

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ У БЕРЕМЕННОЙ, ОСЛОЖНЕННАЯ СИНДРОМОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ

Н.И. Артишевская¹, Т.Г. Раевнева¹, С.Е. Алексейчик¹, Э.А. Михневич¹, Е.М. Малюта²

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь¹
3-я городская клиническая больница, г. Минск²

УДК 616.72-002.77-053.9:618.2:57

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, беременность, синдром активации макрофагов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.И. Артишевская, Т.Г. Раевнева, С.Е. Алексейчик, Э.А. Михневич, Е.М. Малюта. Болезнь Стилла взрослых у беременной, осложненная синдромом активации макрофагов. *Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 877–881.

Болезнь Стилла взрослых – редкое полигенное аутовоспалительное заболевание. Классические клинические проявления включают лихорадку, артрит и кожные высыпания. В предшествующее десятилетие уточнены некоторые патофизиологические механизмы заболевания, предложены чувствительные и специфичные диагностические критерии. В то же время диагноз болезни Стилла взрослых остается диагнозом исключения. А течение заболевания может быть как относительно благоприятным, так и инвалидизирующим. Лечение болезни Стилла взрослых на современном этапе базируется на применении глюкокортикоидов, иммуносупрессивной терапии и моноклональных антител. В начале 21 века в литературе появились

описания единичных случаев и небольших серий болезни Стилла взрослых у беременных. Представленное клиническое наблюдение интересно сочетанием болезни Стилла взрослых, осложненного синдромом активации макрофагов, и беременности. Болезнь Стилла взрослых при развитии синдрома активации макрофагов представляет с одной стороны непосредственную угрозу жизни матери и плода, а с другой – значительные трудности в диагностике. В представленном клиническом случае рецидив полициклического заболевания развился во втором триместре беременности. В результате проведенной терапии (преднизолон 1,5 мг/кг в сутки внутрь) синдром активации макрофагов купирован, беременность пролонгирована.

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE IN PREGNANCY COMPLICATED BY MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME

N.I. Artishevskaja¹, T.G. Rayeuneva¹, S.E. Aliakseitshik¹, E.A. Mikhnevich¹, A.M. Malyuta²

Belarusian State Medical University¹
The 3rd City Clinical Hospital²

Key words: adult-onset Still's disease, pregnancy, macrophage activation syndrome.

FOR REFERENCES. N.I. Artishevskaja, T.G. Rayeuneva, S.E. Aliakseitshik, E.A. Mikhnevich, A.M. Malyuta. Adult-onset Still's disease in pregnancy complicated by macrophage activation syndrome. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 877–881.

Adult-onset Still's disease is a rare polygenicautoinflammatory disease characterized by the classic triad of persistent high spiking fevers, joint pain (arthritis), and a distinctive salmon-colored bumpy rash. In the past decade, some pathophysiological mechanisms of the disease have been clarified and some sensitive and specific diagnostic criteria have been suggested. The disease is considered a diagnosis of exclusion. The course of the disease can be either relatively favorable or severe and disabling. Treatment is based on the use of glucocorticoids, immunosuppressive therapy and monoclonal antibodies. In the early 21st century, descriptions of isolated cases and small series of adult-onset Still's disease in pregnancy appeared in literature.

The case report presented is a case of adult Still's disease complicated by macrophage activation syndrome in pregnancy. On the one hand, adult-onset Still's disease associated with macrophage activation syndrome poses an immediate threat for the life of mother and fetus, and on the other hand, it makes the diagnosis more difficult. In the case presented, the recurrence of polycyclic disease developed in the second trimester of pregnancy. Prednisolone therapy (1.5 mg/kg weight per day) was prescribed, which resulted in resolution of the macrophage activation syndrome and pregnancy being prolonged.

Введение

Болезнь Стилла впервые описана как хронический артрит педиатром Г. Ф. Стиллом в 1897 г. [1]. Доктор Стилл наблюдал сочетание хронического полиартрита, ремитирующей лихорадки, лимфаденопатии, спленомегалии и перикардита. Гораздо позже, уже в 1971 году E. Wywaters опубликовал наблюдения за серией клинических случаев, сходных с болезнью Стилла, но развившихся

у взрослых [2]. Синонимы термина «болезнь Стилла взрослых» (БСВ): болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, синдром Висслера, синдром Висслера-Фанкони, субсепсис Висслера-Фанкони, аллергосепсис и др. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра БСВ кодируется М 06.1.

БСВ – редкое заболевание. Частота заболеваемости по данным разным авторов составляет от 0,1 до 1,5 случаев на 100 тыс. населения в год [3, 4]. Недавно на основании

полученных доказательств доминирующей роли врожденных иммунных механизмов в развитии заболевания (главным образом ИЛ1 – ИЛ1 β и ИЛ18) БСВ была определена как полигенное аутовоспалительное заболевание [5]. Отечественная ревматологическая школа представляет доказательства инфекционной природы БСВ [6].

Клиника

Классический вариант клиники БСВ включает такие признаки как лихорадка, артралгии и кожные высыпания. Не являясь патогномоничными для БСВ, эти симптомы отличаются клиническими деталями. В частности, лихорадка появляется внезапно, преимущественно в вечернее время, достигает фебрильных цифр, исчезает также внезапно, часто самостоятельно [7]. Реже отмечают 2 пика лихорадки: утром и вечером. У части пациентов повышение температуры сохраняется в течение всего дня.

Повышение температуры тела, как правило, сопровождается появлением кожной сыпи. Сыпь появляется и исчезает так же внезапно и самостоятельно, как и лихорадка. Локализация сыпи описывается преимущественно на груди, спине, плечах, в области расчесов. Элементы сыпи представлены макулами или папулами розовой, лососевой или даже фиолетовой окраски. Зачастую в местах локализации сыпи пациентов беспокоит зуд. Некоторые авторы считают, что сыпь может распространяться на ладонную, подошвенную поверхности и лицо [8]. Другие считают такую локализацию сыпи скорее исключением [7]. И хотя сыпь присутствует у 85% пациентов с БСВ, ее называют эфемерной ввиду быстро преходящего характера. Однако в последнее время описаны и неклассические кожные повреждения при БСВ, такие как стойкие зудящие чешуйчатые папулы, линейные эритематозные папулы, инфильтративные бляшки, крапивница, очажки гиперпигментации на месте угасших элементов сыпи и др. [9,10]. К атипичным повреждениям относят и изменения слизистой оболочки полости рта в виде коричневых макул [10].

Суставной синдром

Артралгии и артриты обнаруживаются у большинства пациентов с БСВ. На начальных этапах может наблюдаться моноартрит. Затем развивается олиго и полиартрит. Чаще всего поражаются мелкие суставы кистей, лучезапястные суставы, голеностопные. Могут вовлекаться локтевые, плечевые, проксимальные и дистальные межфаланговые, пястно-фаланговые, плюснефаланговые, височно-челюстные суставы, описано также поражение тазобедренных суставов. Симметричные артриты в течение нескольких меся-

цев могут приводить к разрушению внутрисуставных тканей. Типично формирование анкилоза лучезапястных суставов, иногда голеностопных и шейного отдела позвоночника [8]. Общие симптомы в различных сочетаниях наблюдаются практически у всех больных: потеря массы тела, анорексия, боль в горле, утомляемость. У большинства пациентов наблюдаются мышечно-скелетные боли в дебюте заболевания и нарастающие в периоды лихорадки.

Лимфаденопатия сопутствует фарингиту, ангине в дебюте заболевания и увеличению печени и селезенки на более поздних этапах [8].

Клинические варианты

Описано несколько клинических вариантов течения БСВ: самоограничивающийся/моноциклический (органомегалия, серозиты; большинство больных достигают ремиссии в течение года); рецидивирующий/полициклический (полная ремиссия между эпизодами, возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него, с тенденцией к урежению и меньшей выраженности суставного синдрома); хронический суставной (деструкция суставов, требующая ортопедического лечения) [11, 12].

Диагностические критерии

Диагностические критерии БСВ предлагались с 1981 года. Наиболее простыми и доступными для практики признаны критерии М. Yamaguchi и соавторы [13]. К большим критериям авторы относят: лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, артралгия более 2 недель, типичная сыпь, лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$); к малым: боль в горле, лимфаденопатия/спленомегалия, нарушения функции печени, отрицательный ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела. При этом должны присутствовать не менее 5 критериев, из них не менее 2 больших и должны быть исключены инфекционные, злокачественные, ревматические заболевания. В таком случае специфичность и чувствительность предложенных критериев очень высокая: 92% и 96% соответственно.

Осложнения

При БСВ наблюдают вовлечение висцеральных органов. Большинство авторов рассматривают такие проявления как осложнения основного заболевания: серозиты, летучие легочные инфильтраты, легочная гипертензия, миокардит, интерстициальный нефрит, асептический менингит, энцефалит, увеит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром активации макрофагов.

Прогноз при БСВ определяют осложнение. Предиктором плохого прогноза может быть высокий счет по шкале оценки тяжести заболевания DAS28 [13].

Клиническое наблюдение

Мы сочли возможным представить случай этого редкого заболевания у беременной, осложненного синдромом активации макрофагов (САМ).

Пациентка П., 34 года, была госпитализирована в связи с рецидивом болезни Стилла взрослых: лихорадка 39°-40° без утреннего снижения ее, макулопапулезная сыпь на коже груди, боковых поверхностях грудной клетки и живота. В 2015 году в возрасте 30 лет у пациентки развилась лихорадка до фебрильных цифр в течение 8 недель, похудание, боль в суставах лучезапястных, мелких суставах кистей рук, голеностопных, суставах стопы с гиперемией кожи, отечностью их. Диагностирована болезнь Стилла взрослых, по поводу чего наблюдалась ревматологом амбулаторно и неоднократно в течение предшествующих 3 лет госпитализировалась для подбора и корректировки терапии в стационар. Получала лечение: глюкокортикоиды, с мая 2016 по май 2017 – инфликсимаб. В настоящее время пациентка беременна со сроком гестации 22 недели. Текущая беременность вторая. Предшествующая завершилась срочными родами здорового ребенка 6 лет назад. Ухудшение состояния с 7.09.18. Консультирована по воду сыпи инфекционистом, дерматологом.

Объективно: удовлетворительного питания, правильного телосложения. Эмоционально неустойчива, плаксива, раздражительна. На коже груди, боковых поверхностях грудной клетки и живота, внутренних поверхностях предплечий, бедер видны участки гиперемированной приподнимающейся над поверхностью кожи, временами сливающейся, зудящей сыпи. На предплечьях в местах естественных складок – мелкоочечная геморрагическая сыпь. Объем активных движений в лучезапястных суставах и мелких суставах кистей рук не изменен. Лихорадка от 39,3° утром до 39,7° вечером.

Сердце – тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС 82 в 1 минуту, АД 110/70 мм РТ ст.

В общем анализе крови при поступлении отмечены следующие изменения: анемия (гемоглобин – 111 г/л) и тромбоцитопения (тромбоциты $157 \times 10^9/\text{л}$) на фоне СОЭ 2 мм/час; в биохимическом анализе крови: – синдром цитолиза (АлАт 316 Е/л; АсАТ 174 Е/л), гипоальбуминемия (альбумин 29 г/л), гиперферритинемия (132 мкг/л при норме 10-120 мкг/л), легкая гипонатриемия (132 мкмоль/л); в общем анализе мочи – микрогематурия (24 /ul, >5 норм, НРФ), лейкоцитурия (лейкоциты 112 /ul, >6 норм, НРФ), протеинурия (0,2 г/л); в коагулограмме – гипokoагуляция (АЧТВ 34 сек, тромбиновое время 16,4 сек, фибриноген по Клауссу 2,9 г/л). Ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела отрицательны. При ультразвуковом исследовании

органов брюшной полости констатировано увеличение печени за счет правой доли.

Диагноз при поступлении основной: острый гепатит неуточненной этиологии, умеренной активности. Сопутствующий: болезнь Стилла взрослых, низкая активность (DAS28 3 балла). Беременность 22 недели.

Обсуждение

У представленной пациентки с беременностью 22 недели внезапно на фоне низкой активности основного заболевания, минимальных проявлений со стороны суставного синдрома, закончившей 15 месяцев назад 12-месячную терапию инфликсимабом, внезапно развилась клиника: лихорадка, сыпь, миалгии.

Дифференциальный диагноз проводился с учетом явлений острого гепатита и беременности. У беременных пациенток в связи с наличием ряда особенных состояний, ассоциированных с беременностью большинство исследователей и руководств считают целесообразным выделять заболевания печени, существующие до беременности; возникшие во время беременности и ассоциированные с беременностью.

Из заболеваний печени, существующих до беременности, были исключены: очаговые образования печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ); билиарные расстройства клинически и по данным УЗИ; аутоиммунные заболевания печени (получены отрицательные результаты серологических маркеров); хронические и острые вирусные гепатиты (отрицательны серологические маркеры).

Из заболеваний печени, ассоциированных с беременностью, были исключены: рвота беременных клинически (начало в ранние сроки беременности и разрешение к 20 неделям беременности). Для диагностики острой жировой дистрофии печени беременных применяют Swansea критерии. При наличии 6 или более критериев из перечисленных ниже, при отсутствии другой причины, диагностируют острую жировую дистрофию печени: тошнота, боль в животе, полиурия/полидипсия, энцефалопатия, гипогликемия менее 4 ммоль/л, повышение общего билирубина более 14 мкмоль/л, лейкоцитоз более 11×10^9 в 1 мкл, асцит, повышение трансаминаз более 42 ИЕ/л, повышение уровня креатинина сыворотки более 150 мкмоль/л, коагулопатия. Внутрпеченочный холестаз беременных развивается обычно в третьем триместре с началом около 30 недель беременности, развивается постепенно в виде зуда кожи ладоней и стоп, затем зуд распространяется на тело и лицо, спустя несколько дней присоединяется желтуха, в то же время высыпания на коже отсутствуют. HELLP – это синдром, который развивается перед родами или сразу после и характеризуется болью в животе, тошнотой, рвотой, периферическими отеками, артериальной гипертензией, протеинурией, тромбоцитопе-

нией, гипертрансаминаземией. Исходя из клинических и лабораторных данных наиболее тяжелые заболевания печени, ассоциированные с беременностью, были также исключены.

Таким образом, в дифференциальном ряду остались заболевания, не связанные с беременностью, но развившиеся во время беременности. Клиника заболевания печени у представленной пациентки не соответствовала ни одной из известных нозологических форм «классических» заболеваний печени. Были исключены сепсис (посевы крови на стерильность отрицательны, прокальцитонин 4 нг/мл), инфекционные заболевания (консультация инфекциониста), острый гепатит инфекционной природы (anti-HAV, anti-HBV, anti-HVC отрицательны), аутоиммунный гепатит (ANA-Screen 0,4; ANA-8 0,3; ENA-6 S 0,2; AMA-2G 3 менее 12; все показатели в AU/ml).

В то же время во второй декаде 21 века появились сообщения о небольших сериях и единичных клинических случаях БСВ у беременных [14, 15, 16]. Gerfaud-Valentin M и коллеги описывают серию из 10 беременностей у 8 женщин с БСВ. Авторы выделяют два клинических паттерна. Первый: БСВ развилась во время беременности. При втором варианте у пациенток с БСВ предшествовавшей беременности рецидив заболевания представляется наиболее вероятным во втором триместре или послеродовом периоде [14]. Все указанные источники считают рецидив БСВ или ее дебют во время беременности существенным фактором риска акушерских осложнений. В качестве терапии первой линии рекомендуют применять глюкокортикоиды высоких дозах: 1-1,5 мг/кг массы тела в сутки [14, 15, 16].

У представленной пациентки клиническая картина не соответствовала традиционным критериям БСВ. К тому же, субъективно текущий рецидив пациентка переносила тяжелее, чем предшествующие эпизоды. Значительно более распространенной была сыпь, более выражены миалгии, лихорадка держалась на фебрильных цифрах и утром, и вечером. Появились элементы геморрагической сыпи в местах естественных складок.

Мы предположили, что БСВ у представленной пациентки осложнилась синдромом активации макрофагов (САМ). САМ является осложнением не только болезни Стилла, но и других ревматологических заболеваний. В литературе описано около 100 случаев САМ. САМ проявляется панцитопенией, нарушением функции печени, коагулопатией и неврологическими расстройствами. САМ представляет собой потенциально фатальное осложнение в результате высоко стимулированной, но неэффективной иммунной реакции [17]. САМ не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой гипервоспалительный синдром. Патогенез его не достаточно изучен. Однако известно, что полиморфизм гена MUNC 13-4 связан с САМ [17]. А интерлейкин 18 рассматрива-

ется как основной повреждающий агент и как цель терапии [18]. САМ обычно развивается в дебюте заболевания. Однако, возможно более поздняя манифестация, спустя годы от начала заболевания. Начало САМ внезапное с фебрильной лихорадки. Лабораторно: глубокая панцитопения, повышение уровня печеночных ферментов, лактатдегидрогеназы, ферритина и триглицеридов сыворотки крови на фоне снижения уровня сывороточного натрия. Наблюдается коагулопатия с увеличением частичного активированного тромбластинового времени, протромбинового индекса, гипофибриногемией, повышением уровня D-димеров. Подобная клиника может напоминать сепсис. В то же время лихорадка при САМ отличается от гектического типа при сепсисе отсутствием утреннего ее послабления. Кроме того, может наблюдаться парадоксальное улучшение основного заболевания по выраженности суставного синдрома и снижению острофазовых показателей.

При физикальном исследовании обнаруживают пурпуру, гематомы, кровоизлияния на слизистых оболочках, гепатомегалию, спленомегалию, увеличение регионарных лимфатических узлов, различные по тяжести нарушения сознания вплоть до комы. Возможно вовлечение почек, сердца, легких в патологический процесс.

В дифференциально-диагностическом плане необходимо исключить сепсис, волчаночный криз, инфекции (лейшманиоз), гемобластозы.

Патогномоничной особенностью синдрома является обнаружение многочисленных высокодифференцированных макрофагов активно фагоцитирующих гемопоэтические клетки в образцах костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлах. Однако, гипокоагуляция и тяжесть состояния пациентов зачастую не позволяют выполнить биопсию тканей. Поэтому, практическое значение имеют диагностические критерии САМ, базирующиеся на признаках и симптомах, которые можно обнаружить не инвазивно [17].

Диагностические критерии синдрома активации макрофагов

Диагноз САМ требует наличия любых 2 или больше из следующих лабораторных критериев:

- сниженное количество тромбоцитов ($<262 \times 10^9/\text{л}$);
- повышенные уровни аспартатамино-трансферазы ($> 59 \text{ ЕД/л}$);
- сниженное количество WBC ($<4 \times 10^9/\text{л}$);
- гипофибриногемия ($\leq 2.5 \text{ г/л}$).

Клинические критерии:

- дисфункция центральной нервной системы (например, раздражительность, дезориентация, летаргия, головная боль, судороги, кома);
- кровотечения (например, пурпура, гематомы, кровоизлияния в слизистые);
- гепатомегалия (на $\geq 3 \text{ см}$ ниже реберно-го края).

Лечение САМ

Традиционно основано на парентеральном введении больших доз кортикостероидов. В случае развития побочных эффектов терапии применяют внутривенно иммуноглобулин, плазмаферез и этопозид [19].

Использование циклоспорина эффективно при устойчивости к кортикостероидам САМ [19]. Некоторые авторы предлагают циклоспорин в качестве первой линии терапии при САМ у детей.

Неоднозначные данные получены о применении ингибиторов фактора некроза опухоли α и антагониста рецепторов интерлейкина 1 [20].

Все пациенты с тяжелыми симптомами являются кандидатами на комбинированную терапию с дексаметазоном, циклоспорином и этопозидом.

У представленной пациентки констатированы 2 лабораторных (тромбоцитопения $157 \times 10^9/\text{л}$; гиперферментемия $\text{АсАТ } 174 \text{ Е/л}$) и три клинических (гепатомегалия, дисфункция центральной нервной системы, петехиальная сыпь на предплечьях) критерия синдрома активации макрофагов.

Клинический диагноз основной: болезнь Стилла взрослых, рецидивирующее течение, низкая активность (DAS 28 – 3 балла). Осложнение: синдром активации макрофагов. Сопутствующий: беременность 22 недели.

Назначена терапия преднизолоном в дозе 1,5 мг/кг массы тела в сутки внутрь. В течение 2 недель отмечалось значительное улучшение: нормализация температуры, угасла сыпь, снизился уровень аспартатаминотрансферазы до 72 Е/л, нормализовался эмоциональ-

ный статус, сон. Уровень тромбоцитов вырос до $301 \times 10^9/\text{л}$; нормализовались размеры печени по данным ультразвукового исследования. Таким образом, явления САМ купированы, беременность пролонгирована.

Заключение

Болезнь Стилла взрослых – редкая патология. Постановка диагноза требует исключения инфекционных, злокачественных и системных заболеваний соединительной ткани. Представленный случай интересен сочетанием болезни Стилла взрослых, осложненного синдромом активации макрофагов, и беременности. Болезнь Стилла взрослых при развитии синдрома активации макрофагов представляет с одной стороны непосредственную угрозу жизни матери и плода, а с другой – значительные трудности в диагностике. В представленном клиническом случае рецидив полициклического заболевания развился во втором триместре беременности. В результате проведенной терапии (преднизолон 1,5 мг/кг массы тела в сутки внутрь) синдром активации макрофагов купирован, беременность пролонгирована.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

REFERENCES

1. Still G.F. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans*, 1897, vol. 80, pp. 47–60.
2. Bywaters E.G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*, 1971, vol. 30, no. 2, pp. 121–33. doi: 10.1136/ard.30.2.121.
3. Evensen K.J., Nossent H.C. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*, 2006, vol. 35, no. 1, pp. 48–51. doi: 10.1080/03009740510026616.
4. Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J.H., Pennec Y.L., Masson C., Renou P., Prost A. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*, 1995, vol. 54, no. 7, pp. 587–590. doi: 10.1136/ard.54.7.587.
5. Kastner D.L., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*, 2010, vol. 140, no. 6, pp. 784–790. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
6. Soroka N.F. Sindrom Stilla u vzroslych – vzglyadna problem [Adults Still's syndrome: outlook at problem]. *Zdravoochranenie*, 2014, no. 9, pp. 51–56. (in Russian).
7. Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Bolezn' Stilla vzroslych: klinicheskieslyuchai [Adult-onset Still's disease: Clinical cases]. *Sovremennayarevmatologiya*, 2014, vol. 8, no. 4, pp. 39–42. (in Russian).
8. Kadavath S., Efthimiou P. Adult-onset Still's disease—pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. *Ann Med*, 2015, vol. 47, no. 1, pp. 6–14.
9. Kikuchi N., Satoh M., Ohtsuka M., Yamamoto T. Persistent pruritic papules and plaques associated with adult-onset Still's disease: report of six cases. *J Dermatol*, 2014, vol. 41, no. 5, pp. 407–410. doi: 10.1111/1346-8138.12426.
10. Brance M.L., Neffen E.L. Oral mucosa lesions as atypical manifestation of adult-onset Still's disease. *An Bras Dermatol*, 2018, vol. 93, no. 2, pp. 271–273.
11. Ruscitti P., Cipriani P., Masedu F., Iacono D., Ciccia F., Liakouli V., Guggino G., Carubbi F., Berardicurti O., Di Benedetto P., Valenti M., Triolo G., Valentini G., Giacomelli R. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three center. *BMC Med*, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 194.
12. Pouchot J., Sampaio J.S., Beaudet F., Carette S., Décarry F., Salusinsky-Sternbach M., Hill R.O., Gutkowski A., Harth M., Myhal D. et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1991, vol. 70, no. 2, pp. 118–136. doi: 10.1097/00005792199103000-00004.
13. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwagi H., Kashiwazaki S., Tanimoto K., Matsumoto Y., Ota T., et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992, vol. 19, no. 3, pp. 424–430.
14. Gerfaud-Valentin M., Hot A., Huissoud C., Durieu I., Broussolle C., Seve P. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int*, 2014, vol. 34, no. 6, pp. 867–871. doi: 10.1007/s00296-013-2765-5.
15. Plaçais L., Mekinian A., Bornes M., Poujol-Robert A., Bigé N., Maury E., Fain O. Adult onset Still's disease occurring during pregnancy: Case-report and literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, vol. 47, no. 4, pp. 575–577. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.003.
16. Abdulkarim S., Otieno F., Ali S.K. Adult-onset Still's disease triggered by pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2019, vol. 32, no. 2, pp. 229–230.
17. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A., Bovis F., Pistorio A., Aricò M., Avcin T., Behrens E.M., De Benedetti F., Filipovic L., Grom A.A. et al. 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. *Ann Rheum Dis*, 2016, vol. 75, no. 3, pp. 481–489.
18. Weiss E.S., Girard-Guyonvarc'h C., Holzinger D., de Jesus A.A., Tariq Z., Picarsic J., Schiffrin E.J., Foell D., Grom A.A., Ammann S.O., Ehl S., Hoshino T., Goldbach-Mansky R., Gabay C., Canna S.W. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*, 2018, vol. 131, no. 13, pp. 1442–1455.
19. Ruscitti P., Cipriani P., Masedu F., Iacono D., Ciccia F., Liakouli V., Guggino G., Carubbi F., Berardicurti O., Di Benedetto P., Valenti M., Triolo G., Valentini G., Giacomelli R. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three center. *BMC Med*, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 194.
20. Yasin S., Schuler G.S. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, vol. 30, no. 5, pp. 514–520.

Поступила 15.01.2020