

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 6

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о реprints можно получить в редакции. Тел. (495) 649-14-95; эл. почта: info@jrbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.498>

Синдром активации макрофагов во время беременности как фатальное осложнение системного идиопатического артрита

П.А. Шестерня¹, В.Б. Цхай¹, М.И. Базина¹, И.В. Матвеева²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3

Для контактов: Виталий Борисович Цхай, e-mail: tchai@yandex.ru

Резюме

Согласно современной концепции, юношеский артрит с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит, сЮИА) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как редкие аутовоспалительные заболевания, в иммунопатогенезе которых лежат объединяющие оба данных заболевания механизмы. Несмотря на развитие заболеваний в детском и молодом возрасте, вопросы репродукции при этих заболеваниях остаются практически не изученными. В статье представлен клинический случай материнской смертности 22-летней первородящей женщины, проведен анализ тактики ведения сЮИА, осложнившийся синдромом активации макрофагов во время беременности.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, сЮИА, синдром активации макрофагов, болезнь Стилла взрослых, беременность, тоцилизумаб, материнская смертность

Для цитирования: Шестерня П.А., Цхай В.Б., Базина М.И., Матвеева И.В. Синдром активации макрофагов во время беременности как фатальное осложнение системного идиопатического артрита. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(6):898–907. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.498>.

Macrophage activation syndrome during pregnancy as a fatal complication of systemic idiopathic arthritis

Pavel A. Shesternya¹, Vitaly B. Tskhay¹, Marina I. Bazina¹, Irina V. Matveeva²

¹Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia

Corresponding author: Vitaly B. Tskhay, e-mail: tchai@yandex.ru

Abstract

According to the current concept, juvenile arthritis with a systemic onset (systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA) and adult-onset Still's disease (ASD) are considered as rare autoinflammatory diseases, with the underlying immunopathogenesis being based on the mechanisms bridging both of such diseases. Despite they develop in childhood and young age, the issues of reproduction occurring during these pathologies virtually unexplored. The article presents a clinical case of maternal death in a 22-year-old primiparous woman and analyzes the tactics of sJIA management, which was complicated by pregnancy-related macrophage activation syndrome.

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA, macrophage activation syndrome, adult-onset Still's disease, pregnancy, tocilizumab, maternal mortality

For citation: Shesternya P.A., Tskhay V.B., Bazina M.I., Matveeva I.V. Macrophage activation syndrome during pregnancy as a fatal complication of systemic idiopathic arthritis. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(6):898–907. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.498>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Длительное время преемственность терапии пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) при переходе во взрослую сеть оставалась серьезной проблемой, поскольку чаще всего сопровождалась сменой диагноза.
- ▶ Вопросы репродукции при сЮИА остаются крайне мало изученными.
- ▶ Широкое внедрение в клиническую практику антицитокиновой биологической терапии сопровождается новыми междисциплинарными задачами.

Что нового дает статья?

- ▶ Развитие синдрома активации макрофагов (САМ) на фоне беременности является одним из наиболее грозных и потенциально фатальным осложнением.
- ▶ Лечение САМ требует активного и тщательного контроля со стороны всей междисциплинарной команды.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Необходимо акцентирование внимания врачей различных специальностей на особенностях диагностики и ведения сЮИА и САМ при планировании прегравидарной подготовки.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ For a long time, continuity of therapy for patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) upon transition to the adult healthcare remained a serious problem, because most often it was accompanied by a change in diagnosis.
- ▶ Issues of reproduction in sJIA remain extremely poorly studied.

- ▶ The widespread introduction of anticytokine biological therapy into clinical practice is accompanied by new interdisciplinary tasks.

What are the new findings?

- ▶ The development of macrophage activation syndrome (MAS) during pregnancy is one of the most serious and potentially fatal complications.
- ▶ Treatment of MAS requires active and careful monitoring by entire interdisciplinary team.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It is necessary to focus on alertness of doctors from various specialties on the features of sJIA and MAS diagnostics and management while planning preconception preparation.

Введение / Introduction

В 1897 г. Джордж Фредерик Стилл описал 22 ребенка с тем, что сейчас называется системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) [1]. Впервые болезнь Стилла взрослых (БСВ) была описана в 1971 г. Эриком Байуотерсом, который определил заболевание на основе клинического и лабораторного сходства с болезнью Стилла у подростков [2]. Вопрос о том, относятся ли БСВ и сЮИА к одному и тому же заболеванию, все еще обсуждается, но имеющиеся научные данные убедительно свидетельствуют о том, что БСВ и сЮИА являются одним и тем же заболеванием [3, 4].

До сих пор мало что известно о взаимодействии между БСВ и беременностью [5, 6]. Хотя известно, что начало БСВ, хотя и редко, может впервые отмечаться во время беременности [7]. L. Plaçaïs с соавт. (2018) предполагают, что БСВ, дебютирующий во время беременности, по-видимому, является специфическим подтипом заболевания с системными проявлениями, угрожающими жизни обострениями в I и II триместрах и развитием таких акушерских осложнений, как недоношенность и синдром задержки роста плода [8]. В исследовании M. Gerfaud-Valentin с соавт. (2014) рассмотрели связь между БСВ и беременностью. Среди женщин, не имевших диагностированной ранее БСВ, манифестация заболевания приходилась на I или II триместр. В значительной части случаев беременности отмечались маловодие и недоношенность, но без опасных для жизни осложнений. При наличии диагностированной БСВ всплески активности

были менее частыми и возникали преимущественно во II триместре и послеродовом периоде [5]. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в Норвегии, подтвержден высокий риск рецидива активности ЮИА после родоразрешения. Было установлено, что у женщин с ЮИА (135 беременностей у 114 женщин) активность заболевания была самой высокой через 6 нед после родов, но в целом низкой и стабильной в период беременности [9].

Хорошо известно, что во многом исходы беременности зависят от степени контроля активности заболевания в прегравидарный период, продолжения лечения в течение гестации. Ретроспективный анализ 22 случаев беременности у 16 пациенток с ЮИА за период 2010–2018 гг., проведенный A. García-Fernández с соавт. (2021), убедительно подтверждает данный постулат. Все случаи обострения заболевания во время беременности и 75 % случаев обострения в послеродовом периоде наблюдались у пациенток, которые отменили противоревматические и биологические препараты в начале беременности. Преждевременные роды произошли в 20 % случаев; у всех этих пациенток отмечено обострение заболевания во время беременности [10].

Согласно литературным данным, наиболее частыми и жизнеугрожающими осложнениями БСВ являются гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, включая синдром активации макрофагов (САМ), острый респираторный дистресс-синдром, миокардит/перикардит, фульминантный гепатит [3, 4, 11, 12]. Частота развития САМ, являющегося одним из наиболее грозных осложнений БСВ, достигает 15,0–23,5 % [4, 12].

Однако в доступной литературе нами найдены единичные публикации о развитии САМ у пациенток с БСВ во время беременности. Верификация САМ во время беременности вызывает большие сложности. Перечень патологических состояний, требующих проведения дифференциальной диагностики, включает HELLP-синдромом, атипичный гемолитико-уремический синдром (АГУС), тромботическую микроангиопатию (ТМА), гепатит беременных и др.

В 2021 г. А. Peters с соавт. представили первое сообщение о дебюте БСВ в III триместре беременности, которая проявилась как САМ. У ранее здоровой 26-летней женщины на 35-й неделе беременности появились лихорадка, тахикардия и гипотензия, характерные лабораторные сдвиги – анемия, тромбоцитопения, гипофибриногенемия, повышение уровня ферритина и печеночных ферментов [13]. Имеются описания двух случаев обострения имевшейся ранее БСВ в III триместре беременности, которые также требовали сложной дифференциальной диагностики [14, 15]. В обоих случаях одним из ключевых диагностических параметров было значительное повышение уровня ферритина.

В течение двух последних десятилетий отработывались диагностические критерии САМ, которые в своей финальной версии были представлены Американской коллегией ревматологов (англ. American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лигой (англ. European League Against Rheumatism, EULAR) в 2016 г. [16]. Обязательными признаками САМ у больного с ЮИА являются лихорадка и гиперферритинемия > 684 нг/мл в сочетании, как минимум, с двумя из четырех критериев: тромбоцитопения ($\leq 181 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ > 48 ЕД/л), повышение уровня триглицеридов (> 156 мг/дл), гипофибриногенемия ($\leq 3,6$ г/л).

Если посмотреть на все предшествующие диагностические критерии, то наиболее значимым лабораторным маркером САМ является ферритин – основной внутриклеточный белок, ответственный за аккумуляцию железа в клетке. При САМ его уровень повышается и служит маркером системной воспалительной реакции. При этом пороговое значение ферритина, используемое в качестве диагностического, интерпретировалось в широком диапазоне – от 400 до 10000 нг/мл. Важным обстоятельством является изменение соотношения между фракциями ферритина в сыворотке; при массивном высвобождении внутриклеточного белка вследствие цитолиза резко возрастает доля негликозилированного ферритина [17].

Сложность диагностики САМ связана со многими факторами – неизвестной частотой, наличием субклинических и хронических форм, схожестью клинических проявлений с сепсисом, а нередко и ассоциацией двух этих патологических состояний. Однако особое

значение имеет осведомленность и настороженность врачебного сообщества, междисциплинарное взаимодействие и маршрутизация пациентов, позволяющие сократить период до диагноза и начала адекватного лечения. Именно поэтому мы решили опубликовать представленный ниже клинический случай.

Клинический случай / Clinical case

Клиническая характеристика / Clinical characteristics

Данные анамнеза пациента А. представлены фрагментарно из имевшихся в наличии разрозненных документов, анализ представленного клинического случая проведен ретроспективно. В возрасте 9 лет у девочки дебютировал ювенильный идиопатический артрит с системным началом в виде суставного синдрома – полиартрита крупных и мелких суставов, полисерозитов, лимфаденопатии, лихорадки до 38°C . Диагноз верифицирован в НИИ педиатрии (в настоящее время ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России), где была инициирована биологическая терапия препаратом тоцилизумаб (ТЦЗ) внутривенно, изначально каждые 2 недели, затем ежемесячно. В течение последующих многих лет на фоне регулярной терапии поддерживалась ремиссия заболевания. С 2019 г., учитывая наличие стойкой медикаментозной ремиссии, доза ТЦЗ была снижена до 280 мг внутривенно 1 раз в месяц (4 мг/кг массы тела), которая успешно продолжалась еще в течение нескольких лет. За 1 год до наступления беременности пациентка отказалась от лечения, мотивируя это своим хорошим самочувствием и планируемой беременностью. Любую информацию о необходимости продолжения лечения и тщательного мониторинга воспринимала негативно.

Анамнез беременности / History of pregnancy

Беременность наступила спонтанно, с 8-й недели гестации пациентка А. наблюдалась в женской консультации. На сроке 14 нед беременности впервые отмечено ухудшение самочувствия – появление слабости, артралгии, миалгии, эпизодов лихорадки до 40°C , головной боли, тошноты, рвоты; лабораторные данные – лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня гемоглобина (Hb) до 95 г/л, увеличение скорости оседания эритроцитов до 65 мм/час.

Пациентка была госпитализирована в межрайонную больницу, где находилась в течение 10 дней с клиническим диагнозом «Болезнь Стилла взрослых с высокой степенью активности». От прерывания беременности по медицинским показаниям пациентка категорически отказывалась. На фоне назначения глюкокортикоидов (ГК – преднизолон внутривенно 120 мг/сут), сульфасалазина (2 г/сут) нормализовалась температура тела, купирован суставной синдром, боли в мышцах. Пациентка была выписана с реко-

мендациями продолжить прием ГК (преднизолон *per os* 50 мг/сут с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут) и сульфасалазина 2 г/сут.

Через неделю после выписки из стационара вновь возвращается симптоматика – вновь появляются лихорадка до 40 °С, суставной синдром, мышечные и головные боли. Пациентка повторно была госпитализирована в межрайонную больницу. Тогда же пациентка впервые была консультирована в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», рекомендован перевод в многопрофильное учреждение III уровня – КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (КГБУЗ ККБ).

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования / Laboratory and instrumental data

В приемном отделении КГБУЗ ККБ лабораторные изменения были расценены как проявления инфекционного бактериального процесса: нейтрофильный лейкоцитоз ($19 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов до 97,5 %, в том числе палочкоядерных 20 %), умеренная анемия (Hb = 85 г/л), значительное увеличение С-реактивного белка (СРБ = 104,7 мг/л) и печеночных трансаминаз – аланинаминотрансфераза (АЛТ) = 93,4 ЕД/л при норме до 34 ЕД/л, АСТ = 308,4 ЕД/л при норме до 31 ЕД/л, прокальцитонин = 13,2 нг/мл. На **рисунке 1** представлена динамика ключевых лабораторных показателей в течение всего периода госпитализации. Данные биохимического анализа крови, результаты коагулограммы – без значимых отклонений.

При поступлении по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости: картина правосторонней нижнедолевой пневмонии, малый гидроторакс справа, признаки легочной гипертензии. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ): сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная, легочной гипертензии не выявлено. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости: выраженные диффузные изменения в поджелудочной железе, состояние после холецистэктомии, нормальных размеров без значимых изменений печень, селезенка, почки. По данным УЗИ органов малого таза: одноплодная беременность в сроке 17–18 нед. Дуплексное сканирование сосудов порто-печеночного бассейна, вен ног: без патологии. Назначенное лечение включало антибактериальную (меропенем+линезолид) и антимикотическую (флуконазол) терапию, инфузии альбумина, низкомолекулярный гепарин, гепатопротекторы, доза преднизолона была увеличена до 90 мг 2 раза в сутки.

На 3-и сутки пребывания больной в КГБУЗ ККБ на фоне проводимой терапии отмечена отрицательная динамика заболевания: нарастала дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки, появилась геморрагическая сыпь на верхних конеч-

ностях, присоединился болевой симптом в правом подреберье, жидкий стул, появилась боль в горле, усилилась боль в суставах. При аускультации легких появились хрипы в отлогах местах на фоне ослабленного везикулярного дыхания. Лабораторно отмечено пиковое нарастание трансаминаз (АСТ = 1525,5 ЕД/л, АЛТ = 367,6 ЕД/л), гипербилирубинемия (35 мкмоль/л), СРБ до 154,2 мг/л. Исследование ферритина проведено в течение госпитализации дважды – на 3-и сутки (652,6 нг/мл) и 12-е сутки (599,7 нг/мл), референсные значения = 10–120 нг/мл.

По УЗИ органов брюшной полости появилась гепатомегалия (толщина правой доли печени 15 см, левой доли 5,6 см, увеличена хвостатая доля 6,5×2,8 см, эхогенность печени повышена), лимфаденопатия (группы лимфоузлов в области ворот печени размером до 1,2×0,8 см, парапанкреатические – до 1,1×0,6 см, в области головки поджелудочной железы – до 2,3×0,9 см). По данным МСКТ также была отмечена отрицательная динамика за счет увеличения уплотнения легочной ткани по типу консолидации в базальных отделах нижней доли правого легкого, появление очаговой перибронховазальной инфильтрации по всем полям правого легкого, появление жидкости в обеих плевральных полостях – справа до 600 мл, слева – до 180 мл (**рис. 2**). В динамике по Эхо-КГ появился небольшой выпот в перикарде без признаков сдавления сердца (эхо-свободное пространство в области правого предсердия – 0,5–0,6 см, в области правого желудочка – 0,4 см), регургитация на трикуспидальном клапане 1–2 степени, повышение систолического давления в легочной артерии до 30–35 мм рт. ст.

С учетом критического состояния пациентки и неэффективности проводимой терапии была проведена телемедицинская консультация с профильными специалистами ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова. Согласован диагноз: «Болезнь Стилла взрослых, хроническое течение, высокая степень активности. Беременность 18 недель. Вторичный иммунодефицит. Нозокомиальная двусторонняя пневмония, тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Сепсис. Синдром полиорганной недостаточности». Рекомендовано прерывание беременности путем операции малого кесарева сечения. Только на 5-й день госпитализации удалось получить согласие пациентки, тогда же незамедлительно была произведена операция малого кесарева сечения.

Результаты лечения / Treatment results

В послеоперационном периоде состояние больной несколько улучшилось, пациентка была переведена из реанимации в отделение нефрологии. Ведущими клиническими симптомами оставались лихорадка до фебрильных цифр, кашель с мокротой светлого цвета, выраженная слабость. В этот период произошло снижение трансаминаз печени до 2–3 кратного

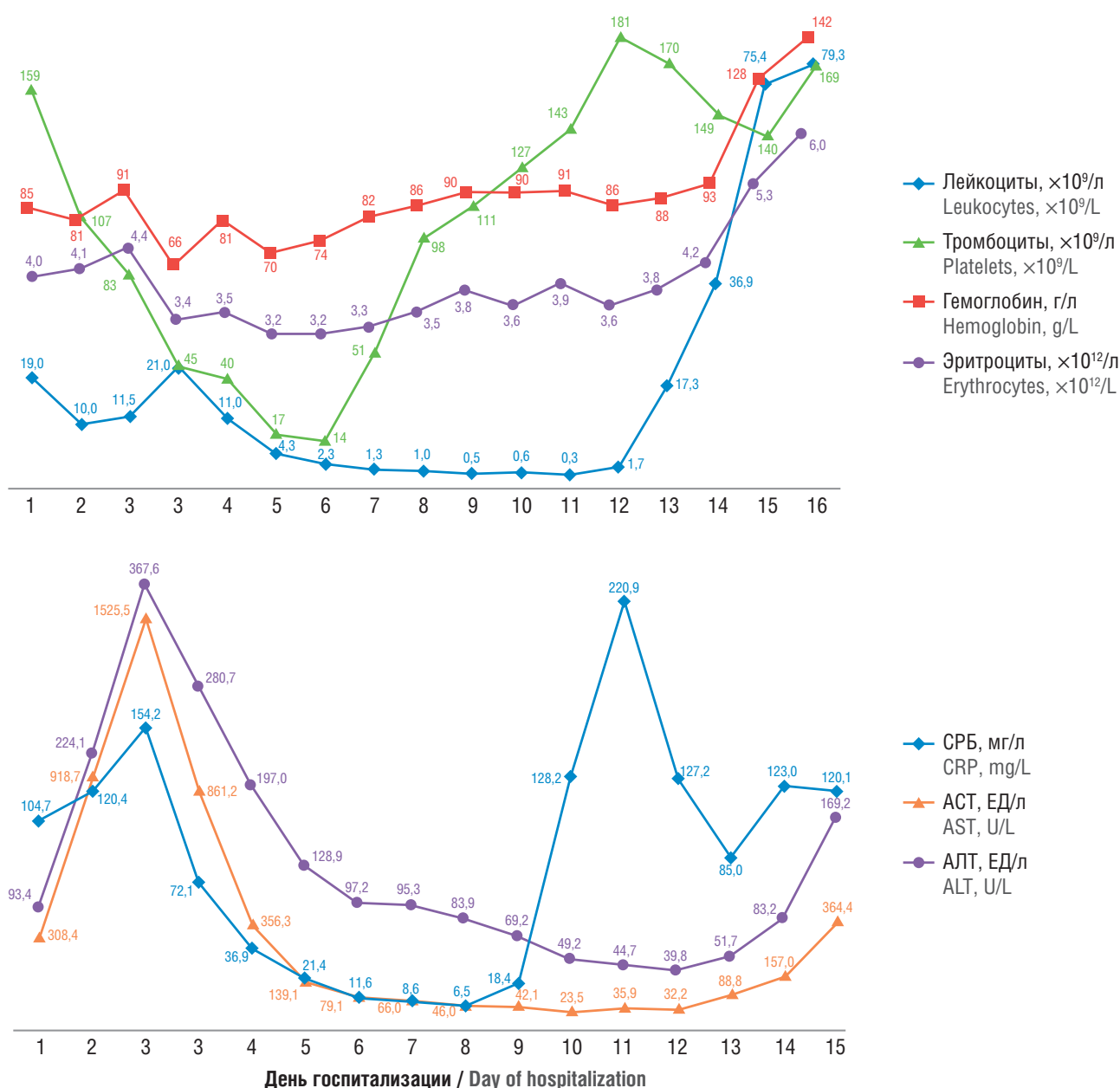


Рисунок 1. Пациент А. Динамика ключевых гематологических (А) и биохимических (Б) лабораторных показателей в течение периода госпитализации.

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Figure 1. Patient A. Dynamics of key hematological (A) and biochemical (B) laboratory parameters during hospitalization period.

Note: CRP – C-reactive protein; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase.

уровня выше верхней границы нормы, нормализация уровня СРБ и прокальцитонина. Динамика прокальцитонинотеста в течение первой недели отражала поставленную цель антибактериальной терапии: 13,2 – 12,2 – 12,3 – 0,5 нм/мл. Однако появился агранулоцитоз с минимальным количеством лейкоцитов $0,3 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопения до $14 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1). Обращает внимание также значительное снижение уровня фибриногена как проявление нарастающей печеночно-клеточной недостаточности до 0,9–1,1 г/л по серии тестов при исходно нормальном уровне (3–6 г/л). В отделении была проведена смена анти-

бактериальной (пиперациллина тазобактам + фосфомицин + ванкомицин) и антимикотической (вориконазол) терапии, добавлен к лечению синтетический аналог соматостатина (октреотид).

Телемедицинская консультация с Клиникой «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой» (Санкт-Петербург): рекомендовано назначение колониестимулирующих факторов – Нейпомакс 300 мкг подкожно 1 раз в сутки под контролем числа гранулоцитов. На 12-й день госпитализации препарат был введен в рекомендованной дозе однократно. В последующие дни состояние па-

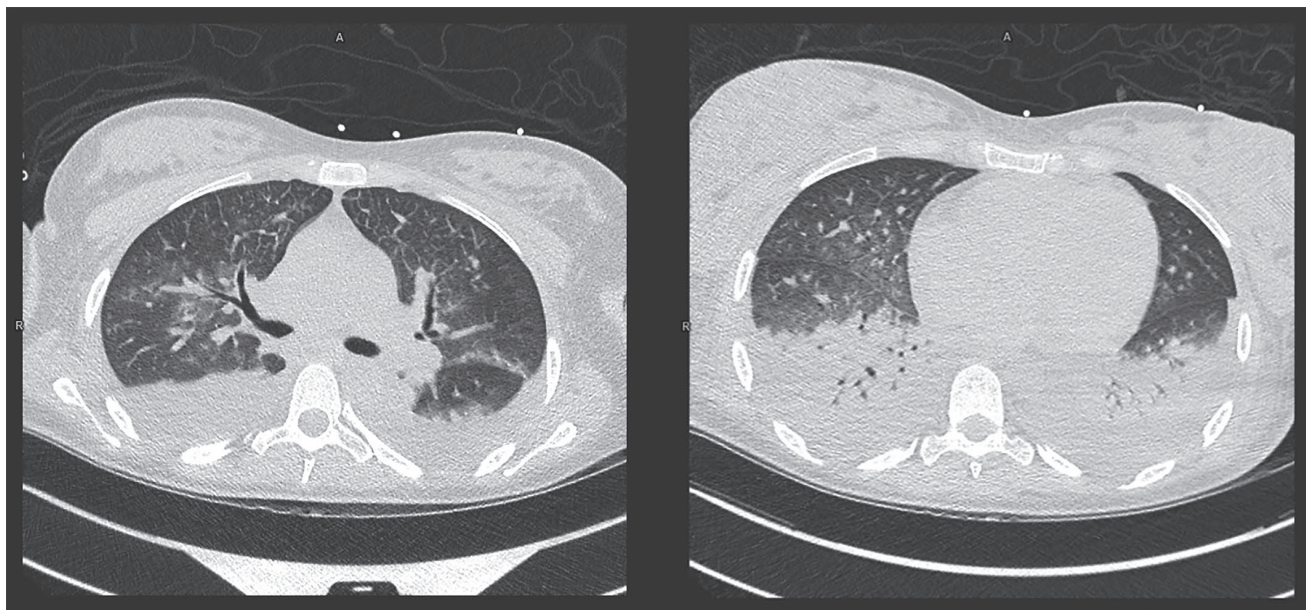


Рисунок 2. Пациент А. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости.

Figure 2. Patient A. Chest organs multispiral computed tomography.

циентки ухудшилось: сохранялись кашель, лихорадка, появилась рвота съеденной пищей, присоединился жидкий стул до 2 раз в день. Лабораторно отмечен гиперлейкоцитоз ($36,9 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом до 37 %, нейтрофилов 97 %, вновь повышение прокальцитонина до 25,4 нг/мл. В связи с отрицательной клинико-лабораторной динамикой пациентка была повторно переведена в отделение реанимации на самостоятельном дыхании. Через двое суток ввиду нарастания дыхательной недостаточности пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких. В дальнейшем состояние больной прогрессивно ухудшалось, прогрессировала гипотония, рефрактерная к инотропной поддержке, что в совокупности с другими симптомами было расценено как проявление септического шока. На 16-е сутки госпитализации развилась асистолия, реанимационные мероприятия в полном объеме без эффекта, диагностирована биологическая смерть.

Микробиологические и гистологические данные /
Microbiological and histological data

В посевах мокроты, мочи, отделяемого миндалин выявлен рост синегнойной палочки в высоком титре, резистентной к большинству антибиотиков (табл. 1). Гемокультура, бактериологическое исследование на грибы – результат отрицательный. Однако эти исследования были получены из лаборатории уже после летального исхода.

По данным судебно-медицинского исследования подтверждено наличие двусторонней субтотальной серозно-гнойно-геморрагической пневмонии (в просветах альвеол экссудат с полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами, альвеолярный и стро-

мальный отек, дистелектазы, диффузные кровоизлияния в альвеолы, десквамация бронхиального эпителия с лейкоцитарной инфильтрацией, инфильтрация стенок бронхов лимфоидными клетками и зернистыми лейкоцитами), осложненной септическим шоком (клинически).

Вместе с тем выявленная в костном мозге выраженная гиперплазия макрофагов с проявлениями гемофагоцитоза подтверждает наличие у пациентки гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

На **рисунке 3А** визуализируются костные балки неравномерной толщины, встречаются «висячие» балки, поверхность балок неровная с участками остеокластической резорбции (окраска азур-2-эозином). Миелоидная ткань занимает 80 % объема межбалочных пространств, из него примерно 50% занимают многочисленные крупные гистиоциты (макрофаги). При иммуногистохимическом исследовании (**рис. 3Б, 3В**) гистиоциты экспрессируют CD68, CD163 в цитоплазме, слабо – протеин S100 и CD4, циклин D1 в ядрах и не экспрессируют CD1a и лангерин. Гранулоцитарный росток декорирован экспрессией миелопероксидазы, эритроидный – гликофорина A/GATA1, мегакариоцитарный – CD31/CD42b/GATA1/FVIII. CD34 позитивные клетки и TdT позитивные клетки в миелоидной ткани единичны. В миелоидной ткани обнаружены малочисленные рассеянные CD20 позитивные В-лимфоциты и в несколько большем количестве CD3 позитивные Т-лимфоциты.

Обсуждение / Discussion

Согласно общепринятому индексу оценки системного счета активности (ССА) при БСВ из 12 возмож-

Таблица 1. Результаты бактериологического исследования.

Table 1. Bacteriological examination results.

Антибиотик Antibiotic	Мокрота Sputum		Миндалины / глотка Tonsils / pharynx	Моча Urine
	Acinetobacter baumannii, ×10 ⁹ КОЕ/мл ×10 ⁹ CFU/ml	Pseudomonas aeruginosa, ×10 ⁹ КОЕ/мл ×10 ⁹ CFU/ml	Pseudomonas aeruginosa, ×10 ⁶ КОЕ/мл ×10 ⁹ CFU/ml	Pseudomonas aeruginosa, ×10 ⁶ КОЕ/мл ×10 ⁹ CFU/ml
Amp/Sulbactam	R			
Amikacin	R	R	R	R
Ceftazidime		R	R	R
Ciprofloxacin	R	R	R	R
Cefepime		R	R	R
Imipenem	R	R	R	R
Levofloxacin	R	R	R	R
Meropenem	R	R	R	R
Netilmicin		R	R	R
Piperacillin/tazobactam		R	R	R
Tobramycin		R	R	R
Ticarcilline/clavulanic acid		R	R	R
Металло-β-лактамазы Metallo-β-lactamases		R	R	R
Рост грибов не выявлен / No fungal growth detected				

Примечание: R – резистентный.

Note: R – resistant.

ных баллов, за исключением перикардита и спленомегалии у пациентки имелись 10 остальных – лихорадка, сыпь, плеврит, пневмония, гепатомегалия или увеличение концентрации печеночных ферментов, лимфаденопатия, боль в горле, миалгии, боль в животе, лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ [18]. Каждый признак оценивается в один балл, а значение индекса ≥ 7 баллов является прогностически крайне неблагоприятным. M. Rau с соавт. в 2010 г. разработан модифицированный индекс ССА, включающий сывороточный уровень ферритина > 3000 нг/мл. Модифицированный ССА ≥ 4 баллов обладает 92 % чувствительностью и 93 % специфичностью для диагностики активной БСВ и дифференциальной диагностики с сепсисом [19]. Помимо гиперферритинемии, к предикторам развития САМ при БСВ относят также поражение печени с синдромом цитолиза, спленомегалию, тромбоцитопению, увеличение концентрации триглицеридов и выявление гемофагоцитоза в миелограмме [20].

Однако согласно современным подходам, диагноз сЮИА не пересматривается и сопровождает пациента после перехода во взрослую сеть. Льготное лекарственное обеспечение пациентов с сЮИА проводится в рамках федеральной программы лечения высокозатратных нозологий, в которую юношеский артрит с системным началом (M08.2) включен с 2019 г., хорошо организовано и не вызывает трудностей. Таким образом, использование диагноза БСВ в данном кон-

тексте является неверным, несмотря на общность патогенеза и несомненное «родство» сЮИА и БСВ.

Одним из наиболее грозных и потенциально фатальным осложнением сЮИА является синдром активации макрофагов, представляющий особый вариант цитокинового шторма в рамках гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с частотой развития до 10 % [16]. В представленном клиническом случае присутствовали все диагностические критерии САМ за исключением гипертриглицеридемии, уровень триглицеридов не исследовали [16]. В дифференциально-диагностический ряд, безусловно, включался HELLP-синдром, характеризующийся гемолизом, тромбоцитопенией и повышением трансаминаз.

На наш взгляд, всплеск активности сЮИА и развитие САМ были обусловлены совокупностью взаимноотягчающих факторов. Прекращение лечения ингибитором интерлейкина-6 у больных аутовоспалительным заболеванием в связи с хорошим самочувствием и зачастую многолетней медикаментозной ремиссией потенциально чревато развитием мощнейшего всплеска активности заболевания. Самовольное прекращение лечения и беременность, выступившая триггером, запустили именно этот сценарий.

Ограничения в использовании лабораторных маркеров и лекарственных препаратов при беременности также сыграли свою роль. Именно этим, по всей видимости, был обусловлен выбор сульфасалазина и достаточно быстрое снижение дозировки ГК при

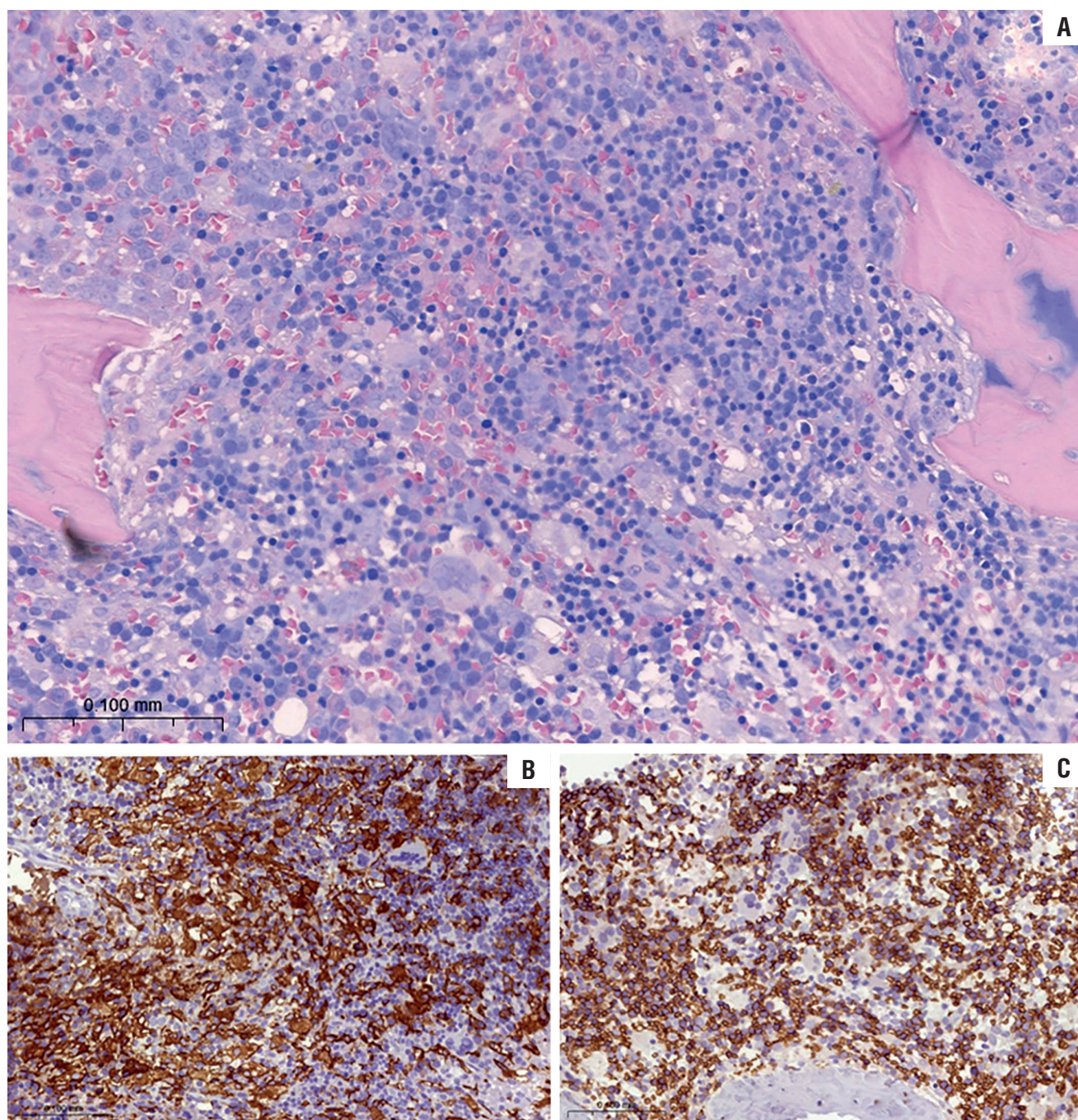


Рисунок 3. Пациент А. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга (1:300). **А** – окраска азур-2-эозином; **В** – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD163 А; **С** – иммуногистохимическая реакция с антителами к Glycophorin-A.

Figure 3. Patient A. Bone marrow histological and immunohistochemical examination (1:300). **A** – stained with azure-2-eosin; **B** – immunohistochemical staining with anti-CD163 A antibodies; **C** – immunohistochemical staining with anti-Glycophorin-A antibodies.

первом обращении за медицинской помощью. Другим лимитирующим фактором явилась ассоциация тяжелой неконтролируемой гипервоспалительной реакции при САМ с инфекцией.

В лечении гемофагоцитарного синдрома при сЮИА необходимо рассмотреть назначение ГК в высоких дозировках 1–2 мг/сут преднизолона, циклоспорина, внутривенного иммуноглобулина, свежезамороженной плазмы в соответствии с клиническими рекомендациями [21].

Заключение / Conclusion

Акцентирование внимания врачей различных специальностей на особенностях прегравидарной подготовки пациентов сЮИА является основной целью публикации представленного клинического случая. Своевременная диагностика и эффективность лечения САМ напрямую зависят от осведомленности врачей широкого круга специальностей и настороженности в отношении возможного развития этого грозного осложнения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 01.03.2024. В доработанном виде: 13.07.2024. Принята к печати: 23.10.2024. Опубликована: 30.12.2024.	Received: 01.03.2024. Revision received: 13.07.2024. Accepted: 23.10.2024. Published: 30.12.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Согласие пациента	Patient consent
Получено. В соответствии с положениями Федерального закона № 152-ФЗ от 27.07.2006 «О персональных данных» при подготовке статьи использованы обезличенные персональные данные пациента.	Obtained. Anonymized patient personal data were used while article preparation in accordance with the provisions of Federal Law No. 152-FZ, dated of July 27, 2006 "On Personal Data".
Этические аспекты	Ethics declarations
Ведение пациента осуществлялось в полном соответствии с этическими принципами, включая положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.).	Patient management was conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (as revised in 2013).
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Still G.F. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47–60.9.
2. Bywaters E.G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121–33. <https://doi.org/10.1136/ard.30.2.121>.
3. Насонов Е.Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):645–65. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-643-663>.
4. Efthimiou P., Kontzias A., Hur P. et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):858–74. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.06.004>.
5. Gerfaud-Valentin M., Hot A., Huissoud C. et al. Adult-onset Still disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2014;34(6):867–71. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2765-5>.
6. De Carolis S., Cianci F., Del Sordo G. et al. Adult onset Still' and pregnancy. *Autoimmun Rev.* 2019;18(9):102356. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102356>.
7. Abdulkarim S., Otieno F., Ali S.K. Adult-onset Still's disease triggered by pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2019;32(2):229–30. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1562292>.
8. Plaçaïs L., Mekinian A., Bornes M. et al. Adult onset Still's disease occurring during pregnancy: Case-report and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(4):575–7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.07.003>.
9. Ursin K., Lydersen S., Skomsvoll J.F., Wallenius M. Disease juvenile idiopathic arthritis during and after pregnancy: A prospective multicenter study. *J Rheumatol.* 2018;45(2):257–65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161410>.
10. García-Fernández A., Gerardi M.C., Crisafulli F. et al. Disease course and obstetric outcomes of pregnancies in juvenile idiopathic arthritis: are there any differences among disease? A single-center retrospective study of prospectively followed pregnancies in a dedicated pregnancy clinic. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):239–44. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05404-w>.
11. Lenert A., Yao Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):711–6. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.002>.
12. Wang C.R., Tsai Y.S., Ma I.C. Macrophage activation syndrome with lung involvement complicating adult-onset Still's disease. *Neth J Med.* 2018;76(10):442–4.
13. Peters A.T., Prickett M.H. Adult-onset Still's disease presenting as macrophage-activation syndrome with critical illness in the third trimester of pregnancy: A case report. *Crit Care Explor.* 2021;3(5):e0440. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000440>.
14. Hosoya S., Sadatsuki M., Izuka S. et al. A case of recurrence of adult-onset Still's disease in the third trimester: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03648-1>.
15. Артишевская Н.И., Раевнева Т.Г., Алексеевич С.Е. и др. Болезнь Стилла взрослых у беременной, осложненная синдромом активации макрофагов. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2020;4(1):877–81.
16. Ravelli A., Minoia F., Davi S. et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League

Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):566–76. <https://doi.org/10.1002/art.39332>.

17. Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология.* 2015;(1):55–9. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59>.
18. Pouchot J., Sampalis J.S., Beaudet F. et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine.* 1991;70(2):118–36.

References:

1. Still G.F. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47–60.9.
2. Bywaters E.G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121–33. <https://doi.org/10.1136/ard.30.2.121>.
3. Nasonov E.L., Feist E. Adult Still's disease: New horizons. [Bolezni Stilla vzroslykh: novye gorizonty]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(6):645–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-643-663>.
4. Efthimiou P., Kontzias A., Hur P. et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):858–74. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.06.004>.
5. Gerfaud-Valentin M., Hot A., Huisoud C. et al. Adult-onset Still disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2014;34(6):867–71. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2765-5>.
6. De Carolis S., Cianci F., Del Sordo G. et al. Adult onset Still' and pregnancy. *Autoimmun Rev.* 2019;18(9):102356. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102356>.
7. Abdulkarim S., Otieno F., Ali S.K. Adult-onset Still's disease triggered by pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2019;32(2):229–30. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1562292>.
8. Plagais L., Mekinian A., Bornes M. et al. Adult onset Still's disease occurring during pregnancy: Case-report and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(4):575–7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.07.003>.
9. Ursin K., Lydersen S., Skomsvoll J.F., Wallenius M. Disease juvenile idiopathic arthritis during and after pregnancy: A prospective multicenter study. *J Rheumatol.* 2018;45(2):257–65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161410>.
10. Garcia-Fernández A., Gerardi M.C., Crisafulli F. et al. Disease course and obstetric outcomes of pregnancies in juvenile idiopathic arthritis: are there any differences among disease? A single-center retrospective study of prospectively followed pregnancies in a dedicated pregnancy clinic. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):239–44. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05404-w>.
11. Lenert A., Yao Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):711–6. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.002>.
12. Wang C.R., Tsai Y.S., Ma I.C. Macrophage activation syndrome with lung involvement complicating adult-onset Still's disease. *Neth J Med.* 2018;76(10):442–4.
13. Peters A.T., Prickett M.H. Adult-onset Still's disease presenting as

19. Rau M., Schiller M., Krienke S. et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2369–76. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-5910.3899/jrheum.100247>.
20. Wang R., Li T., Ye S. et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(8):2379–86. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-5910.1007/s10067-020-04949-0>.
21. Клинические рекомендации – Юношеский артрит с системным началом – 2021-2022-2023 (29.06.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 192 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/26_2. [Дата обращения: 01.02.2024].

macrophage-activation syndrome with critical illness in the third trimester of pregnancy: A case report. *Crit Care Explor.* 2021;3(5):e0440. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000440>.

14. Hosoya S., Sadatsuki M., Izuka S. et al. A case of recurrence of adult-onset Still's disease in the third trimester: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03648-1>.
15. Artishevskaya N.I., Rayeunova T.G., Aliakseitskikh S.E. et al. Adult-onset Still's disease in pregnancy complicated by macrophage activation syndrome. [Bolezni Stilla vzroslykh u beremennoy, oslozhnennaya sindromom aktivatsii makrofagov]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski.* 2020;4(1):877–81. (In Russ.).
16. Ravelli A., Minoia F., Davi S. et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histocyte Society. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):566–76. <https://doi.org/10.1002/art.39332>.
17. Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. [Sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu sindroma aktivatsii makrofagov u detej s revmaticheskimi zabolevaniyami]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2015;(1):55–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59>.
18. Pouchot J., Sampalis J.S., Beaudet F. et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine.* 1991;70(2):118–36.
19. Rau M., Schiller M., Krienke S. et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2369–76. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-5910.3899/jrheum.100247>.
20. Wang R., Li T., Ye S. et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(8):2379–86. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-5910.1007/s10067-020-04949-0>.
21. Clinical guidelines – Juvenile arthritis with systemic onset – 2021-2022-2023 (29.06.2021). [Klinicheskie rekomendatsii – Yunosheskij artritis s sistemnym nachalom – 2021-2022-2023 (29.06.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 192 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/26_2. [Accessed: 01.02.2024].

Сведения об авторах / About the authors:

Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., проф. / **Pavel A. Shesternya**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>.

WoS ResearcherID: M-3898-2014.

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., проф. / **Vitaly B. Tskhay**, MD, Dr Sci Med, Prof. E-mail: tchai@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>.

WoS ResearcherID: C-4869-2014.

Базина Марина Ивановна, д.м.н. / **Marina I. Bazina**, MD, Dr Sci Med. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1971-632X>.

Матвеева Ирина Владимировна / **Irina V. Matveeva**, MD.