

17. Grabowski B.A., Khosravan R., Wu J.T. et al. Effect of hydrochlorothiazide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(1):57–64.
18. Khosravan R., Mayer M.D., Wu J.T. Effect of concomitant administration of febuxostat and colchicine on pharmacokinetics of febuxostat and colchicine at steady state. *Arthr Rheum* 2005;52(Suppl.)102–3.
19. Khosravan R., Wu J.T., Joseph-Ridge N. et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol* 2006;46:855–66.
20. Khosravan R., Kukulka M.J., Wu J.T. et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1014–24.
21. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: A twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthr Rheum* 2005;52(3):916–23.
22. Seegmiller J.E. Xantine stone formation. *Am J Med* 1968;45:780–3.
23. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *New Engl J Med* 2005;8:2450–61.
24. Schumacher H.R., Wortmann R.L., Becker M.A. et al. A phase II, long term open-label safety and efficacy study of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthr Rheum* 2004;50:336.
25. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R. et al. Magnetic resonance imaging of gouty tophi during treatment with febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthr Rheum* 2004;50:336.
26. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R. et al. Febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, therapy in allopurinol intolerant patients. *Arthr Rheum* 2004;50:336.
27. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:93.
28. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study. *Arthr Rheum* 2005;52:680.
29. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
30. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L. et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout; Presented at: the Meeting of the American College of Rheumatology; October 24–29, 2008; San Francisco, California, abstr L11;57.
31. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Bautista-Garcia P. et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alteration in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:710–8.
32. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. et al. A casual role of uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:625–31.
33. EMA (European Medicines Agency) Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/adenuric/adenuric.htm> (accessed November 10, 2008).
34. NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) 2008a. Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/STA_FebuxostatGoutFAD.pdf

Поступила 17.11.10

Ю.В. Муравьев, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА, РАЗВИВШАЯСЯ У ВЗРОСЛЫХ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев murawyu@mail.ru
Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev murawyu@mail.ru

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ, «adult onset Still's disease»), кодирующаяся как М06.1 в МКБ-10 в рубрике М06 «Другие ревматоидные артриты» [1], – редкое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными подъемами температуры, быстро исчезающей сыпью и артритом [2].

Впервые признаки БСРВ были описаны в 1896 г., но считались тогда проявлениями ревматоидного артрита (РА) [3]. Лишь год спустя появилась монография «On a form of chronic joint disease in children» Джорджа Стилла (G. Still), который опубликовал ее, чтобы сообщить о болезни, заслуживающей специальной идентификации [4]. Характеристика нозологии, которую сегодня называют болезнью Стилла (БС), была основана на симптомах, обнаруженных в 12 из 22 представленных случаев. В оригинальном описании предпринята попытка провести дифференциальную диагностику между хроническим заболеванием суставов у детей и РА у взрослых. Различие заключалось в поражении лимфатических узлов, увеличении селезенки и лихорадке (вне-

запно возникала фебрильная температура, длящаяся 1–2 ч и затем быстро снижающаяся), причем период лихорадки не сопровождался обострением суставного синдрома и причину гипертермии не удавалось определить. Наблюдались также признаки перикардита и плеврита. В первоначальном сообщении не упоминалась сыпь – ключевой диагностический признак БС в настоящее время. В дальнейшем симптомы, сходные с описываемыми, наблюдались у взрослых больных, но их относили к случаям лихорадки неясного генеза. Так, один больной из этой серии имел преходящую сыпь, кратковременную повторяющуюся лихорадку до 40 °С, умеренный лейкоцитоз, лимфоаденопатию, выраженные миалгии и артралгии [5]. В немецкой и французской литературе время от времени появлялись сообщения об аллергическом субсепсисе (subsepsis allergic) [6, 7], называемом также синдромом Висслера (Wissler's syndrome) [8], а позже – синдромом Висслера–Фанкони (Wissler–Fanconi syndrome) [9]. Этот синдром характеризовался интермиттирующей лихорадкой, экзантемой, лейкоцитозом и артритом [10]. Н. Wissler, описывая

свой опыт в обзорной статье, посвященной синдрому, носящему его имя, сообщил также о двух больных в возрасте 44 и 32 лет [11].

Е. Вуатерс, известный английский ревматолог, первым использовал термин «БСРВ» в докладе «Что такое болезнь Стилла?» («What Is Still's Disease?») на Геберденовских чтениях в 1966 г., отметив, что признаки БС – лихорадку, сыпь, лимфоаденопатию и спленомегалию, – возникшие у взрослых, он считает БСРВ [10]. Спустя 5 лет была опубликована его статья, специально посвященная БСРВ, с описанием 14 случаев, 4 из которых были представлены ранее [12, 13]. Важность этой работы заключалась в утверждении, что БСРВ – особая болезнь, отличающаяся уникальностью, а не просто связанная с возрастом форма полиартрита взрослых. Как узелковый, серопозитивный, эрозивный РА редко наблюдался у детей, так и БС или ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) редко возникает у взрослых. Заслуживает внимания тот факт, что G. Still сообщил о 12 случаях, наблюдавшихся им в течение двухлетней специализации в одной больнице, а Е. Вуатерс собрал 14 случаев в течение 20 лет среди взрослых больных, направлявшихся в крупные медицинские центры Лондона. После этой статьи сообщения о БСРВ стали появляться с нарастающей частотой [14, 15]. Французские исследователи пришли к выводу, что взрослые больные, у которых ранее диагностировали синдром Висслера–Фанкони (аллергический субсепсис), на самом деле болели БСРВ [16]. В 1985 г. на конференции в Вашингтонском университете представлены данные о 59 больных БСРВ [10], преобладали женщины (59%), средний возраст начала заболевания – 24 года. Обычные проявления – «классическая триада»: лихорадка, главным образом высокая, сыпь и артрит. Менее частыми признаками были боли в горле, аденопатия, спленомегалия, серозиты, абдоминальная боль. Для постановки диагноза БСРВ необходимо выявление основополагающих клинических признаков. Типична кратковременная фебрильная лихорадка днем или вечером ежедневно или два раза в день. Температура может держаться пределах 40 °С в течение нескольких (до 4) часов, а затем быстро снижаться [17]. Сыпь – возможно, наиболее значимый признак, особенно когда наблюдается в комплексе с высокой температурой и артралгиями [18]. Обычно появляется на высоте лихорадки, по вечерам и описывается как быстро исчезающая; располагается преимущественно на туловище, но может распространяться на руки и ноги, включая ладони и подошвы, на лице обычно не бывает. Оранжево-розовая или розовая пятнистая либо пятнисто-папулезная сыпь начинается с появления мелких пятен, которые в дальнейшем могут сливаться. Как правило, зуда не бывает и больной может не заметить сыпь, особенно если она возникает вечером и быстро исчезает. Феномен Кюбнера обычно положительный, и сыпь более заметна в областях, подвергшихся давлению. Основной морфологический признак – инфильтрация дермы и периваскулярных областей полиморфноядерными лейкоцитами.

Мышечно-скелетные симптомы – другой отличительный признак БСРВ. Часто артрит отсутствует в течение начальной фазы, но все больные испытывают миалгии (особенно в поясничной, грудной и шейной областях) и полиартралгии в области крупных суставов. Артриты, если имеются, обычно легкие, мимолетные и

единичные, чаще всего коленных, лучезапястных суставов [19]. Костных эрозий обычно не наблюдается [20, 21]. Наиболее характерный признак – развитие анкилоза лучезапястного сустава, отмечавшееся у 7 из 13 больных Т.А. Medsger и соавт. в течение 1,5–4 лет [21] и у 10 из 11 больных К.В. Elkon и соавт. в течение 7–36 лет [20]. Последние описали эрозивный анкилоз межфаланговых суставов и анкилоз шейного отдела позвоночника. Анкилоз может наблюдаться и в плюснефаланговых суставах [22].

Менее характерным симптомом является боль в горле, описанная рядом авторов и, вероятно, обусловленная основным заболеванием, поскольку не было обнаружено патогена и титры антистрептолизина О не повышались [12]. Лимфоаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия не специфичны. Абдоминальные боли, обусловленные мезентериальными лимфатическими узлами, могут провоцировать диагностическую лапаротомию из-за их выраженности. Наблюдаются рецидивирующие серозиты (плеврит, перикардит); сообщалось о перикардиальной тампонаде [23]. Отмечаются нарушения функции печени (повышение уровней трансаминаз: аламинной – АЛТ и аспарагиновой – АСТ) [24] и даже случаи печеночной недостаточности [25]. Кроме того, возникали такие осложнения, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, миокардит, вторичный амилоидоз [26].

Наиболее распространенными лабораторными изменениями являются гематологические: лейкоцитоз ($>15 \cdot 10^9/\text{л}$ у 80–90% больных), нормохромная нормоцитарная анемия (80–90% больных) и повышенная СОЭ. Ревматоидный фактор (РФ) и антикулеарные антитела не определяются, у ряда больных повышается уровень иммуноглобулинов. Однако все лабораторные показатели не специфичны. Позже появились сообщения о чрезвычайно высоком уровне сывороточного ферритина у детей с БС [27] и при БСРВ [28]. Повышение уровня сывороточного ферритина (примерно 1000 нг/мл, т. е. в 5 раз выше верхней границы нормы – 40–200 нг/мл) позволяет обсуждать наличие болезни с 80% чувствительностью и 40% специфичностью [29, 30]. Иногда ферритин повышается до 30 000 нг/мл [31]. Предполагается, что этот показатель служит хорошим маркером активности заболевания, поскольку его уровень коррелирует с клиническими проявлениями [32, 33]. Низкая специфичность объясняется повышением его уровня при заболеваниях печени (гемохроматозе), инфекциях (сепсис), злокачественных новообразованиях. Более специфичным маркером является гликозилированный ферритин. К сожалению, эти тесты доступны только небольшому числу центров и не применяются в ежедневной клинической практике.

В дальнейшем было установлено, что БСРВ – редкое заболевание, от 1,5 случая на 100 тыс. до 1,5 случая на 1 млн. взрослых [34, 35]. Женщины болеют так же часто или несколько чаще, чем мужчины (60:40) [36]. БСРВ поражает лиц любого возраста, в том числе и пожилых людей [37, 38]. Одним из возможных факторов риска развития заболевания является стресс [39].

Ранее была очень популярна гипотеза, согласно которой БСРВ – это реактивный синдром и разные микроорганизмы (вирусы краснухи, паротита, Эпштейна–Барр, парагриппа, Коксаки В4, аденовирусы, гриппа

А, человеческого герпеса, парвовирус В19, гепатита В и С, цитомегаловирусы, эховирус 7, а также микоплазма, хламидии, иерсинии, боррелии) могут запускать патологический процесс у генетически предрасположенных людей [37]. В дальнейшем было показано отсутствие четкой связи между генетическими маркерами, инфекцией и БСРВ [40].

Патогенез БСРВ до настоящего времени остается не совсем понятным, хотя установлено нарушение регуляции Т-клеток: преобладание ответа Т-хелперов (Th) 1 над Th 2. Более того, цитокины типа Th 1, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкины (ИЛ) 6, 8, 18, преобладают в периферической крови и в образцах тканей больных с активной нелеченой БСРВ [40]. Показана значительная корреляция между концентрацией ИЛ 6 и 18, клинической активностью и уровнем СРБ [41]. Предполагается, что ключевую роль в воспалительном каскаде играет ИЛ 18, индуцирующий ИЛ 8, ФНО α ; более того, ИЛ 18 может индуцировать гепатотоксические проявления болезни [42]. Кроме того, ИЛ 1 отводят важную роль в проявлениях болезни, нарастании циркулирующих нейтрофилов, индукции лихорадки и регуляции уровня ферритина [43]. Потенциальная роль вовлечения В-клеток в патогенез БСРВ подтверждается гистологическими и иммуногистохимическими результатами исследова-

ования биоптатов лимфатических узлов, хотя это требует уточнения [44]. Установлено, что помимо продукции антител В-клетки действуют как антиген-презентирующие клетки, активируя Т-клетки, а недавно им стали отводить важную роль в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов [45].

Диагностика БСРВ вызывает определенные затруднения. Клиническое подозрение на наличие БСРВ обоснованно при наличии следующих симптомов: лихорадка, сыпь, артрит, подобное септическому, три отрицательных посева крови, отрицательный эффект антибиотиков, положительный эффект глюкокортикоидов (ГК). Необходимо исключение других состояний, таких как вирусные заболевания, реактивный артрит, системные ревматические заболевания (например, дерматомиозит), гематологические злокачественные новообразования. Характерные лабораторные признаки: отрицательные тесты на РФ и антиядерные антитела (АНА), повышение показателей СОЭ и СРБ, сывороточного ферритина >1000 нг/мл, гликозилированного ферритина $>20\%$ нормальной концентрации, АЛТ и АСТ, снижение сывороточного альбумина, лейкоцитоз $>10,0 \cdot 10^9/л$, умеренная нормоцитарная анемия, умеренный реактивный тромбоцитоз. Разработаны диагностические критерии БСРВ, наиболее широко применяемые из них представлены в табл. 1 [46–48].

В разных странах БСРВ имеет особенности, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 2.

Еще одним предметом обсуждения может быть варибельность понятия «взрослый» или «совершеннолетний» в разных регионах нашей планеты (возраст «совершеннолетия» колеблется от 14 лет до 21 года).

Ученые Вашингтонского университета [10] и другие исследователи, длительно наблюдавшие БСРВ [20], выделяют:

- эпизодические системные атаки с артритом или без него;
- эпизодический олигоарткулярный артрит;
- деформирующий хронический артрит, требующий хирургического вмешательства и длительной противовоспалительной терапии.

В настоящее время чаще выделяют три клинических варианта БСРВ (табл. 3), каждый из которых наблюдается примерно у 1/3 больных [31, 52].

Основой лечения длительное время были высокие дозы салицилатов. В педиатрической литературе описаны случаи лихорадки на фоне приема 2,4 г/сут аспирина с развитием ремиссии при повышении дозы до 3,0 г/сут [19]. Позже рекомендовалось применение индометацина в дозе 100–200 мг/сут [14]. Больным с лихорадкой и системными симптомами

Таблица 1

Диагностические критерии БСРВ

Авторы	Критерии		Диагноз
	большие	малые	
Yamaguchi M. et al. [46]	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед 2. Артралгии ≥ 2 нед 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/л$)	1. Боли в горле 2. Лимфоаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные РФ и АНА	Исключить: 1) инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз), 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
Cush J.J. et al. [47]	2 балла за каждый критерий 1. Ежедневная лихорадка $>39^\circ\text{C}$ 2. Стиловская (быстро исчезающая) сыпь 3. Лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9/л$, СОЭ >40 мм/ч 4. Отрицательные тесты РФ, АНА 5. Анкилоз лучезапястного сустава	1 балл за каждый критерий 1. Начало до 35 лет 2. Артрит 3. Предшествующие боли в горле 4. Нарушение функции печени 5. Серозит 6. Анкилоз шейного отдела и предплечья	Вероятная БСРВ: 10 баллов в течение 12 нед наблюдения. Определенная БСРВ: 10 баллов в течение 6 мес
Fautrel V. et al. [48]	1. Кратковременная лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгия 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Гранулоцитоз $\geq 80\%$ 6. Гликозилированный ферритин $\geq 20\%$	1. Макулопапулезная сыпь 2. Лейкоцитоз $>10 \cdot 10^9/л$	Требуется 4 и более больших критериев или 3 больших и 2 малых критерия

назначали преднизолон не менее 1 мг/сут [10]. Появившиеся затем фенопрофен, сулиндак и напроксен были эффективны у ряда больных с лихорадкой и системными симптомами, но более чем у половины больных было необходимо назначение ГК для контроля лихорадки [12, 14]. Хорошей стратегией считался прием ГК по альтернативным дням, что позволяет минимизировать неблагоприятные реакции. Рекомендовалось даже лечение высокими дозами ГК по альтернативным дням в комбинации с аспирином или индометацином тех больных, у которых нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) мало влияли на системные проявления болезни. Только небольшой группе больных, которым не помогли высокие дозы ГК, назначали цитостатики [53].

До недавнего времени БСРВ продолжали традиционно лечить НПВП, ГК, базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), преимущественно метотрексатом. Специальные исследования показали, что НПВП эффективны в качестве монотерапии только у 7–15% больных [49]. В дальнейшем было установлено, что 88% больных нуждаются в ГК для контроля симптомов [38]. В пересчете на преднизолон начальная доза составляла 0,5–1 мг/кг/сут перорально. В рефракторных случаях с успехом применялась пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном [54]. Несмотря на эффективное подавление системных и суставных симптомов, ГК не предотвращали анатомическую деструкцию суставов (подтвержденную рентгенологически) при хронической суставной форме заболевания [37]. БПВП назначали в тех случаях, когда применение ГК не вызывало ремиссии или когда было необходимо их снижение [2]. В настоящее время общей практикой становится раннее назначение БПВП, особенно у больных с длительной лихорадкой и поражением суставов, поскольку у части больных развивается деструкция костей, несмотря на применение ГК [55]. Помимо метотрексата применялись другие БПВП: циклоспорин [56], гидроксихлорохин, препараты золота, пеницилламин, азатиоприн, лефлуномид [38, 57], циклофосфамид [20], такролимус [58]. Имеются немногочисленные сообщения об успешном применении внутривенного иммуноглобулина [59, 60] и его комбинации с микофенолата мофетиллом [61].

Учитывая, что ряд больных не отвечали на общепринятое лечение препаратами первой линии (метотрексат, преднизолон, НПВП), рас-

Таблица 2

Сравнительные данные по клиническим проявлениям БСРВ в разных странах

Параметры	Япония [36]	Канада [49]	Франция [26]	Норвегия [50]	Турция [51]
Больные, n	90	62	65	13	95
Женщины, n	74	28	31	34	50
Возраст, годы	16–45	16–45	16–45	15–77	16–82
Лихорадка, %	100	100	94	100	99
Артрит, %	72	94	69	69	85
Сыпь, %	87	87	85	77	82
Боли в горле, %	70	92	68	62	66
Гепатомегалия, %	48	44	9	23	45
Спленомегалия, %	65	55	22	23	42
Лимфоаденопатия, %	69	74	48	62	37
Анемия, %	59	68	50	Н. д.	75
Увеличение СОЭ, %	95	100	95	100	94
Повышение уровней печеночных ферментов, %	85	76	51	62	64

Примечание. Н. д. – нет данных.

сматривается применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), хорошо известных по их эффективности при РА. Подавление таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α, ИЛ 1 и 6, явилось решающим фактором в лечении рефрактерных форм БСРВ. Первым из этой группы был использован этанерцепт, который в открытом пилотном исследовании оказался эффективным у 66,7% из 12 больных БСРВ [62]. В последующих немногочисленных исследованиях подтвержден положительный лечебный эффект этанерцепта при БСРВ [63]. В ряде открытых исследований при недостаточном эффекте метотрексата и преднизолона при БСРВ инфликсимаб вызывал

Таблица 3

Клинические варианты БСРВ

Клинический вариант БСРВ	Симптомы	Прогноз
Самоограничивающаяся/ моноциклическая [38]	Лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты	Большинство больных достигают ремиссии в течение года после начала эпизода. Прогноз благоприятный
Прерывистая/ полициклическая [49]	Возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него	Полная ремиссия между эпизодами, которые имеют тенденцию к урежению и меньшей выраженности, чем начальные
Хроническая суставная [38]	Преимущественно суставные симптомы	Может наблюдаться деструкция суставов, необходимо хирургическое вмешательство. Прогноз неблагоприятный

ремиссию [64–68]. Интересно, что переход с одного ингибитора ФНО α на другой не так эффективен, как при РА [69]. Имеются единичные сообщения об эффективности адалимумаба при рефрактерной к метотрексату и преднизолону БСРВ [70]. Некоторые исследователи при рефрактерной к традиционному лечению БСРВ использовали антагонист рецептора ИЛ 1 (анакинру) [71]. В одном из первых сообщений об успешном применении этого препарата при БСРВ с частыми обострениями и недостаточной эффективностью преднизолона в дозе 1 мг/кг, ряда БПВП и инфликсимаба показано быстрое улучшение системных и суставных проявлений после его подкожного введения по 100 мг/сут [72]. В следующей статье описано успешное применение препарата у 4 больных БСРВ [73]. При этом заболевании анакинра оказалась эффективнее, нежели при РА. Однако после ее отмены у 2 больных наблюдалось обострение, прошедшее только после возобновления лечения. Дополнительно это подтверждало, что лечебный эффект ингибиторов ФНО α обусловлен уменьшением продукции ИЛ 1, поскольку ФНО α индуцирует ИЛ 1. Было установлено также, что при БСРВ уровень ИЛ 6 выше, чем у здоровых [41]. В дальнейшем было показано, что блокада ИЛ 6 эффективна при рефрактерной БСРВ [74]. В табл. 4 представлены данные о применении ГИБП при БСРВ.

Еще 3 года назад терапевтические подходы к лечению БСРВ выглядели следующим образом: небольшие дозы преднизолона и метотрексат. В случае ответа проводилась регулярная оценка клинических симптомов до полной ремиссии. Периодически осуществлялось тестирование характерных лабораторных показателей (ферритин) и неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов (общий анализ крови, печеночные ферменты) на протяжении всего периода лечения. При отсутствии лечебного эффекта назначалась анакинра, а в случае неудачи ГИБП второй линии – ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт). При отсутствии лечебного эффекта – препараты второй линии: лефлуномид, циклоспорин, внутривенная форма иммуноглобулина, азатиоприн, циклофосфамид, такролимус, препараты золота.

Несмотря на успешное применение в последние годы ингибиторов ФНО α , ингибиторов рецепторов ИЛ 6 и 1, имеются случаи рефрактерной БСРВ и на фоне лечения этими препаратами [91]. Поэтому сообщения об индукции ремиссии ритуксимабом у больных БСРВ, резистентных к инфликсимабу и этанерцепту, позволили обсудить целесообразность деплеции В-клеток при БСРВ [92]. Следует отметить, что при этом лабораторный ответ более замедленный, нежели при назначении препаратов, прямо влияющих на провоспалительные цитокины. Так,

нормализация лабораторных показателей, включая лейкоцитоз и уровень СРБ, происходит в течение недели после первой инфузии тоцилизумаба [93], а полный клинико-лабораторный ответ отмечался после 7 инфузий [94]. Сходный быстрый клинический ответ, подтвержденный данными ультразвукового исследования суставов, описан у больных БСРВ после применения анакинры [95]. Возможно, это различие в скорости развития лечебного эффекта связано с отличием роли В-клеток в патогенезе БСРВ. Более того, возникла гипотеза [96] о значении поликлональной гиперглобулинемии с повышением уровней IgG и IgA, позволяющим прогнозировать лечебный эффект ритуксимаба. Гипергаммаглобулинемия может наблюдаться у ряда больных БСРВ (до 69%), но не считается маркером активности заболевания [97]. В целом ритуксимаб можно считать альтернативным препаратом при рефрактерных случаях БСРВ [98].

Клиническая картина БСРВ за прошедшее столетие не изменилась, недавно проведенный ретроспективный анализ 104 больных показал, что основными симптомами остаются: лихорадка (100%), быстроисчезающая макулопапулезная сыпь (95%), полиартралгия (90%), боли в горле (78%), лимфаденопатия (66%), гепатоспленомегалия (57%), нейтрофилез (98%),

Таблица 4

Международный опыт применения ГИБП при БСРВ

Препарат, исследование	Число больных	Схема лечения	Ремиссия
Инфликсимаб		Инфликсимаб + БПВП+ГК	91% (40/44)
Всего больных	44		
Kraetsch H.G. et al. [75]	6		
Dechant C. et al. [76]	8		
Fautrel B. et al. [69]	15		
Kokkinos A. et al. [65]	4		
Cavagna L. et al. [64]	3		
Huffstutter J. et al. [66]	2		
Caramaschi P. et al. [68]	1		
Bonilla Hernan M.G. et al. [67]	2		
Dilhuydy M.S. et al. [77]	1		
Michel M. et al. [78]	1		
Olivieri I. et al. [79]	1		
Этанерцепт		Этанерцепт + метотрексат + ГК	72% (18/25)
Всего больных	25		
Husni M.E. et al. [62]	12		
Fautrel B. et al. [69]	10		
Serratrice J. et al. [80]	1		
Kumari R., Uppal S.S. [81]	1		
Asherson R.A., Pascoe L. [82]	1		
Адалимумаб		Адалимумаб + метотрексат + ГК	100% (1/1)
Benucci M. et al. [83]	1		
Анакинра		Анакинра + метотрексат + ГК	91% (21/23)
Всего больных	23		
Haraoui B. et al. [84]	4		
Fitzgerald A.A. et al. [73]	4		
Kotter I. et al. [85]	4		
Kallioliias G.D. et al. [86]	4		
Vasques Godinho F.M. et al. [87]	1		
Rudinskaya A., Trock D.H. [88]	1		
Quartuccio L., De Vita S. [89]	1		
Chu C. et al. [90]	4		
Тоцилизумаб		Тоцилизумаб + метотрексат + ГК	100% (1/1)
Iwamoto M. et al. [74]	1		

нарушение функции печени (62%), увеличение СОЭ (96%), гиперферритинемия (99%). ГК и иммуносупрессанты получали соответственно 95 и 63% больных. Преднизолон в дозе $\geq 0,8$ мг/кг/сут вызывал быструю ремиссию, однако число обострений было высоким и зависело от количества лейкоцитов, уровня сывороточного ферритина, показателя СОЭ и дозы ГК [99]. Установлено также, что у больных, не отвечающих на ГК, в начале болезни повышен риск развития хронического артрита ($p < 0,001$). БПВП эффективны у 60% стероидорезистентных больных, а ГИБП — у 83% больных, резистентных к ГК и БПВП [100]. Сообщение об успешном применении абатацепта при БСРВ, не отвечавшей на лечение БПВП, ингибиторами ФНО α и анакинрой, указывает на важную роль активации Т-клеток в рефрактерных случаях [101]. Возможно, рефрактерность к разным видам лечения обусловлена наличием нескольких субтипов болезни.

Несмотря на колоссальный прогресс медицины, поставить диагноз БСРВ по-прежнему трудно, особенно если в процесс вовлечены легкие. Совсем недавно описан 24-летний больной с лихорадкой, легочными инфильтратами и правосторонним плевральным выпотом. Пневмония была исключена, учитывая отсутствие эффекта антимикробной терапии, отрицательные тесты на инфекцию и высокий уровень ферритина. Согласно критериям М. Yamaguchi и соавт. [46] диагностирована БСРВ [102]. Наш собственный опыт подтверждает диагностические трудности, возникающие при наблюдении больных с лихорадкой неясной этиологии [103].

На последнем конгрессе EULAR представлено сообщение о 24 (59% мужчин) случаях БСРВ, начавшейся в возрасте $37,6 \pm 14,4$ года и проявлявшейся лихорадкой (у 100%), артралгиями (у 64%), лейкоцитозом (у 48%), лимфоаденопатией (у 48%), спленомегалией (у 48%), гиперферритинемией (у 36%), повышением трансаминаз (у 28%), кожной сыпью (у 24%), болями в горле (у 24%). Один больной умер от диссеминированного внутрисосудистого свертывания, другой — в результате развития синдрома активированных макрофагов через 3 года после начала болезни. Авторы обратили внимание на то, что у многих больных развилась стабильная ремиссия в результате лечения гидроксихлорохином, что, по их мнению, требует специального изучения [104]. В другом со-

общении о 45 (60% женщин) больных БСРВ авторы обнаружили два возрастных пика заболеваемости (25–35 лет и 55–65 лет) [105]. Все больные изначально получали умеренные и высокие дозы ГК, для постепенной их отмены 71% больных был назначен метотрексат. 9 больным была назначена комбинация метотрексата и циклоспорина, ремиссия достигнута у 8 из них. У 6 больных эффективными оказались ГИБП (ингибиторы ФНО α , анакинра и абатацепт). НПВП назначались кратковременно [106]. Еще в одном сообщении подтверждена эффективность тоцилизумаба в лечении БСРВ, хотя не ясно его лечебное действие при высокой активности процесса, поскольку у больной с неэффективностью высоких доз ГК после дополнительного назначения тоцилизумаба развился синдром активации макрофагов, потребовавший лечения циклоспорином. В дальнейшем лечение тоцилизумабом позволило быстро уменьшить дозу ГК [107]. Эффективным оказался тоцилизумаб и при рефрактерной (высокие дозы ГК, пульс-терапия ГК, циклоспорин, этанерцепт) БСРВ, осложнившейся тромботической тромбоцитопенической пурпурой [108]. В последнее время опубликованы еще несколько сообщений об успешном применении тоцилизумаба при БСРВ, в том числе и рефрактерной к ГИБП (анакинре и ингибиторам ФНО α) [109–111].

Таким образом, представленная медицинской общественности в 1971 г. Е. Bywaters «болезнь 14 взрослых», имевшая сходную клиническую картину с заболеванием, описанным G. Still у детей, и поэтому названная БСРВ, в действительности уже была известна еще три четверти века назад, правда, в течение всего этого времени не получила ни должного признания, ни соответствующего названия. За последующие 40 лет выделены клинические варианты и разработаны международные диагностические критерии и принципы лечения БСРВ, но этиологические факторы и патогенез еще нуждаются в уточнении.

До настоящего времени не изучена распространенность БСРВ в России, не проводилось сравнительной оценки эффективности и безопасности современных лекарственных препаратов при этом заболевании, не разработано методов, позволяющих прогнозировать эффективность лечения, что диктует необходимость соответствующих исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ, 1995.
2. Efthimiou P., Paik P.K., Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564–72.
3. Bannatyne G.A., Wohlmann A.S. Rheumatoid Arthritis: Its clinical history, etiology and pathology. *Lancet* 1896;1:1120–5.
4. Still G.F. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans* 1897;80:47–65.
5. Reimann H.A., de Bardinis C.T. Periodic cyclic neutropenia, an entity. *Blood* 1949;4:1109–16.
6. Wissler H. Uber eine besondere Form sepsisahnlicher krankheiten (subsepsishyperergica). *Z Kinderheilkd* 1964;94:1–23.
7. Hegglin R., Uehlinger E. Klinische Demonstrationen: Febris periodica hyperergica. *Schweiz Med Wschr* 1964;94:675–85.
8. Fanconi G. Uber einen Fall von Subsepsis allergica. *Wissler. Helv Paediatr Acta* 1946;1:532–7.
9. Riulet J. Syndrome de Wissler-Fanconi. *Rev Rhum Mal Osteartic* 1964;31:388–97.
10. Larson E.B. Adult Still's disease — recognition of a clinical syndrome and recent experience. *West J Med* 1985;142:665–71.
11. Wissler H. Subsepsis allergica. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1965;23:202–20.
12. Bywaters E.G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121–33.
13. Bywaters E.G. Categorization in medicine: A survey of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1967;26:185–93.
14. Bujak J.S., Aptekar R.G., Decker J.L. et al. Juvenile rheumatoid arthritis in the adult presenting as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 1973;52:431–44.
15. Fabricant M.S., Chander S.B., Friou G.J. Still's disease in adults: A cause of prolonged undiagnosed fever. *JAMA* 1973;225:273–5.
16. Caroit M., Mathieu M., Kahn M.F. et al. Maladie de Still de l'adulte et syndrome de Wissler-Fanconi. *Rev Rhum Mal Osteartic* 1973;40:1–8.
17. Calabro J.J., Marchesano J.M. Fever associated with juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1967;276:1–18.
18. Isdaile I.C., Bywaters E.G. The rash in

- Still's disease. *Quart J Med* 1956;25:377–87.
19. Calabro J.J., Cruess R.L., Levinson J.E. et al. Juvenile rheumatoid arthritis. *Patient Care* 1977;11:70–116.
 20. 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;25:647–53.
 21. Medsger T.A., Christy W.C. Carpal arthritis with ankylosis in late-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 1976;19:232–42.
 22. Healey L.A., Willkens R.F. Tarsal arthritis with ankylosis in late-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 1982;25:1254–6.
 23. Jamieson T.W. Adult Still's disease complicated by cardiac tamponade. *JAMA* 1983;249:2065–6.
 24. Tesser J.R., Pisko E.J., Hartz J.W. et al. Chronic liver disease and adult Still's disease. *Arthr Rheum* 1982;25:579–82.
 25. Baker D.G., Schumacher H.R., Reginato A.J. Fifteen patients with adult onset Still's disease: Life-threatening liver failure in two (Abstr). *Arthr Rheum* 1979;22:590.
 26. 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;62:748–57.
 27. Pelkonen P., Swanluong K., Siimes M.A. Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:64–8.
 28. Gonzalez-Hernandez T., Martin-Mola E., Fernandez-Zamoeano A. et al. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1989;16:412–3.
 29. Fautrel B., Le Moel G., Saint-Marcoux B. et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322–9.
 30. Fautrel B. Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? *J Bone Spine* 2002;69:355–7.
 31. Cush J.J. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000;49:1–4.
 32. Van Reeth C., Le Moel G., Lasne Y. et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994;21:890–5.
 33. Akritidis N., Giannakakis I., Giouglis T. Ferritin levels and response to treatment in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:201–2.
 34. 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;54:587–90.
 35. Wakai K., Ohta A., Tamakoshi A. et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997;7:221–5.
 36. Ohta A., Yamaguchi M., Tsunematsu T. et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17:1058–63.
 37. Van de Putte L.B., Wouters J.M. Adult-onset Still's disease. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1991;5:263–75.
 38. 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;61:1055–65.
 39. Sampalis J.S., Medsger T.A., Fries J.F. et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:2049–54.
 40. Kontzias A., Efthimiou P. Adult-Onset Still's Disease Pathogenesis, Clinical Manifestations and Therapeutic Advances. *Drugs* 2008;68:319–37.
 41. Hoshino 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;25:396–8.
 42. 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;30:1093–6.
 43. Kotter I., Wacker A., Koch S. et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthr Rheum* 2007;37:189–97.
 44. Jeon Y.K., Paik J.H., Park S.S. et al. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol* 2004;57:1052–6.
 45. Jamin C., Morva A., Lemoine S. et al. Regulatory B lymphocytes in humans. A potential role in autoimmunity. *Arthr Rheum* 2008;58:1900–6.
 46. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424–30.
 47. Cush J.J., Medsger T. Jr., Christy W.C. et al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthr Rheum* 1987;30:186–94.
 48. Fautrel B., Zing E., Golmard J.L. et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:194–200.
 49. Pouchot J., Sampalis J.S., Beaudet F. et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118–36.
 50. Evensen K.J., Nossent H.C. Epidemiology and outcome of adult onset Still's disease in northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2006;35:48–51.
 51. Pay S., Turkcapar N., Kalyoncu M. et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:639–44.
 52. Mandl L., Esdaile J.M. Adult Still's disease. *Up To Date*. <http://www.uptodate.com/> (accessed 14 February 2006).
 53. Kaplinsky N., Paas M., Frankl O. An adult form of juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1980;140:1073–4.
 54. Khraishi M., Fam A.G. Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy. *J Rheumatol* 1991;18:1088–90.
 55. Bamberg P., Thomas R.J., Malhotra H.S. et al. Adult onset Still's disease: clinical experience with 18 patients over 15 years in northern India. *Ann Rheum Dis* 1992;51:529–32.
 56. Shojania K., Chalmers A., Rangno K. Cyclosporin A in the treatment of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1995;22:1391–2.
 57. Cefle A. Leflunomide and azathioprine combination in refractory adult-onset Still's disease. *Ann Pharmacother* 2005;39:764–7.
 58. Murakami K., Fujii T., Yukawa N. et al. Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus. *The Japan Rheum. Association. Modern Rheumatol* 2007;17:167–70.
 59. Mahmud T., Hughes G.R. Intravenous immunoglobulin in the treatment of refractory adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999;26:2067–8.
 60. Vignes S., Wechsler B., Amoura Z. et al. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:295–8.
 61. Bennett A.N., Peterson P., Sangle S. et al. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:795–9.
 62. Husni M.E., Maier A.L., Mease P.J. et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthr Rheum* 2002;46:1171–6.
 63. Kuek A., Weerakoon A., Ahmed K. et al. Adult-onset Still's disease and myocarditis: successful treatment with intravenous immunoglobulin and maintenance of remission with etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1043–4.
 64. Cavagna L., Caporali R., Epis O. et al. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:329–32.
 65. Kokkinos A., Iliopoulos A., Greka P. et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab: a prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45–9.
 66. Huffstutter J., Sienknecht C. Treatment of resistant adult Still's disease with infliximab: a report of 2 cases. *J Clin Rheumatol* 2004;10:218–21.
 67. Bonilla Hernan M.G., Cobo Ibanez T., de Miguel Mendieta E. et al. Infliximab (anti-TNF-alpha) treatment in patients with adult Still's disease: experience in 2 cases [in Spanish]. *Ann Med Interna* 2004;21:23–6.
 68. Caramaschi P., Biasi D., Carletto A. et al. A case of adult onset Still's disease treated with infliximab [letter]. *Clin Exp Rheumatol*

- 2002;20:113.
69. Fautrel B., Sibilia J., Mariette X. et al. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262–6.
70. Benucci M., Li G.F., Del Rosso A. et al. Adalimumab (anti-TNF-alpha) therapy to improve the clinical course of adult-onset Still's disease: the first case report [letter]. *Clin Exp Rheum* 2005;23:733.
71. Efthimiou P., Georgy S. Pathogenesis and management of adult onset Still's disease. *Semin Arthr Rheum* 2006;36:144–52.
72. Godinho F., Santos M.J., Canas Da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647–8.
73. Fitzgerald A.A., Leclercq S.A., Yan A. et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 2005;52:1794–803.
74. Iwamoto M., Nara H., Hirata D. et al. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 2002;46:3388–9.
75. Kraetsch H.G., Antoni C., Kalden J.R. et al. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl. 3):55–7.
76. Dechant C., Schauenberg P., Antoni C.E. et al. Long-term outcome of TNF blockade in adult-onset Still's disease [in German]. *Dtsch Med Wschr* 2004;129:1308–12.
77. Dilhuydy M.S., Vatan R., Etienne G. et al. Prolonged efficacy of infliximab for refractory adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:121–2.
78. Michel M., Duvoux C., Hezode C. et al. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624–5.
79. Olivieri I., de Stefano G., Padula A. et al. Infliximab in a case of early adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22:369–70.
80. Serratrice J., Granel B., Disdier P. et al. Resolution with etanercept of nephrotic syndrome due to renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Am J Med* 2003;115:589–90.
81. Kumari R., Uppal S.S. Prolonged remission in adult-onset Still's disease with etanercept. *Clin Rheumatol* 2006;25:106–8.
82. Asherson R.A., Pascoe L. Adult onset Still's disease: response to Enbrel. *Ann Rheum Dis* 2002;61:859–60.
83. Benucci M., Li G.F., Del Rosso A. et al. Adalimumab (anti-TNF-alpha) therapy to improve the clinical course of adult-onset Still's disease: the first case report [letter]. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:733.
84. Haraoui B., Bourrelle D., Kaminska E. Anakinra in the treatment of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl.):293–4.
85. Kotter I., Wacker A., Koch S. et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthr Rheum* 2007;37:189–97.
86. Kalliolias G.D., Georgiou P.E., Antonopoulos I.A. et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled. *Ann Rheum Dis* 2007;66:842–3.
87. Vasques Godinho F.M., Parreira Santos M.J., Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647–8.
88. Rudinskaya A., Trock D.H. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset Still disease with anakinra. *J Clin Rheumatol* 2003;9:330–2.
89. Quartuccio L., De Vita S. Interleukin 1 receptor antagonist therapy-induced thrombocytopenia in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2007;34:892–3.
90. Chu C., Hughes G., Karr N. et al. Interleukin-1 blockade is an effective treatment of adult onset Still's disease. *Arthr Rheum* 2005;52:4101.
91. Lequerre T., Quartier P., Rosellini D. et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302–8.
92. Ahmadi-Simab K., Lamprecht P., Jankowiak C., Gross W.L. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1117–8.
93. Nakahara H., Mima T., Yoshio-Hoshino N. et al. A case report of a patient with refractory adult onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 2009;19:69–72.
94. De Bandt M., Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:153–4.
95. Priori R., Ceccarelli F., Baqrone F. et al. Clinical, biological and sonographic response to IL-1 blockade in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:933–7.
96. Bartoloni E., Alunno A., Luccioli F. et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:888–9.
97. Appenzeller S., Castro G., Costallat L. et al. Adult-onset Still disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol* 2005;11:76–80.
98. Arkfeld D.G. The potential utility of B cell-directed biologic therapy in autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 2008;28:205–15.
99. Kong X.D., Xu D., Zhang W. et al. Clinical features and prognosis in adult-onset still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol* 2010;29:1015–9.
100. Franchini S., Dagna L., Salvo F. et al. Efficacy of traditional and biological agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 2010, Apr 29 [Epub. ahead of print].
101. Quartuccio L., Maset M., De Vita S. Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:265–7.
102. Ak O., Ozer S., Cag Y., Karagöz G. An adult onset Still's disease mimicking pneumonia. *Rheumatol Int* 2010, Apr 2 [Epub. ahead of print].
103. Муравьев Ю.В., Жуковская Г.Н., Лебедева В.В. О синдроме Стилла у взрослых. *Ревматология* 1991;1:37–40.
104. Carli L., Rizelli G.M.L., d'Ascanio A. et al. Adult onset Still's disease: analysis of a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):716.
105. Salvin S., Quartuccio L., Moroldo T. et al. Clinical characterization and treatment outcome in a monocentric cohort of 45 patients with adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):710.
106. Perdan-Pirkmajer K., Praprotnik S., Tomsic M. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010, Aug 24 [Epub. ahead of print].
107. Kobayashi M., Takahashi Y., Yamashita H. et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol* 2010, Aug 26 [Epub. ahead of print].
108. Sumida K., Ubara Y., Hoshino J. et al. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2010, Mar 12 [Epub. ahead of print].
109. Matsumoto K., Nagashima T., Takatori S. et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2009;28:485–7.
110. Yoshimura M., Makiyama J., Koga T. et al. Successful treatment with tocilizumab in a patient with refractory adult-onset Still's disease (AOSD). *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:141–2.
111. Puechal X., de Bandt M., Berthelot J.M. et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010, Aug 25 [Epub. ahead of print].

Поступила 6.09.10