

Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Гайдукова И.З.

Болезнь Стилла взрослых. Основы диагностики и лечения. Методические указания для врачей общей практики, терапевтов

Категория пациентов: взрослые.

Целевая врачебная аудитория: врачи первичного звена здравоохранения, врач общей практики, врач-терапевт, врач-ревматолог.

Введение. В последние годы в медицинской научной литературе появилось новое понятие «системные аутовоспалительные заболевания» (АВЗ). В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней играют роль, главным образом, генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не механизмы, связанные с антигениндуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Основным, и зачастую первым, клиническим проявлением АВЗ является лихорадка. Молекулярно-генетические исследования показали, что важнейшим механизмом аутовоспаления является нейтрофильное воспаление, ассоциированное с гиперпродукцией интерлейкина-1 и интерлейкина-6. Ведущим пусковым механизмом нейтрофильного воспаления является образование макромолекулярного комплекса – криопириновой инфламмосомы, которая имеет важное значение в инициации воспаления не только при болезни Стилла взрослых (БСВ), семейных периодических лихорадках, но и при ряде широко распространенных воспалительных заболеваний (подагра, ХОБЛ, сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия и др.). Хронические аутовоспалительные заболевания создают персистирующий воспалительный фон и способствуют активации иммунных реакций с возможным развитием классических аутоиммунных заболеваний.

Первое упоминание о симптомокомплексе, включающем лихорадку, сыпь и артралгии, появилось в журнале *Lancet* в 1896 г. Тогда он был расценен как проявление ревматоидного артрита у взрослого человека. В 1897 г. английский педиатр Джордж Стилл выпустил монографию под названием «Одна из форм поражения суставов у детей», где описал 12 случаев с подобной клинической картиной среди 22 детей с ювенильным ревматоидным артритом. Впоследствии этот симптомокомплекс был назван в честь него «болезнью Стилла». В дальнейшем подобные случаи, описанные у взрослых, относили к лихорадке неясного генеза. В 1966 г. Эрик Байвотерс впервые использовал термин «болезнь Стилла взрослых» в выступлении на Геберденовских чтениях, отметив, что признаки болезни Стилла у взрослых он считает самостоятельной нозологией, а в 1971 г. Э. Байвотерсом были опубликованы многочисленные наблюдения этого заболевания у взрослых. Болезнь Стилла взрослых обычно развивается в молодом возрасте и является редким системным заболеванием, распространенность которого составляет от 1 до 34 случаев на 1 млн населения.

Определение. Болезнь Стилла у взрослых (Adult onset Still's disease, БСВ) представляет собой редкое мультисистемное аутовоспалительное заболевание неизвестной природы (особую форму серонегативного РА), характеризующееся ежедневными резкими подъемами температуры тела выше 39 °С, артралгиями или артритом, быстро исчезающей кожной сыпью, лейкоцитозом с преобладанием нейтрофилов.

Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней

Другие ревматоидные артриты (M06)

M06.0 – Серонегативный ревматоидный артрит

M06.1 – Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых

M06.2 – Ревматоидный бурсит

- M06.3 – Ревматоидный узелок
- M06.4 – Воспалительная полиартропатия
- M06.8 – Другие уточненные ревматоидные артриты
- M06.9 – Ревматоидный артрит неуточненный

Клиническая классификация. Выделяют три варианта течения заболевания (табл.1). Примерно у 30% пациентов симптомы проходят в течение нескольких месяцев (в большинстве случаев в течение года) и в последующем не рецидивируют. У 30% больных наблюдается рецидивирующее течение, характеризующееся чередованием многочисленных обострений и ремиссий, длительность которых варьируется от нескольких недель до нескольких лет. И, наконец, у 40% пациентов отмечается персистирующее воспаление, которое обычно сопровождается полиартритом. Предлагают также выделять только две формы заболевания – системную и суставную, которые отличаются по иммунологическому профилю и ответу на генно-инженерные биологические препараты. Для первой типично наличие ярких клинических симптомов, в том числе высокой лихорадки, артралгий, кожных высыпаний, серозита, повышенной активности печеночных ферментов и уровня ферритина, в то время как второй вариант характеризуется более стертым течением и преобладающим поражением суставов (в том числе с эрозивным артритом). Аутовоспаление, вероятно, играет ключевую роль в развитии системной формы болезни Стилла и имеет меньшее значение в патогенезе суставного варианта.

Таблица 1. Варианты течения и прогноза болезни Стилла взрослых.

Проявления	Течение и прогноз	Распространенность
Однократный эпизод болезни с системными проявлениями, такими как лихорадка, экзантема, серозит и увеличение органов	Самопрекращающееся, моноциклическое (монофазное) течение: полная ремиссия в течение 2–4 недель	21–33 %
Рецидивирующий характер течения с поражением суставов или без него	Перебегающий или полициклический характер течения: полная ремиссия может длиться от 2 недель или даже до 2 лет	17–44 %
Персистирующий характер: активная болезнь с поражением многих или нескольких суставов	Хроническое суставное течение	26–43 %

Обнаружено, что с хроническим течением БСВ связаны следующие факторы: задержка постановки диагноза более чем на 6 месяцев, невозможность достижения ремиссии на фоне первоначальной терапии, мужской пол, артрит с поражением запястий и/или локтевых суставов

Этиология и патогенез. Этиология БСВ окончательно не установлена. Предполагаемые механизмы включают:

– инфекционный генез заболевания. 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*.

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

- эндокринный генез. 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.

– генетическую природу. Окончательных данных о связи БСВ с локусами HLA нет. В частности антиген HLA B 35 встречается несколько чаще. У пациентов с БСВ не обнаружены мутации генов, наблюдающиеся при наследственных аутовоспалительных заболеваниях (например, NLRP3, NOD2, MEFV или PSTPIP1), поэтому системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых относят к полигенным (комплексным) аутовоспалительным заболеваниям. M. Ombrello и соавт. в крупном всегеномном исследовании ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) установили, что полиморфизм в двух локусах (HLA II класса и HDAC9) генома тесно ассоциируется с развитием системного ювенильного идиопатического артрита. Более того, системный ювенильный идиопатический артрит характеризовался уникальной генетической архитектурой, отличавшей его от других вариантов ювенильного идиопатического артрита. В некоторых популяциях выявлена ассоциация болезни Стилла взрослых с определенными антигенами системы HLA, в том числе HLA-Bw35, HLA-DR4, HLA-B17, HLA-B18, HLA-B35, HLA-DR2, а также полиморфизмом генов, кодирующих ИЛ-18 и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. Однако результаты генетических исследований оказались неоднозначными, что может объясняться небольшим количеством обследованных пациентов, отсутствием ассоциаций или их неоднородностью в различных этнических группах. Роль ИЛ-1b в патогенезе болезни Стилла была продемонстрирована V. Pascual и соавт. у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Авторы показали, что мононуклеарные клетки периферической крови здоровых доноров после инкубации с сывороткой детей с БСВ начинают выделять ИЛ-1b в большом количестве и экспрессировать гены врожденного иммунитета. Участие ИЛ-1b в патогенезе болезни Стилла подтверждается и эффективностью антагонистов медиатора при этом заболевании. Более того, применение анакинры (рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом предупреждало развитие персистирующего поражения суставов. В сыворотке, синовиальной оболочке, лимфатических узлах и печени у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом и болезнью Стилла взрослых определялись высокие концентрации ИЛ-18 – другого провоспалительного цитокина, который образуется за счет активации интерферона- γ цитотоксическими CD8+ и естественными киллерными (NK) клетками. Кроме того, у пациентов с болезнью Стилла наблюдали выраженную активацию нейтрофилов и макрофагов, характерную для аутовоспалительных заболеваний. В частности, у пациентов с болезнью Стилла взрослых были повышены уровни маркера активации нейтрофилов CD64 и ИЛ-8 (CXCL-8), вызывающего мобилизацию и активацию нейтрофилов, а также макрофагального колониестимулирующего фактора, макрофагального ингибирующего фактора и интерферона- γ . У детей с системным

ювенильным идиопатическим артритом выявили увеличение концентраций S100 белков, которые выделяются активными нейтрофилами, а уровни S100A8 и S100A9 тесно коррелировали с активностью заболевания. У пациентов с болезнью Стилла отмечено также повышение концентраций ИЛ-6, который может быть причиной некоторых клинических проявлений и образования острофазных белков в печени, и ФНО- α , хотя уровень последнего не коррелировал с активностью болезни. Необходимо отметить, что многие аспекты патогенеза болезни Стилла до конца не изучены и вызывают много вопросов. Хотя описанные выше изменения профиля цитокинов характерны для аутовоспаления, тем не менее, они неспецифичны и могут наблюдаться при любых воспалительных заболеваниях. Как системный ювенильный идиопатический артрит, так и болезнь Стилла взрослых отличаются от “классических” аутовоспалительных заболеваний не только отсутствием мутаций одного гена, но и клиническими проявлениями, в частности большей длительностью обострений и возможностью деструктивных изменений суставов. Последние сближают болезнь Стилла с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка или ревматоидный артрит. Соответственно, аутовоспаление – это важный, но, скорее всего, не единственный механизм развития системного ювенильного идиопатического артрита и болезни Стилла взрослых.

Эпидемиология. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины, и в 3/4 случаев болезнь дебютирует в возрасте от 16 до 35 лет, однако она может возникнуть и у людей старше 70 лет. Европейские ретроспективные исследования показали, что ежегодная частота новых случаев составляет 0,1–0,4 на 100 тыс. населения. Полагают, что 0,5–9,0% пациентов с диагнозом «лихорадка неясного генеза» страдают БСВ.

Клиническая картина. Основные клинические проявления включают в себя высокую лихорадку (60-100% больных), боли в суставах, в основном лучезапястных, коленных и голеностопных (70-100%), и преходящие розовые макулопапулярные высыпания, которые обычно локализуются на проксимальных частях конечностей и туловище и возникают на пике лихорадки, а затем проходят (60- 80%). Повышение температуры тела до 39-40°C обычно предшествует появлению других симптомов, а болезнь Стилла является одной из причин лихорадки неясного генеза (в 3-20% случаев). Первым симптомом болезни Стилла взрослых может быть боль в горле, которую связывают с вирусной инфекцией или асептическим неэкссудативным фарингитом . Реже встречаются миалгии (45%), увеличение лимфатических узлов (50%), спленомегалия (40%), гепатомегалия (30%), плеврит (21%), перикардит (16%), снижение массы тела (27%), боль в животе (18%), преходящие инфильтраты в легких [8]. В анализах крови определяются неспецифические воспалительные изменения, в том числе повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз, несколько реже – анемия и тромбоцитоз, а также повышение активности аминотрансфераз. Для болезни Стилла взрослых характерны очень высокая сывороточная концентрация ферритина (до 1000 мкг/л и выше) и снижение сывороточного уровня гликозилированного ферритина. Сочетание двух признаков характеризуется высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью в диагностике заболевания.

- Лихорадка Наиболее часто встречается высокая лихорадка (>39°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. 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 (Kobner’s феномен). В некоторых случаях сыпь сопровождается зудом.

- **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. 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). 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.

- **Сердечно-легочные проявления** Плевральная боль является типичным симптомом, нередко сочетается с признаками плеврального и перикардального выпота.

- **Асептический пневмонит**, быстро переходящий и поражающий верхние и нижние отделы легких, наблюдается достаточно часто. Другие более редкие проявления включают острый 3 респираторный дистресс синдром, хроническое рестриктивное поражение легких, тампонаду сердца, миокардит, клапанные вегетации, имитирующие инфекционный эндокардит.

- **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%). В некоторых случаях беспокоят боли в животе умеренной выраженности, но иногда они могут быть интенсивными и симулировать синдром острого живота. 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

Диагностика. Диагностические критерии БСВ предложены в 1992 г. М. Yamaguchi и соавт., позднее, в 2000 г. и 2002 г., были опубликованы модифицированные критерии. Представляется, что критерии М. Yamaguchi и соавт., а также критерии В. Fautrel и соавт. дают возможность раннего установления диагноза (табл. 3, 4).

Следует учитывать, что специфических критериев диагностики заболевания не существует, поэтому диагноз устанавливают методом исключения. В первую очередь необходимо исключить инфекционные заболевания (микоплазменная пневмония, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, инфекционный эндокардит и др.), злокачественные опухоли (прежде всего гемобластозы), аутоиммунные (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты) и аутовоспалительные (периодическая болезнь и др.) заболевания, саркоидоз. Важное диагностическое значение имеют отсутствие лабораторных признаков аутоиммунных заболеваний (антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, антител к цитруллинированному пептиду, антител к цитоплазме нейтрофилов и др.) и результаты биопсии костного мозга, лимфатических узлов или других органов и тканей, позволяющие исключить злокачественные новообразования крови и лимфатической системы, а также данные позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-дезоксиглюкозой (отсутствие опухоли или васкулита с поражением крупных артерий).

Таблица 3. Критерии болезни Стилла взрослых (Yamaguchi M. и соавт.)

Критерии		Диагноз
Большие	Малые	
1. Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед. 2. Артралгии ≥ 2 нед.	1. Боли в горле. 2. Лимфоаденопатия и/или спленомегалия.	Исключить: 1) инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз);

3. Типичная сыпь. 4. Лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$)	3. Нарушение функции печени. 4. Отрицательные РФ и АНА	2) злокачественные новообразования (особенно лимфому); 3) ревматическое заболевание (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный васкулит с внесуставными проявлениями). Необходимы 5 и более критериев, включая 2 и более больших
---	---	---

Таблица 4. Классификационные критерии БСВ В. Fautrel

Большие критерии	Малые критерии
Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$	Макулопапулярная сыпь
Артралгии	Лейкоцитоз ≥ 10000 в мм^3
Преходящая эритема	-
Фарингит	-
$\geq 80\%$ полиморфноядерных лейкоцитов	-
Гликозилированный ферритин $\leq 20\%$	-

Примечание: необходимо наличие по крайней мере 4 больших критериев или 3 больших и 2 малых критериев.

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. 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 Среактивный протеин, ферритин, сывороточный амилоид А, α -кислот-гликопротеин и аанти-химотрипсин. 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. Последние исследования позволяют предположить, что интерлейкин-6 может индуцировать синтез ферритина полирибосомами печеночных клеток. 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. Наблюдается также вовлечение в процесс таких провоспалительных медиаторов, как интерлейкин-6, интерферон- γ , туморнекротический фактор- α , макрофаглолиестимулирующий фактор. Менее часто ($< 3,5 \text{ mg/dl}$ 2. анемия хронического заболевания с отрицательными тестами на гемолиз, повышение уровня печеночных

трансаминаз. Отсутствие определенных лабораторных изменений часто также может быть полезно для диагностики болезни Стилла. Эти тесты включают: - отрицательные или очень низкие титры антинуклеарных антител (ANA) и ревматоидного фактора - синовиальная и серозная жидкости представляют собой стерильный экссудат.

Рентгенологическая картина может быть нормальной или демонстрировать припухание мягких тканей или околосуставную остеопению. У больных с хроническим артритом типичным проявлением является анкилоз лучезапястных и запястно-пястных суставов. Подобные изменения, хотя и менее часто, могут быть в суставах плюсны. 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.

Таблица 5. Основные клинические проявления болезни Стилла взрослых.

Проявления	Приступ БСВ	САМ
Клиническая картина		
Характер лихорадки	Ежедневная	Неремиттирующий
Сыпь	Макулопапулезная	Крапивница
Артрит	+	–
Поражение РЭС	+	++
Поражение ЦНС	Редко	+
Данные лабораторных исследований		
СОЭ	Высокая	Низкая
Лейкоциты	Высокие	Низкие/норма
Тромбоциты	Высокие	Низкие/норма
Ферритин	Высокий	Высокий/очень высокий
АСТ/АЛТ	Нормальный	Высокий/нормальный
Фибриноген	Нормальный	Пониженный/нормальный
Триглицериды	Нормальный	Высокий

Лечение

- Нефармакологические методы
- Глюкокортикостероиды
- Синтетические базичные противоревматические препараты (БПВП)
- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБТ)
- Человеческий иммуноглобулин

Препаратами первого ряда в лечении БСВ, независимо от клинической картины, являются глюкокортикоиды. Их следует назначить сразу после подтверждения диагноза. Обычная начальная доза глюкокортикоидов 0,5–1 мг/кг в сутки, но может быть использована пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона, особенно в случаях тяжелого поражения внутренних органов. Ответ на лечение глюкокортикоидами следует ожидать в течение нескольких часов или дней. Как правило, дозу можно снижать спустя 4–6 нед, когда исчезнут симптомы и

нормализуются лабораторные показатели. Глюкокортикоиды позволяют контролировать активность БСВ примерно у 60% больных.

В случаях неэффективности глюкокортикоидов или развития стероидозависимости у больных БСВ следует назначить базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат. Метотрексат в дозе 7,5–20 мг/нед вызывает ремиссию у 70% больных и способствует значительному уменьшению дозы глюкокортикоидов. Если на фоне лечения метотрексатом наблюдались побочные явления или непереносимость, то назначаются другие БПВП (циклоsporин-А, лефлуномид, азатиоприн, 4-гидроксихлорохин). Резистентность к лечению глюкокортикоидами и БПВП является отличительной чертой рефрактерной БСВ, чаще она протекает в форме полициклического или хронического клинического варианта и требует назначения генно-инженерных биологических препаратов или человеческого иммуноглобулина.

Среди ГИБП до последнего времени в России были доступны ингибиторы ИЛ-6 и ингибиторы ФНО- α . В ноябре 2017 г. в России зарегистрировано показание для назначения канакинумаба при болезни Стилла у взрослых в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Таргетная биотерапия показана в основном при рефрактерных случаях БСВ. Резистентность к первой линии терапии кортикостероидами и второй линии терапии БПВП определяет рефрактерные случаи БСВ, которые в большинстве случаев включают полициклический или хронический характер течения заболевания.

Таблица. Основные классы лекарственных препаратов, применяемых для лечения болезни Стилла взрослых.

Биологический класс (% применения)	Непатентованное наименование	Преимущества и ограничения
Блокаторы ИЛ-1 (52 %)	Канакинумаб	<ul style="list-style-type: none"> Считаются первой линией биологической терапии при рефрактерной системной БСВ Могут быть эффективны даже на более ранних стадиях заболевания
Блокаторы ИЛ-6 (23 %)	Тоцилизумаб	<ul style="list-style-type: none"> Считаются альтернативой анти-ИЛ-1
Блокаторы ФНО- α (25 %)	Этанерцепт	<ul style="list-style-type: none"> Низкая или умеренная эффективность при рефрактерном заболевании; ответ на лечение часто нестойкий; более эффективны при суставной форме БСВ В 50 % случаев пользу приносит переход с одного препарата на другой
	Адалимумаб	
	Инфликсимаб	

Госпитализация. Госпитализации подлежат пациенты с вновь установленным диагнозом болезни Стилла взрослых, пациенты с обострением, требующим активного лечения или замены лечения с учетом неполной эффективности лечения на догоспитальном этапе, пациенты с вовлечением внутренних органов и/или их недостаточностью, пациенты с потенциально опасными обострениями заболевания или его лечения.

Профилактика. Способы первичной профилактики болезни Стилла взрослых не разработаны. Стойкий контроль аутовоспалительного процесса (в том числе лекарственный) является мерой вторичной профилактики рецидивов болезни Стилла взрослых.

Реабилитация. Вне обострения пациенты с БСВ могут проходить курс реабилитации в условиях санаториев без смены климатической зоны.

Пациентам с суставным синдромом показано назначение курса лечебной гимнастики, адаптированной для текущей активности болезни. Индивидуально подбирают аэробные и водные упражнения, которые проводят в зале, на открытых площадках, в открытых или закрытых бассейнах.

Упражнения, направленные на профилактику падений (статико-координационные упражнения), включают в курс реабилитационных процедур пациентов с БСВ.

Литература

1. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2/ссылка 02/09/2022/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2/ссылка%2002/09/2022/)
2. **Клиническая ревматология.** 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. — М.: Е-нот, 2021. — 696 с. I
3. Ревматические болезни /Руководство для врачей/ Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — С.280-281.
4. **Ревматология.** Фармакотерапия без ошибок. В. И. Мазуров, С. Р. Авлохова, О. М. Лесняк. Е-нот, 2017 г. — 234 с.
5. Asherson R, Pascoe Z. Adult onset Still's disease: response to Enbrel Ann Rheum Dis 2002; 61: 859-862.
6. Bank I., Marboe C, Redberg R, et al. Myocarditis in adult Still's disease. Arthritis Rheum 1985; 28: 452-454.
7. Cush j.j., Medsger TA, Christy WC et.al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. Arthritis Rheum 1987; 30: 186-194.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. . Mok C, Lau C, Wong R. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult oncet Still's disease in southern Chinese. J Rheumatol 1998; 25: 2345-2351.
15. Nguyen K, Weisman M. Severe sore throat as a presenting symptom of adult oncet 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.
16. 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.

17. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:424-430.
18. 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.
19. Zenagui D, De Coninck J. P. Atypical presentation of adult onset Still's disease mimicking acute bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16: 148-145