

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

С. Гуляев, кандидат медицинских наук, **П. Новиков**,
Т. Розина, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: guldoc@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение болезни Стилла взрослых, протекавшей с клинико-лабораторными признаками тяжелого гепатита. Все проявления болезни, включая поражение печени, быстро регрессировали в результате активной иммуносупрессивной терапии. Приведены аспекты дифференциального диагноза.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, аутовоспалительные заболевания, цитолиз, гепатит, лихорадка неясного генеза.

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) относится к числу системных воспалительных заболеваний неясной этиологии, клинические проявления которой варьируют от изолированной лихорадки до картины полиорганного поражения. В 1897 г. британский врач Д. Стилл одним из первых описал несколько случаев заболевания у детей, а в 1971 г. его соотечественник Э. Байуотерс подтвердил возможность развития сходного симптомокомплекса у взрослых. В настоящее время болезнь Стилла у детей и взрослых рассматривается как идентичное заболевание, возникающее в 2 соответствующих возрастных категориях. Долгое время БСВ считалась системным вариантом ревматоидного артрита (РА), с которым ее объединяет склонность к развитию деструктивного полиартрита, однако отсутствие аутоиммунных нарушений, в частности специфических аутоантител, выделяло БСВ из широкого круга аутоиммунной ревматической патологии и делало ее «болезнью исключения». Результаты исследований, полученных в последние годы [1–3], коренным образом изменили представления о природе этой болезни и свидетельствуют о принадлежности БСВ к группе аутовоспалительных заболеваний, протекающих без аутоиммунных нарушений и связанных с мутациями генов, контролирующих синтез ингибиторов провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ6 и фактора некроза опухоли-α. Повышенная продукция указанных цитокинов, возникающая под действием различных неспецифических факторов, имеет склонность к длительной персистенции, что сопровождается рецидивирующими атаками асептического воспаления в различных тканях и органах. Наиболее известным представителем аутовоспалительных заболеваний, распространенным среди жителей средиземноморского региона, является периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), характеризующаяся повторными приступами лихорадки, полисерозитами и различными кожно-суставными проявлениями.

«Визитной карточкой» БСВ является высокая лихорадка с характерным циркадным ритмом развития в виде однократного (*febris quotidianus*), реже – двукратного (*febris diquotidianus*) подъема температуры тела, чаще в вечернее или ночное время, с дальнейшей спонтанной нормализацией в утренние часы, сопровождающейся профузной потли-

4. Пчелинцев М.В. Потребление морфина и фентанила как индикатор адекватности лечения интенсивной боли. Место России и Санкт-Петербурга на «анальгетической» карте мира // *Клин. фармакол. и фармакоэконом.* – 2009; 2 (5): 36–42.

5. Пчелинцев М.В. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сильных опиоидов в России и других странах мира. Место России и Санкт-Петербурга среди стран мира // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.* – 2010; 18 (1): 13–23.

6. Пчелинцев М.В., Маром Э., Понизовский А.М. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и Израиле // *Паллиативная мед. и реабилитац.* – 2011; 3: 12–6.

7. Пчелинцев М.В., Звартау Э.Э. Бупренорфин: вчера, сегодня, завтра // *Врач.* – 2011; 12: 49–52.

8. Пчелинцев М.В. Комбинированные препараты, содержащие опиаты и антагонисты опиатных рецепторов, в повышении безопасности терапии интенсивной боли // *Врач.* – 2012; 11: 38–42.

9. Пчелинцев М.В., Абузарова Г.Р. Трансдермальные терапевтические системы с фентанилом при хронической боли // *Врач.* – 2011; 6: 39–42.

10. Пчелинцев М.В., Звартау Э.Э. Применение сильных опиоидов в Санкт-Петербурге. Фармакоэпидемиологические показатели, сопоставления, тенденции, проблемы // *Рос. журн. боли.* – 2010; 1: 15–20.

11. Пчелинцев М.В., Баранова М.И., Звартау Э.Э. Опиоиды: административное регулирование и фармакоэпидемиологические показатели // *Врач.* – 2011; 4: 35–8.

12. Пчелинцев М.В., Баранова М.И., Звартау Э.Э. Влияние административного регулирования медицинского применения наркотических анальгетиков на практику их использования // *Зам. главн. врача, лечебная работа и мед. экспертиза.* – 2012; 2 (69): 74–84.

13. Пчелинцев М.В., Звартау Э.Э., Кубынин А.Н. Фармакоэпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в Санкт-Петербурге (в свете различий в подходах к использованию препаратов этой группы в России и мире) // *Неврол., нейропсихиат., психосомат.* – 2009; 3–4: 47–52.

14. Bergman U. et al. Studies in drug utilization. Methods and applications. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1979 (WHO Regional Publications, Eur. Series No 8).

15. De Conno F., Ripamonti C., Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: «Are we killing off morphine?» // *J. Palliative Med.* – 2005; 19: 179–84.

16. Hamunen K., Laitinen-Parkkonen P., Paakkari P. et al. What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002? // *Eur. J. Pain.* – 2008; 12 (6): 705–15.

17. Hamunen K., Paakkari P., Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002–2006 // *Eur. J. Pain.* – 2009; 13 (9): 954–62.

18. Hudec R., Tisonova J., Bozekova L. et al. Trends in consumption of analgesics in Slovak Republic during 1998–2002 // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2004; 60 (6): 445–8.

19. Ponizovsky A.M., Pchelintsev M.V., Maron E. et al. Differences in the consumption rates and regulatory barriers to the accessibility of strong opioid analgesics in Israel and St. Petersburg // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2012; 68: 89–95.

THE PROBLEMS RELATED WITH THE POTENT OPIOIDS USED FOR CHRONIC PAIN IN RUSSIA: POSSIBLE WAYS OF THEIR SOLUTION

M. Pchelintsev, Candidate of Medical Sciences

Academician I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

Reasons for the inadequate use of potent opioids in Russia in light of international guidelines are analyzed. Possible ways of enhancing access to medications of this group in patients with severe chronic pain of different genesis are discussed.

Key words: pain, pharmacoepidemiology, potent opioids, morphine, fentanyl, buprenorphine, bupraxon.

востью и слабостью. У большинства больных наблюдается макулопапулезная сыпь розового цвета, обычно незудящая, локализуемая на конечностях и туловище. Как правило, экзантема носит транзиторный характер, возникает на высоте лихорадки и регрессирует в период апирексии или при стихании общей воспалительной активности болезни. Третьей составляющей классической триады болезни считается суставной синдром, который может быть представлен моно/олигоартритом или полиартритом с тенденцией к более частому и тяжелому поражению суставов запястья, нередко приводящему к карпальному анкилозу. Системный характер болезни подтверждается частым развитием генерализованной лимфаденопатии (65%), спленомегалии (40%) и гепатомегалии (40%), свидетельствующих о гиперактивации ретикулоэндотелиальной системы. Возможно развитие полисерозита, в частности плеврита (40%) и перикардита (30%). Развитию болезни нередко предшествуют боли в горле, что, по-видимому, указывает на то, что в роли триггерного фактора, запускающего аутовоспалительный процесс, может выступать инфекция.

Наиболее частые лабораторные проявления БСВ включают значительное повышение СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), а также выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до 15–40 тыс. клеток в 1 мм^3) и тромбоцитоз. Специфической лабораторной находкой, косвенно указывающей на БСВ, является необычно высокий уровень ферритина (в 10 и более раз выше нормы), что крайне редко наблюдается при других воспалительных, в том числе аутоиммунных заболеваниях [4].

Важно, что при БСВ все ревматические пробы, в том числе ревматоидный фактор, всегда негативные, что позволяет в большинстве случаев провести несложную дифференциальную диагностику с широким кругом аутоиммунной патологии, в частности с РА. По данным литературы, почти у 70% больных БСВ отмечается повышение активности ферментов печени — аланин (АЛТ)- и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а в ряде случаев поражение печени может протекать как фульминантный гепатит с неблагоприятным исходом вследствие развития острой печеночной недостаточности [5–8]. Дифференциальная диагностика поражения печени в таких ситуациях может быть крайне сложна, необходимо исключить первичные заболевания печени, в первую очередь аутоиммунный гепатит. Приводим собственное наблюдение БСВ, протекающей с картиной тяжелого гепатита, который на определенных этапах болезни являлся ведущим прогностическим фактором заболевания в целом.

Пациентка Н., 32 лет. В мае 2011 г. появилась рецидивирующая незудящая эритематозная сыпь на коже туловища (преимущественно) и конечностей, сохраняющаяся в течение 4–12 ч. Иммунологом состояние расценено как хроническая крапивница неясной этиологии, начата терапия антигистаминными препаратами без эффекта. С середины июля 2011 г. к кожным высыпаниям присоединились периодические подъемы температуры до $40,5^\circ\text{C}$, преимущественно в вечернее время. Проводились повторные курсы лечения антибактериальными препаратами, но без эффекта, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — с кратковременным эффектом. В конце июля 2011 г. изменился характер кожных высыпаний: на груди и спине появилась незудящая сливная макулопапулезная сыпь, которая сохранялась на протяжении 1 года.

При обследовании в инфекционном стационаре были исключены инфекционные причины рецидивирую-

щей лихорадки, в том числе шигеллез, сальмонеллез и иерсиниоз. С подозрением на системное заболевание соединительной ткани пациентка переведена на обследование в ревматологическое отделение городской клинической больницы, где находилась с 18.08 по 14.10.11. В анализах обращали на себя внимание повышение СОЭ до 60 мм/ч , гипохромная анемия (гемоглобин 105 г/л), лейкоцитоз $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (однократно с эозинофилией до 58%), тромбоцитоз $630,0 \cdot 10^9/\text{л}$; в биохимическом анализе крови — повышение уровня АСТ и АЛТ до 2–3 норм. Из иммунологических показателей однократно отмечалось повышение уровня антител к двуспиральной ДНК до $25,4 \text{ МЕ/мл}$ (норма — до 25 МЕ/мл), выявлены антинуклеарные антитела в титре 1:160. Лабораторные маркеры инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, малярия, туберкулез, токсоплазмоз, сыпной тиф, хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, бруцеллез, боррелиоз) были негативными. Исследование, направленное на поиск онкологической патологии, включившее определение онкомаркеров, УЗИ молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы, эзофагогастроуденоскопию и колоноскопию, иммуноэлектрофорез белков крови и мочи, также оказался безрезультатным. Дважды выполняли посев крови — роста микрофлоры не обнаружено, концентрация прокальцитонина была в пределах нормальных значений. В связи с выявлением при УЗИ небольшого увеличения периферических лимфатических узлов выполнена биопсия пахового лимфатического узла, а также участка пораженной кожи, выявившая неспецифические реактивные изменения. При компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки, а также УЗИ органов брюшной полости определялась гепатоспленомегалия.

Консультирована в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и НИИ ревматологии РАМН, данных, подтверждающих системные ревматические и лимфопролиферативные заболевания, не получено. Однократное минимальное повышение антинуклеарного фактора (АНФ) и антител ДНК расценено как неспецифические изменения. Был диагностирован гиперергический кожный васкулит, и пациентка направлена в Клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, где с 18.10 по 15.12.11 находилась на стационарном обследовании.

При поступлении состояние среднетяжелое, обусловленное ежедневной высокой температурой до $39\text{--}40^\circ\text{C}$ с развитием истощения (похудела на 6 кг, индекс массы тела 17 кг/м^2). Расширенное ревматологическое обследование, включившее исследование антинуклеарных антител, антител к нативной ДНК, активности комплемента, ревматоидного фактора (РФ), антител к кардиолипину, АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе, криоглобулинов, анти-SS-A (Ro), анти-SS-B (La), анти-Sm, анти-RNP, анти-Scl-70, анти-Jo-1, анти-MCV, не выявило диагностических изменений, что позволило исключить системные заболевания соединительной ткани, в частности системную красную волчанку (СКВ), РА, дермато- и полимиозит, системные васкулиты. Данных в пользу инфекционного эндокардита при чреспищеводной эхокардиографии не получено. Предпринимались попытки повторного поиска, в связи с чем выполнялись стерильная пункция,

исследование онкомаркеров, в том числе мутаций генов *Jak-2* и *MPL-1*, *MPT* головного мозга, не выявившие значимой патологии.

Обращала на себя внимание высокая воспалительная активность заболевания: СОЭ 65 мм/ч; уровень СРБ 5,5 мг/дл (норма 0–0,5 мг/дл); ферритин – 2261 нг/мл (норма 0–120 нг/мл); лейкоцитоз $18,0 \cdot 10^9$ /л при нормальном уровне эозинофилов и тромбоцитов, а также умеренное повышение активности АЛТ и АСТ (до 3–4 норм). Спустя 2 нед состояние пациентки резко ухудшилось: появились выраженная желтушность кожных покровов, рецидивирующие носовые кровотечения, в повторных анализах крови отмечено повышение активности АСТ до 100 норм и АЛТ – до 60 норм, уровня общего билирубина до 127 мкмоль/л (норма 0–20 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) до 3 норм и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2 норм, снижение активности холинэстеразы, альбумина (с 38 до 30 г/л) и протромбинового индекса до 55%. Проводилась дифференциальная диагностика между аутоиммунным гепатитом и поражением печени в рамках болезни Стилла взрослых. Исследование серологических маркеров аутоиммунного поражения печени (AMA-M2, ASMA, anti-LKM1, анти-SLA и anti-LP), а также γ -глобулинов и иммуноглобулина (Ig) G не выявило отклонений от нормы.

В связи с клинико-лабораторной картиной тяжелого гепатита начата активная иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3750 мг в течение 4 дней в сочетании с инфузиями свежезамороженной плазмы с последующим назначением метилпреднизолона внутрь в дозе 40 мг/сут. В результате терапии отмечено быстрое (в течение 1 сут) улучшение состояния пациентки: нормализовалась температура тела, прекратились носовые кровотечения; в течение нескольких последующих дней уменьшились выраженность желтухи, яркость кожных высыпаний на туловище, значительно понизилась активность цитолиза (АЛТ – до 40 норм, АСТ – до 35

норм). Биохимические показатели крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, холинэстераза), маркеры острофазового воспаления (СОЭ, СРБ, ферритин), протромбиновый индекс окончательно нормализовались в течение 4 нед терапии, и пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Амбулаторно была выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография: поражения крупных желчных протоков не выявлено. В последующем начато постепенное снижение дозы преднизолона, амбулаторное динамическое обследование не фиксировало воспалительной активности болезни и признаков поражения печени, состояние пациентки оставалось удовлетворительным. При динамическом обследовании в клинике в мае–июне 2012 г. (доза метилпреднизолона – 16 мг/сут) обнаружено повторное повышение активности АЛТ до 45 норм, АСТ до 36 норм, ГГТП и ЩФ до 4 норм, что потребовало проведения пульс-терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 1500 мг в течение 3 дней и повышения дозы метипреда внутрь до 28 мг/сут; к лечению была добавлена урсодезоксихолевая кислота.

В результате состояние больной улучшилось, печеночные показатели нормализовались в течение 3 нед. К терапии был добавлен азатиоприн в дозе 100 мг/сут. При дальнейшем амбулаторном наблюдении возобновлено постепенное снижение дозы метилпреднизолона внутрь под контролем лабораторных показателей. В настоящее время доза метилпреднизолона составляет 8 мг/сут, азатиоприна – 100 мг/сут, клинико-лабораторные признаки активности болезни отсутствуют.

С учетом отсутствия данных, подтверждающих инфекционную и онкологическую патологию, клиническое течение болезни у нашей пациентки позволяет обсуждать 3 возможные диагностические концепции: СКВ, аутоиммунный гепатит и болезнь Стилла взрослых. Диагноз СКВ нам представляется наименее вероятным, учитывая низкий (недиагностический) титр однократно выявленных антител к

ядерным антигенам и нативной ДНК. Более того, повторные исследования указанных маркеров еще до назначения стероидной терапии оказались негативными. Необычная тяжесть поражения печени на определенном этапе болезни делала весьма вероятным предположение о наличии у больной аутоиммунного гепатита с системными проявлениями. Тем не менее неоднократный лабораторный скрининг не выявил специфических аутоантител, гипергаммаглобулинемии, характерных для данного заболевания. В данной ситуации наиболее вероятным представляется диагноз БСВ с учетом наличия 7 из 8 возможных диагностических критериев, предложенных М. Ямагучи и соавт. (табл. 1). В пользу дан-

Классификационные критерии болезни Стилла у детей и взрослых

Таблица 1

<p>БСВ Критерии М. Ямагучи и соавт. (1992) [12]</p>	<p>Системный ювенильный идиопатический артрит (прежнее название – болезнь Стилла). Критерии Международной антивревматической лиги 2-го пересмотра (2001) [13]</p>
<p>Большие критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • температура 39°C и выше не менее 1 нед • артралгии в течение 2 нед и более • макулопапулезная кожная сыпь • лейкоцитоз $>10,0 \cdot 10^9$/л с нейтрофилезом более 80% <p>Малые критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • боли в горле • лимфаденопатия и (или) спленомегалия • повышение уровня АСТ, АЛТ • негативные тесты на АНФ и РФ <p>Критерии исключения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инфекции • опухоли • ревматические болезни <p>Диагноз устанавливают при наличии 5 критериев, включая 2 больших</p> <p>Чувствительность – 96% Специфичность – 92%</p>	<p>Артрит 1 и более суставов с лихорадкой по типу <i>febris quotidiana</i> в течение 2 нед и более в сочетании с любым из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • преходящая эритематозная сыпь • лимфаденопатия • гепатоспленомегалия • серозит <p>Критерии исключения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • псориаз у больного или у его родственников • артрит у HLA-B27-позитивного ребенка мужского пола старше 6 лет • анкилозирующий спондилит, артрит с энтезопатией, сакроилеит при воспалительных болезнях кишечника, синдром Рейтера, острый передний увеит или наличие указанных заболеваний у родственников I степени родства • наличие IgM-РФ как минимум в 2 анализах, выполненных с интервалом 3 мес

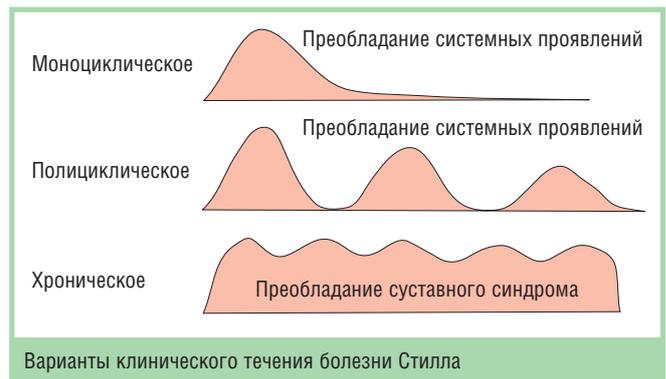
ного диагноза также свидетельствует 15-кратное повышение уровня ферритина, что нетипично для инфекционных и аутоиммунных заболеваний, при которых этот показатель редко превышает 5 норм [4].

Повышение активности печеночных трансаминаз наблюдается у большинства пациентов БСВ, что нашло свое отражение в диагностических критериях Ямагучи (см. табл. 1), наиболее широко применяемых в настоящее время. Так, в одном из ретроспективных исследований французских авторов [9] с участием 12 пациентов повышение активности печеночных аминотрансфераз было выявлено у 92% больных: в 83% случаев активность ферментов варьировала от 2 до 5 норм, в остальных — свыше 5 норм. Более того, продемонстрирована возможность развития тяжелого, в том числе фульминантного гепатита, определяющего прогноз болезни [7–9]. Таким образом, развитие у нашей больной тяжелого гепатита вполне укладывается в диагностическую концепцию болезни Стилла, учитывая отсутствие убедительных данных в пользу альтернативного диагноза.

Быстрое развитие клинико-лабораторной ремиссии болезни в представленном наблюдении в ответ на назначение глюкокортикостероидов полностью соответствует данным литературы о высокой эффективности гормональной терапии при БСВ [3]. В то же время тенденция к усилению лабораторной активности болезни при попытке снижения дозы метилпреднизолона свидетельствовала о развитии гормональной зависимости, в связи с чем к лечению был добавлен азатиоприн в качестве препарата 2-го ряда и стероидсберегающего средства. Это позволило успешно уменьшить дозу метилпреднизолона до 8 мг/сут без клинико-лабораторных признаков обострения болезни, что не исключает возможности его дальнейшей постепенной отмены в ближайшей перспективе.

До настоящего времени в представлении многих практикующих врачей БСВ продолжает ассоциироваться с системным вариантом РА, в качестве которого БСВ рассматривалась более 100 лет со времени первого описания болезни Д. Стиллом. В связи с этим отсутствие выраженного суставного синдрома в ситуации, когда присутствуют все остальные классические проявления БСВ, нередко приводит к необоснованному отказу от данной диагностической концепции и задержке назначения крайне необходимой иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем возможность течения БСВ без поражения суставов или с их отсроченным вовлечением подтверждается многими авторами. Особенно часто это наблюдается при моно- и полициклическом (интермиттирующем) течении БСВ (см. рисунок), когда единственным проявлением болезни может быть длительно рецидивирующая лихорадка, крайне изнуряющая больных. В то же время при хроническом течении болезни (см. рисунок) суставной синдром наблюдается у большинства пациентов и характеризуется «злокачественным» течением с тенденцией к деструкции суставов и формированию анкилозов, что изначально послужило поводом для рассмотрения БСВ в качестве особого варианта РА (в ранней литературе — синдром Висслера—Фанкони).

Таким образом, отсутствие у рассматриваемой больной признаков поражения суставов, с нашей точки зрения, не противоречит диагностической



концепции БСВ, а лишь указывает на один из возможных вариантов течения этой болезни, описанных в литературе. Более того, при болезни Стилла у детей (в настоящее время носит название «системный ювенильный идиопатический артрит») введение в обязательные диагностические критерии артрита (см. табл. 1) снизило их чувствительность на 16% по сравнению с критериями Ямагучи, используемыми у взрослых, в соответствии с которыми наличие артрита не является обязательным [10]. В связи с этим некоторые авторы [10] считают «детские» диагностические критерии болезни Стилла, предложенные Международной антиревматической лигой (см. табл. 1), излишне жесткими, что может приводить к гиподиагностике болезни в случаях, когда болезнь протекает без поражения суставов.

В целом, несмотря на относительную редкость, БСВ остается одной из наиболее частых ревматологических причин лихорадки неясного генеза в молодом и среднем возрасте, о чем следует думать при отсутствии данных, подтверждающих другие причины изолированной лихорадки (табл. 2).

Тем не менее распространенный взгляд на БСВ как на болезнь исключения, с нашей точки зрения, излишне примитивизирует подход к распознаванию этого заболевания и сводит диагностический процесс к «слепому» скринингу, ориентированному на выявление специфических лабораторных маркеров. Между тем тщательный анализ особенностей лихорадки и сопутствующих ей симптомов может дать ключ к правильному диагнозу еще до получения результатов всех возможных анализов. В частности, среди неинфекционных заболеваний двукратный подъем температуры тела в течение 1 сут (*febris diquotidianus*) является патогномичным признаком БСВ [11]. Кроме этого, сочетание интермиттирующей лихорадки с выраженным повышением активности аминотрансфераз и уровня ферритина в сыворотке крови (>10 норм), по мнению многих авторов, также характерно в первую очередь для БСВ. Наконец, лейкоцитоз в периферической крови свыше $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ делает БСВ единственным ревматологическим заболеванием [11], способным объединить все указанные проявления.

Таблица 2

Ревматологические причины лихорадки неясного генеза [11]

Наиболее частые	Частые	Редкие
Болезнь Стилла взрослых	СКВ	Болезнь Такаясу
Височный артериит	Узелковый полиартериит	Семейная средиземноморская лихорадка
Ревматическая полимиалгия	АНЦА-ассоциированные васкулиты	Саркоидоз

Литература

1. Efthimiou P., Nandini Moorthy L. et al. Adult Onset Still's Disease and autoinflammation // *Int. J. Inflam.* – 2012; ID 964751.
2. Rossi-Semerano L., Kon.e-Paut. I. Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome? // *Int. J. Inflam.* – 2012; ID 480373.
3. Fautrel B. Adult-onset Still disease // *Clin. Rheumatol.* – 2008; 22 (5): 773–92.
4. Fautrel B. Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? // *J. Bone Spine.* – 2002; 69 (4): 355–7.
5. Andres E., Ruellan A. et al. Adult still's disease: an unrecognized cause of acute febrile hepatic cytolysis: study of 12 patients // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2001; 25: 353–5.
6. Takami A., Miyamori H. et al. Adult-Onset Still's Disease with Submassive Hepatic Necrosis // *Int. Med.* – 1995; 34: 89–91.
7. Singh B., Biboa J., Musuku S. et al. Reversal of severe hepatitis with infliximab in adult-onset Still's disease // *Am. J. Med.* – 2013; 126 (2): 3–4.
8. Omagari K., Matsunaga Y., Yamashita H. et al. Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia // *Am. J. Med. Sci.* – 2003; 326 (3): 148–51.
9. Assy N., Schlesinger S., Hussein O. Acute hepatitis with extremely high ferritin levels and Still's disease // *J. Hepatol.* – 2001; 35 (6): 830–1.
10. Kumar S., Kunhiraman D., Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of «suspected» systemic juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr. Rheumatol.* – 2012; 10: 40.
11. Cunha B. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* – 2007; 21: 1137–87.
12. Yamaguchi M. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // *J. Rheumatol.* – 1992; 19 (3): 424–30.
13. Petty R., Southwood T., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // *J. Rheumatol.* – 2004; 31 (2): 390–2.

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE WITH SEVERE LIVER DAMAGE

S. Gulyaev, Candidate of Medical Sciences; **P. Novikov**; **T. Rozina**, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a clinical case of adult-onset Still-s disease proceeding with the clinical and laboratory signs of severe hepatitis. All manifestations of the disease, including liver damage, rapidly regressed as a result from active immunosuppressive therapy. The aspects of differential diagnosis are given.

Key words: adult-onset Still-s disease, autoinflammatory diseases, cytolysis, hepatitis, fever of unclear genesis.

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Е. Филатова, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им И.М. Сеченова
E-mail: eg-filatova@mail.ru

Статья посвящена посттравматической головной боли (ГБ), которая может развиваться у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму. Рассматриваются патогенетические механизмы и различные терапевтические подходы при острой и хронической ГБ. Обсуждаются диагностические критерии психогенной ГБ после указанной травмы.

Ключевые слова: посттравматическая головная боль, психогенная головная боль, ацетазоламид.

В России ежегодно черепно-мозговую травму (ЧМТ) получают около 600 тыс. человек (4:1000), из них 50 тыс. погибают, а 50 тыс. становятся инвалидами. По данным ВОЗ, частота ЧМТ ежегодно увеличивается на 2%. Средний возраст большинства пострадавших 20–30 лет (мужчин в 2,5–3 раза больше, чем женщин). В структуре инвалидности на долю ЧМТ приходится 25–30%. В США ежегодно регистрируется 2 млн ЧМТ, из них 500 тыс. носят умеренный или тяжелый характер [1].

ЧМТ – это повреждение механической энергией черепа, головного мозга, мозговых оболочек, сосудов и черепных нервов. Вид и тяжесть первичного повреждения зависят от многих обстоятельств: силы, направления, точки приложения травмирующего агента, площади контакта с головой и т.д.

В структуре клинических форм ЧМТ доминирует сотрясение головного мозга (63–90%), далее следуют ушибы головного мозга (5–13%) и его сдавление внутричерепными гематомами или вдавленными переломами костей свода (1–3%) [2].

Выделяют первичные и вторичные повреждения головного мозга. К первичным относятся повреждения, обусловленные воздействием непосредственно механической энергией на мозг в момент травмы. Вторичные повреждения наступают позже и могут быть связаны с реакцией как мозговой ткани, так и всего организма на травму, а также обусловлены обтурацией дыхательных путей, транспортировкой, неадекватной медикаментозной терапией, которые приводят к гипоксии, отеку мозга, нарушениям осмотического гомеостаза, воспалительным осложнениям и др. Тяжесть ЧМТ отражает степень нарушения сознания, которую оценивают с помощью Шкалы Глазго. При сумме баллов 8 и меньше ЧМТ относится к тяжелой, при сумме 9–12 – к среднетяжелой, при сумме 13–15 – к легкой.

Одно из характерных последствий ЧМТ – посттравматическая головная боль (ПТГБ). Согласно Международной классификации головной боли 11-го пересмотра (МКГБ-11), она относится к вторичным головным болям (ГБ). ПТГБ может носить острый характер, когда длительность цефалгического синдрома не превышает 3 мес [3]. Хроническая