 мл/мин/м². Видения исчезли через неделю, уровень креатинина нормализовался через 2 нед, картина крови и другие проявления заболевания уменьшились постепенно в течение 1 мес. Помимо диклофенака пациент в течение 4 лет получал метотрексат по 15 мг в неделю с периодами снижения дозы до 10 и 7,5 мг в неделю. Основанием для дезэскалации дозы было желание пациента, чувствовавшего себя здоровым; однако продолжение терапии представлялось необходимым из-за повторных эпизодов артрита, субфебрилитета и повышения в этот период уровня креатинина (138–152 мкмоль/л), изменений в анализах мочи в виде небольшой протеинурии и эритроцитурии, увеличения количества тромбоцитов (460–500 × 10⁹/л), СОЭ и СРБ. Уровень азотистых шлаков вне обострения был нормальным. Терапия метотрексатом и диклофенаком отменена в 2014 г. при отсутствии клинико-лабораторных симптомов заболевания. Таким образом, пациент, имевший

к началу терапии системный счет 6, демонстрировал не только тяжелый вариант БСВ, но и редко описываемые поражения: нефропатию и энцефалит. Кроме того, до развертывания клинической картины БСВ имел место тромбоцитоз, достигший очень высокого уровня и рецидивировавший в периоды активации заболевания. Тяжелых обострений удалось избежать, поскольку коррекцию терапии проводили при первых признаках активации в связи с тщательным мониторингом (через 3 мес) и ответственным отношением больного, обращавшегося к своему врачу при малейших симптомах ухудшения. Тем не менее доза метотрексата определялась именно отношением больного к терапии.

Обсуждение

Диагностика БСВ вызывает существенные трудности ввиду разнообразия симптоматики. Анализ клинической картины заболевания проводят либо ретроспективно, либо проспективно, наблюдая больных [10]. Используют диагностические критерии М. Yamaguchi и соавт. [11] и А. J. Reginato и соавт. [12]. Критерии М. Yamaguchi и соавт. имеют высокую чувствительность, но требуют исключения широкого спектра заболеваний. Критерии В. Fautrel и соавт. [13] более специфичны, но включают малодоступный в клинической практике метод исследования гликозилированного ферритина (>20 % нормальной концентрации). И хотя критерии М. Yamaguchi и соавт. чаще рекомендуют для диагностики заболевания, нам представляется большее удобство критериев А. J. Reginato и соавт., описывающих клинические проявления БСВ. Тем не менее следует ориентироваться и на лабораторные признаки: значимое увеличение сывороточного ферритина (>1000 нг/мл) в сочетании с лабораторной активностью, нейтрофильным лейкоцитозом, увеличением уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, снижением сывороточного альбумина, умеренной нормохромной анемией, тромбоцитозом.

Работы различных исследователей выделяют следующие варианты течения БСВ: 1) эпизодические системные атаки с артритом или без него; 2) эпизодический олигоартикулярный артрит; 3) деформирующий хронический артрит, требующий хирургического вмешательства и длительной противовоспалительной терапии [14–16], и 3 клинических варианта течения БСВ, каждый из которых наблюдается примерно у 1/3 больных [17, 18]: моноциклический [9], полициклический [15] и хронический суставной [9]. Представленные пациенты соответствуют моноциклическому и полициклическому вариантам течения с развитием длительной ремиссии, определяемой проведенной терапией.

Несмотря на будто бы весьма благоприятное течение в большинстве случаев, БСВ по-прежнему относят к группе трудных для диагностики «длительных лихорадок неясного происхождения», трудно курабельных заболеваний с неясным прогнозом. Это, в сущности,

и определяет большое число публикаций, появляющихся в различных странах до настоящего времени и определяющих учет таких пациентов в национальных регистрах [7, 14, 19–22]. Для БСВ описаны осложнения, угрожающие жизни: реактивный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [23], синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что может осложнить течение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру [24].

Лечение БСВ проводили салицилатами [25] и в последующем различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [2, 26], но более половины больных нуждались в присоединении глюкокортикоидов (ГК) для контроля лихорадки [2, 26], а E.G. Wywaters рекомендовал их назначение в дозе 1 мг/кг массы тела [2].

В терапии БСВ помимо НПВП, ГК применяли и применяют БПВП (метотрексат, циклоспорин, Д-пеницилламин, сульфасалазин, соли золота, азатиоприн, лефлуномид) [9, 27–29], циклофосфамид [30]. Препаратами первого ряда в лечении БСВ рассматривают ГК [31]. Согласно современным представлениям БПВП назначают сразу же при постановке диагноза и одновременно с НПВП в терапевтических или несколько превышающих терапевтические дозы для купирования лихорадки, суставного синдрома и системных проявлений заболевания [25, 26]. У пациентов, не отвечающих на терапию БПВП и ГК, используют генно-инженерные биологические препараты. Обоснованность их применения определяется возможностью подавления провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 и -18 [20, 32] – и показанной корреляцией между концентрацией интерлей-

кина-6 и -18 с клинической активностью и уровнем СРБ [33], интерлейкина-1 – с проявлениями болезни, нейтрофилезом, индукцией лихорадки, регуляцией уровня ферритина [34], интерлейкина-18 – с гепатотоксическими проявлениями БСВ [35].

Заключение

БСВ была описана более 45 лет назад, однако во многих случаях и сегодня возникают диагностические трудности при наблюдении больных с лихорадкой неясного генеза. Наш собственный опыт позволяет обсуждать более существенную роль НПВП в лечении болезни при использовании их в терапевтических или (при хорошей переносимости) в превышающих таковые дозы в сочетании с БПВП у пациентов, ранее не получавших ГК. У большинства таких больных, имевших к моменту постановки диагноза высокий индекс, предложенный J. Rouchot и соавт., удалось достигнуть стойкой ремиссии.

При трудностях в постановке диагноза в случае длительной лихорадки следует вспоминать о существовании редких, орфанных заболеваний, имеющих яркие проявления и нередко неблагоприятный прогноз. Современная терапия, в том числе генно-инженерные биологические препараты, помогает полностью устранить проявления заболевания, ведущие к инвалидизации пациентов, избежать тяжелых осложнений. С другой стороны, раннее использование БПВП и НПВП может позволить достичь желаемых результатов у этих пациентов без применения дорогостоящего лечения. Ю.В. Насонов и Е.Л. Насонов отмечают, что распространенность БСВ в России не изучена, не разработаны методы прогноза эффективности лечения, что является задачей будущих исследований [36].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лебедев А.А. Редкие заболевания: проблемы и перспективы их решения. Земский врач 2011;6(10):5–9. [Lebedev A.A. Rare diseases: problems and perspectives of solution. Zemskiy vrach = County Doctor 2011;6(10):5–9. (In Russ.)].
2. Wywaters E.G. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971;30(2):121–33.
3. Ohta A., Yamaguchi M., Kaneoka H. et al. Adult Still's disease: review of 228 cases from literature. J Rheumatol 1987;14(6):1139–46.
4. Bannatyne G.A., Wohlmann A.S. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology. Lancet 1896;(1):1120–5.
5. Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J.H. et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. Ann Rheum Dis 1995;54(7):587–90.
6. Wakai K., Ohta A., Tamakoshi A. et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease; finding by a nationwide epidemiological survey in Japan. J Epidemiol 1997;7(4):221–5.
7. Ohta A., Yamaguchi M., Tsunematsu T. et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. J Rheumatol 1990;17(8):1058–63.
8. Wouters J.M., Reekers P., van de Putte L.B. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. Arthr Rheumat 1986;29(3):415–8.
9. Wouters J.M., van de Putte L.B. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. Quart J Med 1986;61(235):1055–65.
10. Pouchot J., Sampalis J.S., Beaudet F. et al. Adult Still's Disease: Manifestations, Disease Course, and Outcome in 62 patients. Medicine (Baltimore) 1991;70(2):118–36.
11. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992;19(3):424–30.
12. Reginato A.J., Schumacher H.R., Baker D.G. et al. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. Semin Arthritis Rheum 1987;17(1):39–57.
13. Fautrel B., Zing E., Goldmart J.L. et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine (Baltimore) 2002;81(3):194–200.
14. 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(1):41–8. PMID: 20346237.
15. Lee S.W., Park Y.B., Song J.S., Lee S.K. 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(1):156–62.
 16. Ruscitti P., Cipriani P., Masedu F. et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Medicine* 2016;14(1):194. DOI: 10.1186/s12916-016-0738-8.
 17. Cush J.J. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000;49(6):1–4.
 18. Немчинов Е.Н., Каневская М.З., Янкин В.В. Болезнь Стилла взрослых: критерии диагноза, варианты течения, клинические наблюдения. В кн.: Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2002. [Nemcinov E.N., Kanevskaya M.Z., Yankin V.V. Adult-onset Still's disease: diagnostic criteria, variants of progression, clinical observations. In: Current problems of internal medicine and teaching. Moscow: ММА имени И.М. Сеченова, 2002: 214–221. (In Russ.)].
 19. Kong X.D., Zhang W., Zhao Y., Zhang F. Clinical features in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol* 2010;29(9):105–9. DOI: 10.1007/s10067-010-1516-1.
 20. Guilpain P., Le Quelles A. About the complexity of adult onset Still's disease and advances still required for its management. *BMC Med* 2017;15(1):5. DOI: 10.1186/s12916-016-0769-1.
 21. Masson C., Le Loët X., Liote F. et al. Adult Still's disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62(11):748–57.
 22. Evensen K.J., Nossent H.C. Epidemiology and outcome of adult Still's disease in northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2006;35(1):48–51.
 23. Tristano A.G. Macrophage activation syndrome: a frequent in patients with adult Still's disease. *Med Sci Monit* 2008;14(3):RA27–36.
 24. Masyama 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(2):379–85.
 25. Calabro J.J., Cruess R.L., Levinson J.E. et al. Juvenile rheumatoid arthritis. *Patient Care* 1977;(11):70–116.
 26. Bujak J.S., Aptekar R.G., Decker J.L., Wolff S.M. Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52(5):431–44.
 27. Shojania K., Chalmers A., Rangno K. Cyclosporin A in treatment of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1995;22(7):1391–2.
 28. Cefle A. Leflunomide and azathioprine combination in refractory adult Still's disease. *Ann Pharmacother* 2005;39(4):764–7.
 29. Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M., Henry T., Seve P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;11:33–43. DOI: 10.2147/TCRM.S64951.
 30. Elkon K.B., Hughes G.R., Bywaters E.G. et al. Adult onset Still's disease: Twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. *Arthr Rheum* 1982;25(6):647–54.
 31. Муравьев Ю.В. Болезнь Стилла у взрослых. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. [Muravjev Yu. V. Adult-onset Still's disease. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed.: acad. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 p. (In Russ.)].
 32. Hochino T., Ohta A., Yang D. et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998;25(2):396–8.
 33. Kotter I., Wäcker A., Koch S. et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case report with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthr Rheum* 2007;37(3):189–97.
 34. Ogata A., Kitano M., Yamanaka J. et al. Interleukin 18 and hepatocyte growth factor in fulminant hepatic failure of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30(10):1093–6.
 35. Kontzias A., Eftimiou P. Adult-onset Still's disease pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008;68(3):319–37.
 36. Муравьев Ю.В., Насонов Е.В. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. Научно-практическая ревматология 2011;(2):58–65. [Muravjev Y.V., Nasonov E.V. Adult-onset Still's disease. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2010;2:58–65 (In Russ.)].

ORCID авторов / ORCID of authorsМ.З. Каневская / M.Z. Kanevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-9935-2126>Т.Б. Кондратьева / T.B. Kondratyeva: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1763>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.03.2018. Принята в печать: 14.06.2018.

Article received: 19.03.2018. Accepted for publication: 14.06.2018.