Статья поступила в редакцию 26.06.2025 г.

Цхай В.Б., Шестерня П.А.
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых в настоящее время рассматриваются как единое аутовоспалительное заболевание с полигенным характером наследования – болезнь Стилла (БС). Появление объединенных клинических рекомендаций Европейской антиревматической лиги (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и Педиатрического общества ревматологов (PediatricRheumatologyEuropeanSociety, PreS) являются принципиальным изменением существующей доктрины, призванным устранить имеющийся разрыв между педиатрической и взрослой службами. Данные рекомендации представляют собой первое консолидированное мнение по диагностике и ведению детей и взрослых с БС. Однако вопросы репродукции при БС остаются крайне слабо освещенными. В попытке прояснить взаимосвязь БС и беременности по ключевым словам «болезнь Стилла», «ювенильный идиопатический артрит» «беременность», «акушерские осложнения», «перинатальные исходы» были проанализированы публикации, размещенные в базах данных PubMed, eLIBRARY, за 2010-2024 годы.

Ключевые слова: болезнь Стилла; болезнь Стилла взрослых; беременность; системный ювенильный идиопатический артрит; акушерские осложнения; перинатальные исходы

Tskhay V.B., Shesternya P.A.
Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

STILL'S DISEASE AND PREGNANCY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Systemic juvenile idiopathic arthritis and adult Still's disease are currently considered as a single autoinflammatory disease with inherited polygenic pattern – Still's disease (SD). The emerge of joint clinical guidelines of the European Anti-Rheumatism League (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) and Pediatric Rheumatology European Society (PreS) outlines a fundamental change in the existing doctrine, designed to eliminate the existing gap between the pediatric and adult services. These guidelines introduce the first consolidated opinion on the diagnosis and management of children and adults with SD. However, issues of reproduction with SD remain extremely poorly covered. Trying to clarify the link between BS and pregnancy, we researched publications indexed in PubMed and eLIBRARY databases for the period of 2010-2024 using the keywords "Still's disease", "juvenile idiopathic arthritis", "pregnancy", "obstetric complications" and "perinatal outcomes".

Key words: Still's disease; adult-onset Still's disease; pregnancy; systemic juvenile idiopathic arthritis; obstetric complications; perinatal outcomes

В конце XIX века Джордж Фредерик Стилл описал 22 ребенка с заболеванием, которое сейчас называется системным идиопатическим ювенильным артритом (сИЮА) [1]. Значительно позже, в 1971 году, Эриком Байвотерсом в идентификации болезни Стилла, развивающейся у взрослых (БСВ), была заложена общность континуума, согласно которому оба заболевания рассматривались как последовательная смена одного другим [2]. Возрастной порог в 16 лет, разделяющий эти два заболевания, был произвольно введен в первоначальном описании сЮИА, соответствующим возрасту, отделяющему педиатрический этап оказания медицинской помощи.

Эти два заболевания исторически были объединены схожей клинической картиной, включающей три ключевых симптома: рецидивирующую скачкообразную лихорадку, кожную сыпь, артралгию и/или артрит, а также высокий воспалительный ответ (значительное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), числа нейтрофилов). Помимо перечисленного, симптоматика включает воспаление серозных оболочек, повышение показателей печеночных проб и ферритина [3]. По данным крупного итальянского ретроспективного исследования [4], за последние 10 лет доля симптомов при БСВ составила: лихорадка (90,2%), артралгии (80,4%), кожная сыпь (75,6%), боль в горле (53,6%), артрит (51,2%), лимфаденопатия (48,7%), гепатоспленомегалия (41,4%), миалгия (21,9%), утомляемость (12%), диарея и рвота (9,7%), плевральный выпот (9,7%), перикардиальный выпот (4,8%) и боль в животе (2,4%).

Своевременная диагностика сЮИА/БСВ всегда представляла сложную задачу для клиницистов. На сегодняшний день не существует определенных ла-

Информация для цитирования: doi 10.24412/2686-7338-2025-3-37-45 EDN TQUCLA

Цхай В.Б., Шестерня П.А. БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2025. №3(102). С. 37-45.

бораторных, гистологических или визуализирующих признаков для диагностики БС, в связи с чем ситуация всегда требует исключения других возможных причин – воспалительных, инфекционных и злокачественных заболеваний [5, 6]. Это приводит к задержке постановки диагноза и менее эффективному ведению пациентов, что потенциально повышает риск развития угрожающих жизни осложнений – фульминантного гепатита, миокардита, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), синдрома активации макрофагов [7-9]. Помимо перечисленного, БС может «мимикрировать» в рамках интерлейкин-1 зависимого варианта серонегативного ревматоидного артрита, палиндромного ревматизма, «перекреста» с анкилозирующим спондилитом и псоратическим артритом, ассоциации с другими иммуно-воспалительными заболеваниями – болезнью Крона, саркоидозом, синдромом VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic), синдромом Шницлера, нейтрофильным уртикарным дерматозом [10].

Существующие классификационные/диагностические критерии для выявления пациентов с сЮИА/БСВ приведены в таблице. Несмотря на некоторые различия между этими критериями, все они относятся к характеристикам, упомянутым выше.

Прорывом в понимании сЮИА и БСВ стало выявление ключевой роли интерлейкинов-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и повышенной продукции интерлейкина-18 (ИЛ-18), которая является вторичной по отношению к дисрегуляции врожденного иммунитета и повышению активности инфламмасом. Именно эти обстоятельства явились основанием для включения сЮИА и БСВ в спектр полигенных системных аутовоспалительных заболеваний [11, 12]. Помимо общности патогенетических механизмов, выявлено поразительное сходство в профилях экспрессии генов при сЮИА и БСВ [13].

Таким образом, в Европейских рекомендациях, провозглашенных совместно взрослым и детским ревматологическими сообществами (EULAR/PReS), предлагается обозначать заболевание одним наименованием «болезнь Стилла» (ранее – сЮИА и БСВ) [14]. Единые «зонтичные» принципы, помимо уникального определения БС, включают стратегические и тактические подходы, единую цель лечения, акцентировано внимание врачей на тяжелом осложнении – синдроме активации макрофагов.

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ И БЕРЕМЕННОСТЬ

До сих пор мало что известно о взаимодействии между БСВ и беременностью. В настоящее время существует настоятельная потребность в надежных данных о траекториях и исходах беременности у женщин с воспалительными ревматическими заболеваниями. В такой ситуации, когда необходимо исследовать редкие исходы или редкие заболевания, требуются совместные подходы. Чтобы облегчить будущее исследовательское сотрудничество, рабочая группа EULAR определила базовый набор данных с минимальным количеством элементов, которые должны быть собраны регистрами беременности в ревматологии у женщин с любыми воспалительными ревматическими заболеваниями [15].

Известно, что начало БСВ, хотя и редко, может впервые отмечаться во время беременности. Plaçais L. с соавт. (2018) было выдвинуто предположение, что дебютирующая во время беременности БСВ, по-видимому, является специфическим подвидом заболевания с системным течением, вспышками в первом и втором триместрах, акушерскими осложнениями, такими как недоношенность и задержка внутриутробного развития [16]. Одним из фактором риска развития БСВ во время беременности может являться повышенный уровень ИЛ-18 в сыворотке [17].

В университетской клинике внутренних болезней Круа-Русс (Лион, Франция) наблюдение за 10 беременностями у 8 женщин с БСВ позволило авторам выделить два варианта заболевания. В первом варианте дебют БСВ во время беременности происходит, в основном, в первом или втором триместрах и может быть причиной акушерских осложнений. Второй вариант наблюдается у пациенток с известной БСВ, при котором второй триместр беременности и послеродовой период являются периодами наибольшего риска всплеска активности заболевания [18].

В 2021 году Peters A. с соавт. [19] представили сообщение о впервые возникшей БСВ в третьем триместре беременности, которая проявилась как синдром активации макрофагов. У ранее здоровой 26-летней женщины на 35-й неделе беременности появились следующие симптомы – лихорадка, тахикардия и гипотензия. После родов отмечалась усиливающаяся гипотензия и лихорадка, несмотря на интенсивную терапию с применением жидкости и антибиотиков; развилась прогрессирующая гипоксемия, требующая до 60% Fio2, с двусторонним преобладанием помутнения верхних долей, выявленным по результатам компьютерной томографии грудной клетки. Изменения лабораторных показателей свидетельствовали об анемии, тромбоцитопении, низком уровне фибриногена, повышенном уровне ферритина и повышении уровня печеночных ферментов. В контексте проявления БСВ в третьем триместре беременности синдром активации макрофагов может имитировать или вызывать беспокойство по поводу гемолиза, повышенного уровня печеночных ферментов, синдрома низкого уровня тромбоцитов и других критических акушерских осложнений, таких как HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уреический синдром, тромботическая микроангиопатия.

Японскими специалистами был описан случай обострения БСВ в третьем триместре беременности, который потребовал проведения сложной дифференциальной диагностики с HELLP синдромом и острой жировой дистрофией печени у беременных. У 38-летней женщины с полной ремиссией БСВ без медикаментозного лечения были выявлены наруше-

Таблица
Диагностические/классификационные критерии сЮИА/БСВ
Table
Diagnostic/classification criteria for sJIA/ESV

Набор критериев	ILAR	CARRA	PRINTO	M. Yamaguchi с соавт.	B. Fautrel с соавт.
Ссылка	RE. Petty et al., 2001 [49]	EM. Dewitt et al., 2012 [50]	A. Martini et al., 2019 [51]	M. Yamaguchi et al., 1992 [52]	B. Fautrel et al., 2002 [53]
Подтип болезни Стилла	сЮИА	сЮИА	сЮИА	БСВ	БСВ
Критерии	1. Возраст 6 недель). 3. Лихорадка (>2 недель). 4. Сыпь.* 5. Лимфаденопатия. 6. Гепатомегалия/спленомегалия. 7. Серозит	1. Возраст 1 неделя). 3. Лихорадка (≥ 2 недель). 4. Сыпь.* 5. Генерализованная лимфаденопатия. 6. Гепатомегалия или спленомегалия. 7. Серозит (перикардит, плеврит, и/или перитонит)	1. Возраст 2 недели). 3. Сыпь.* 4. Артрит. 5. Лимфаденопатия/гепатомегалия/спленомегалия. 6. Артралгия (> 2 недель). 7. Нейтрофильный лейкоцитоз	«Большие» критерии: 1. Лихорадка ≥ 39°С длительностью ≥ 1 недели. 2. Артралгия > 2 недель. 3. Типичная кожная сыпь.* 4. Лейкоцитоз ≥ 10×10^9/л и гранулоциты ≥ 80%. «Малые» критерии: 5. Фарингит или боль в горле. 6. Лимфаденопатия и/или спленомегалия. 7. Повышение уровня печеночных трансаминаз. 8. Отсутствие аутоантител (АНФ, РФ). Критерии исключения – отсутствуют**	«Большие» критерии: 1. Скачкообразная лихорадка ≥ 39°С. 2. Артралгия. 3. Преходящая эритема. 4. Фарингит. 5. Гранулоциты ≥ 80%. 6. Гликозилированный ферритин ≤ 20%. «Малые» критерии: 7. Типичная кожная сыпь.* 8. Лейкоцитоз ≥ 10×10^9/л
Пороговое значение	Признаки 1-3 плюс, как минимум, один из остальных признаков	Признаки 1-3 плюс, как минимум, один из остальных признаков	Признаки 1-4 или Признаки 1-2 плюс один из 3-4 плюс один из 5-7	Не менее пяти критериев, включая не менее двух «больших» при отсутствии критериев исключения	Не менее четырех «больших» критериев или не менее трех «больших» и два «малых» критериев
Чувствительность [15]	93,1%	91,1%	98,2%	96,3%, Модифицированные критерии (при повышении ферритина выше нормы) - 87%	87.0%
Специфичность [15]	-	-	-	98,2%, Модифицированные критерии (при повышении ферритина выше нормы) – 97,1%	97.8%

Примечание: * – типичная кожная сыпь: макулопапулезная, незудящая, лососево-розовая сыпь; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; ** – отсутствие инфекции (особенно сепсиса и инфекции вируса Эпштейна-Барр); отсутствие злокачественных заболеваний (особенно лимфом); отсутствие воспалительных заболеваний (особенно узелкового полиартериита).

Note: * – typical skin rash: maculopapular, non-pruritic, salmon-pink rash; ANF – antinuclear factor; RF – rheumatoid factor; ** – no infection (especially sepsis and Epstein-Barr virus infection); no malignant diseases (especially lymphomas); no inflammatory diseases (especially polyarteritis nodosa).

ния функции печени, низкое количество тромбоцитов, умеренная лихорадка, боли в животе, спленомегалия и повышенный уровень ферритина и ИЛ-18 на 30-й неделе беременности. С учетом того, что лабораторные данные и результаты физического обследования предполагали наличие синдрома HELLP или жировой дистрофии печени при беременности, рассматривалась возможность прерывания беременности. Учитывая некоторые специфические признаки и имеющуюся в анамнезе БСВ, ревматологи диагностировали рецидив заболевания и начали системную глюкокортикоидную (ГК) терапию. В клиническом течении заболевания произошло три эпизода обострения, дважды в третьем триместре и один раз в послеродовом периоде; дважды потребовалась ГК пульс-терапия. В конечном итоге родился здоровый ребенок на 36-й неделе беременности через естественные родовые пути [20]. Авторы сделали вывод, что такие признаки как лихорадка, спленомегалия, повышенный уровень ферритина и ИЛ-18 могут быть полезными для дифференциальной диагностики с HELLP синдромом и острой жировой дистрофией печени в третьем триместре беременности.

В отечественной литературе имеется описание клинического случая беременности у женщины с диагностированной ранее БСВ без каких-либо акушерских и неонатальных осложнений на фоне терапии ГК, НПВП, антикоагулянтами [21]. Описан абсолютно уникальный случай успешного ведения беременности, сопровождавшейся дебютом БСВ в первом триместре, и проведением лекарственной десенсибилизации по поводу гиперчувствительной лекарственной реакции на применение блокатора ИЛ-1 (анакинра) [22]. Применение блокаторов ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), противопоказанных во время беременности, проводится исключительно в тех случаях, когда польза лечения перевешивает возможный риск. Данные о применении блокаторов ИЛ-1 во время беременности постепенно накапливаются и остаются дискуссионным вопросом. В первом систематическом обзоре, включавшем анализ 88 случаев применения блокаторов ИЛ-1 во время беременности, сделан осторожный вывод об относительной безопасности такой стратегии [23].

Сосуществование тромботической микроангиопатии и БСВ у взрослых встречается крайне редко. Появляется все больше свидетельств того, что эта связь может быть чем-то большим, чем просто совпадением [24, 25]. В литературе описаны 15 случаев сочетания БСВ с тромботической микроангиопатией. Средний возраст начала БСВ в этих случаях составлял 31,60 лет, а интервал между диагнозом БСВ и началом тромботической микроангиопатии составлял от 3 дней до 17 лет, при соотношении женщин и мужчин 2 : 1. Более чем у половины пациентов имела место тромботическая микроангиопатия в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза БСВ. Одиннадцать из 15 (73%) пациентов лечились плазмаферезом в дополнение к глюкокортикоидной терапии: у восьми из 11 (73%) была полная ремиссия, у трех других были постоянные нарушения зрения и/или ишемия пальцев. Из четырех пациентов, которых не лечили плазмаферезом, двое умерли, у одного развилась терминальная стадия почечной недостаточности и у одного была полная ремиссия [26].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура является редким осложнением, возникающим в результате БСВ. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура представляет собой редкий и тяжелый геморрагический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и микрососудистой окклюзией, обусловленной дефицитом ADAMTS-13-дезинтеграрина и металлопротеиназы с мотивом тромбоспондина 1-го типа, члена 13, который отвечает за расщепление белка фактора Виллебранда [27]. В литературе описано всего около 20 случаев тромботической тромбоцитопенической пурпуры, осложненной БСВ [28, 29]. Основой лечения при тромботической тромбоцитопенической пурпуре является проведение плазмообмена [30]. При этом с успехом использовались другие препараты, такие как кортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, азатиоприн, циклофосфамид и ритуксимаб.

Случаи, когда БСВ впервые возникает во время беременности, редки, и не было сообщений о начале лечения тоцилизумабом при БСВ во время беременности. Хотя безопасность лечения тоцилизумабом во время беременности не установлена, оно может быть эффективным против тяжелого БСВ, который развивается во время беременности [31].

Болезнь Стилла, возникающая у взрослых, является редким системным воспалительным заболеванием, которое характеризуется различной степенью поражения печени. Adiyaman S. et al. [30] сообщили о случае острого повреждения печени у 23-летней пациентки с БСВ, которая поступила в отделение неотложной помощи с высокой температурой и болью в горле. Через несколько дней после лечения антибиотиками и противовирусными средствами первоначальные симптомы купировались, но появилась желтуха и, по данным лабораторных анализов, у нее диагностировали острое повреждение печени, связанное с БСВ. Пациентка ответила на иммуносупрессивное лечение значительным клиническим улучшением.

Ott S. et al. [32] описали первый зарегистрированный случай болезни БСВ, при котором печеночная недостаточность развилась, когда другие симптомы этого заболевания хорошо контролировались лечением кортикостероидами. 25-летняя женщина была госпитализирована с острой печеночной недостаточностью через 2 года после появления симптомов заболевания (артрит, лихорадка, боль в горле). Перед поступлением она лечилась преднизолоном в течение 2 месяцев. Диагноз БСВ был поставлен в соответствии с общепринятыми критериями. Все другие причины печеночной недостаточности были исключены. На фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой отмечено медленное улучшение.

Тяжелый гепатит и очень высокий уровень ферритина могут быть единственным проявлением активности заболевания при БСВ; поэтому рекомендуется контролировать печеночные ферменты и уровни ферритина даже после устранения клинических симптомов БСВ. Своевременное начало приема циклоспорина может улучшить функцию печени и предотвратить прогрессирование печеночной недостаточности [33]. В то же время, поражение печени в качестве начального и единственного проявления может быть симптомом рецидива БСВ. Диагноз БСВ следует рассматривать в случае неразрешимого повреждения печени после исключения общей этиологии заболеваний печени. Биопсия печени может быть полезна для дифференциальной диагностики повреждения печени, связанного с БСВ [34].

БСВ может приводить к опасным для жизни осложнениям, а именно синдрому активации макрофагов, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, диффузному альвеолярному кровоизлиянию и легочной артериальной гипертензии [35]. Синдром активации макрофагов (САМ) регистри-

руется примерно у 15% пациентов с БСВ, и он считается наиболее тяжелым осложнением заболевания, характеризующимся высоким уровнем смертности [36, 37].

Кроме того, характерные суставные симптомы болезни Стилла у взрослых могут быть умеренными и/или отсроченными, и может возникнуть поражение легких с тяжелой гипоксемией. Клиницисты должны учитывать этот диагноз при обследовании беременной пациентки с необъяснимой лихорадкой и полиорганной дисфункцией [38].

Даже несмотря на то, что прогноз при БСВ считается благоприятным, результаты многих исследований и представленных случаев показывают, что это заболевание является тревожным состоянием, требующим немедленного вмешательства. Иногда БСВ может быстро ухудшаться с опасными для жизни осложнениями и последствиями.

СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в Норвегии, изучали активность заболевания ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) во время беременности и после ее завершения. Исследование включало 135 беременностей у 114 женщин с ЮИА. Было установлено, что у женщин с ЮИА активность заболевания была самой высокой через 6 недель после родов, но в целом низкой и стабильной в период от планирования беременности до одного года после родов [39].

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании наблюдались 16 пациенток с ЮИА (в клиниках Испании и Италии), у которых было 22 беременности за период с 2010 по 2018 год. Активность заболевания, обострения и медикаментозная терапия регистрировались до зачатия, в течение каждого триместра и в послеродовом периоде. Девятнадцать (95%) беременностей начались в период стабильной ремиссии заболевания. Из 22 беременностей, 20 закончились живорождением (90,9%). Самопроизвольных выкидышей не было, в двух случаях было выполнено добровольное прерывание беременности. Все случаи обострения заболевания во время беременности и 75% случаев обострения в послеродовом периоде наблюдались у пациенток, которые самостоятельно отменили противоревматические и биологические препараты в начале беременности. Преждевременные роды произошли в 20% случаев; у всех этих пациенток отмечено обострение заболевания во время беременности [40].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном итальянскими специалистами, была продемонстрирована модуляция активности заболевания во время беременности и в течение года после родов, а также материнские и неонатальные исходы у женщин с ЮИА. Скорректированные уровни DAS28-СРБ оставались стабильными с момента зачатия в течение первого триместра, но значительно увеличились во втором и незначительно снизились в третьем. В послеродовом периоде скорректированная активность заболевания достигла максимума через 3 месяца после родов, стабилизировалась через 6 месяцев и снизилась через один год, хотя и незначительно. Количество биологических препаратов и продолжительность гестационного воздействия биологических препаратов значительно предсказывали заболеваемость во время беременности. В частности, у женщин с ЮИА была более высокая вероятность преждевременных родов по сравнению со здоровыми и больными контрольной группой. С поправкой на грудное вскармливание и показатель DAS28-СРБ в третьем триместре воздействие биологических препаратов после зачатия было обратно пропорционально активности заболевания в послеродовой период: чем дольше пациентка продолжала лечение, тем ниже вероятность неблагоприятного исхода беременности [41].

НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА У МАТЕРИ

Неонатальные исходы и осложнения у новорожденных от матерей с БСВ представляют несомненный интерес. Так, по данным национального регистра в Новом Южном Уэльсе (Австралия) за период с 2000 по 2010 гг. у 601659 женщин родилось 941496 детей; из этого количества родов 78 родов можно отнести к 50 женщинам с ЮИА. По сравнению с другими младенцами, у новорожденных от матерей с ЮИА не было повышенного риска быть маловесными для своего гестационного возраста, повышенной потребности в интенсивной терапии, иметь низкий балл по шкале Апгар на 5-й минуте или тяжелую неонатальную заболеваемость. Таким образом, по данным этого исследования, у младенцев женщин с ЮИА не было повышенного риска неблагоприятных неонатальных исходов [38].

В 2022 году Watanabe E. et al. [5] сообщили о случае БСВ, который развился во время беременности, а у ребенка был выявлен неонатальный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), что привело к тяжелой печеночной недостаточности. Неонатальный ГЛГ также является редким, но потенциально смертельным заболеванием. Связь между БСВ во время беременности и неонатальной ГЛГ в настоящее время остается неясной. Неонатальный ГЛГ является одной из причин острой печеночной недостаточности у новорожденных, которая часто требует срочной трансплантации печени. Клиническое течение у матери было достаточно тяжелым и рефрактерным, что потребовало биологической терапии в дополнение к высоким дозам кортикостероидов и иммунодепрессантов. Кроме того, тяжелое состояние новорожденного с ГЛГ и острой печеночной недостаточностью потребовало интенсивной терапии с применением ГК и внутривенного введения иммуноглобулина и, в конечном счете, трансплантации печени. Демонстрация этого случая свидетельствует о том, что врачи неонатологи и педиатры должны быть осведомлены о риске

того, что мать с БСВ может родить ребенка с неонатальным ГЛГ и потенциально острой печеночной недостаточностью.

По данным исследования J. Chen [38], проанализировавшего 78 беременностей у 50 женщин с ЮИА, отмечена высокая частота родоразрешения с помощью кесарева сечения (40,5%), а также с помощью инструментальных методов (17%). По сравнению с другими женщинами, у беременных с ЮИА были значительно более высокие показатели преэклампсии, послеродовых кровотечений и тяжелой материнской заболеваемости.

ЛЕЧЕНИЕ БС У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Лечение БСВ заключается в назначении противовоспалительных препаратов. Нестероидные противовоспалительные препараты имеют ограниченную эффективность, и обычно требуется кортикостероидная терапия и модифицирующие заболевание противоревматические препараты. Недавние достижения выявили ключевую роль провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-8 и IL-18, в патогенезе заболевания, что привело к разработке новых таргетных методов лечения, направленных на оптимальный контроль заболевания [43, 44]. Биологическая терапия, включающая ингибиторы IL-1, IL-6, IL-18 и IL-17, а также ингибиторы TNFα или Janus-киназы, назначается пациентам, которые не реагируют на кортикостероиды или достигают неадекватного ответа [45].

Из-за редкости заболевания существует очень ограниченное количество клинических исследований, оценивающих стратегии ведения БСВ. Текущая парадигма лечения БСВ включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды на начальном этапе, обычные синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание, у невосприимчивых к стероидам пациентов, и биологические препараты у пациентов, устойчивых к традиционному лечению. Опубликовано лишь несколько рекомендаций для конкретных стран по ведению БСВ, и по-прежнему отсутствует подход «лечение-цель», который ранее рекомендовался для системного ювенильного идиопатического артрита. Канакинумаб является единственным биологическим препаратом, одобренным FDA для лечения БСВ [6].

Основа терапии эволюционировала от традиционного применения кортикостероидов и пероральных иммунодепрессантов к новым целевым методам лечения с использованием биологических агентов. Следует отметить, что данные, касающиеся профилактического лечения, противоречивы и не допускают рекомендаций для беременных женщин [18]. Лечение манифестации БСВ во время беременности всегда включало преднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела. Безопасность кортикостероидов была установлена для обычных доз, но их эффект при более высоких дозировках остается неясным. В тех ситуациях, когда возникает необходимость в кортикостероидах, требуется многопрофильная экспертиза. В некоторых случаях к лечению добавляются внутривенные иммуноглобулины, но их влияние на результат не может быть четко определено. Несмотря на то, что в ряде случаев используются НПВП, они не рекомендуются во время беременности, особенно после 24-й недели [18, 43]. Таким образом, для пациенток с БСВ необходим тщательный междисциплинарный мониторинг со стороны ревматолога и акушера до, во время и после окончания беременности.

Болезнь Стилла у взрослых редко приводит к летальному исходу из-за поражения внутренних органов или диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови [44, 45]. В то же время, в литературе описаны клинические случаи развития ДВС синдрома у больных с БСВ. Некоторые специалисты полагают, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов может вызвать ДВС синдром у пациентов с БСВ и предлагают врачам рассмотреть возможность развития ДВС синдрома как осложнения БСВ. В связи с этим, рекомендуется назначать терапию преднизолоном на ранних стадиях заболевания [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующим врачам акушерам-гинекологам мало что известно о взаимодействии между болезнью Стилла и беременностью, а также потенциальных рисках осложнений как со стороны матери, так и плода. Как показали результаты проведенного нами обзора, у беременных с болезнью Стилла отмечаются более высокие показатели преждевременных родов, преэклампсии, послеродовых кровотечений и тяжелой материнской заболеваемости. Мы считаем крайне важным предоставлять информацию для врачей акушеров-гинекологов о редких экстрагенитальных заболеваниях, к которым, несомненно, относится болезнь Стилла. Наблюдение и курация пациенток с этим заболеванием во время беременности и послеродовом периоде должно осуществляться совместно врачами терапевтами, ревматологами и акушерами-гинекологами.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897; 80: 47-60.9.
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*. 1971; 30(2): 121-133. doi: 10.1136/ard.30.2.121

3. Hedrich CM, Günther C, Aringer M. Still's disease in children and adults. ***Hautarzt.*** 2017; 68(6): 497-511. doi: 10.1007/s00105-017-3983-7
4. Priori R, Colafrancesco S, Gattamelata A, Di Franco M, Di Tondo U, Valesini G. Adult-onset Still disease: a rare disorder with a potentially fatal outcome. ***Auto Immun Highlights.*** 2010; 1(1): 53-59. doi: 10.1007/s13317-010-0009-1
5. Watanabe E, Sugiyama Y, Sato H, Imanishi T, Fukuda A, Takagi K, et al. Adult-onset Still's disease during pregnancy that delivered a neonate with haemophagocytic lymphohistiocytosis and severe liver failure requiring liver transplantation: A case report and literature review. ***Mod Rheumatol Case Rep.*** 2022; 6(2): 260-265. doi: 10.1093/mrcr/rxab035
6. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. 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): 858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004
7. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset still's disease and their management. ***Expert Rev Clin Immunol.*** 2018; 14: 351-365. doi: 10.1080/1744666X.2018.1465821
8. Neel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Diagnostic and management of life-threatening adult-onset still disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. ***Crit Care.*** 2018; 22: 88. doi: 10.1186/s13054-018-2012-2
9. Wahbi A, Tessoulin B, Bretonniere C, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Catastrophic adult-onset still's disease as a distinct life-threatening clinical subset: case-control study with dimension reduction analysis. ***Arthritis Res Ther.*** 2021; 23(1): 256. doi: 10.1186/s13075-021-02631-7
10. Nasonov EL. Adult-onset Still's disease: perspectives on diagnosis and treatment. ***Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.*** 2021; 31(1): 7-16. Russian (Насонов Е.Л. Болезни Стилла взрослых: перспективы диагностики и лечения // Клиническая фармакология и терапия. 2021. Т. 31, № 1. С. 7-16.) doi: 10.32756/0869-5490-2022-1-7-16
11. Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. ***Rheumatology Science and Practice.*** 2021; 59(6): 645-665. Russian (Насонов Е.Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты //Научно-практическая ревматология. 2021. Т. 59, № 6. С. 645-665.) doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663
12. Nasonov EL. Role of interleukin-1 in human diseases: pharmacotherapy prospects: A review. ***Terapevticheskii Arkhiv.*** 2022; 94(8): 999-1005. Russian (Насонов Е.Л. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы //Терапевтический архив. 2022. Т. 94, № 8. С. 999-1005.) doi: 10.26442/00403660.2022.08.201781
13. Nirmala N., Brachat A., Feist E., Blank N., Specker C., Witt M., et al. Gene-expression analysis of adult-onset still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. ***Pediatr Rheumatol Online J.*** 2015; 13: 50. doi: 10.1186/s12969-015-0047-3
14. Fautrel B, Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. ***Ann Rheum Dis.*** 2024; 83: 1614-1627. doi: 10.1136/ard-2024-225851
15. Meissner Y, Fischer-Betz R, Andreoli L Costedoat-Chalumeau N, De Cock D, Dolhain RJEM, et al. EULAR recommendations for a core data set for pregnancy registries in rheumatology. ***Ann Rheum Dis.*** 2021; 80(1): 49-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218356
16. 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; 47(4): 575-577. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.003
17. Ida A, Tsuji Y, Muranaka J, Kanazawa R, Nakata Y, Adachi S, et al. IL-18 in pregnancy; the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies. ***J Reprod Immunol.*** 2000; 47: 65-74. doi: 10.1016/s0165-0378(00)00058-9
18. Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, Durieu I, Broussolle C, Seve P. Adult-onset Still disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. ***Rheumatol Int.*** 2014; 34(6): 867-871. doi: 10.1007/s00296-013-2765-5
19. Peters AT, Prickett MH. 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. doi: 10.1097/CCE.0000000000000440
20. Hosoya S, Sadatsuki M, Izuka S, Yamashita H, Oishi H. 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. doi: 10.1186/s12884-021-03648-1
21. Trofimov EA, Mazurov VI, Gaidukova IZ, Belolipeckaya EA, Bashkinov RA. Adult-oneset Still's disease and pregnancy. Clinical case. ***Clinical Medicine.*** 2019; 97(3): 224-229. Russian (Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Белолипецкая Е.А., Башкинов Р.А. Болезнь Стилла у взрослых и беременность //Клиническая медицина. 2019. Т. 97, № 3. С. 224-229.) doi: 10.34651/0023-2149-2019-97-3-224-229
22. Zavrazhnova AA, Kuvardin ES, Myachikova VYu, Khadgidis AK, Anokhina NA, Anriyanova MA, et al. Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease. ***Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.*** 2023; 32(2): 51-58. Russian (Завражнова А.А., Кувардин Е.С., Мячикова В.Ю., Хаджидис А.К., Анохина Н.А., Андриянова М.А., и др. Персонифицированный подход к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых: вызовы клинической практики //Клиническая фармакология и терапия. 2023. Т. 32, № 2. С. 51-58.) doi: 10.32756/0869-54902023-2-51-58
23. Brien M-E, Gaudreault V, Hughes K, Hayes DJL, Heazell AP, Girard S. A Systematic review of the safety of blocking the IL-1 system in human pregnancy. ***J Clin Med.*** 2022; 11(1): 225. doi: 10.3390/jcm11010225

24. Rafat C, Luque Y. Thrombotic microangiopathy in adult-onset Still's disease: the story is just beginning. ***Expert Rev Clin Immunol.*** 2019; 15(11): 1123-1124. doi: 10.1080/1744666X.2019.1682892
25. Mitrovic S, Hertig A, Fautrel B. Reply to the Letter: 'Thrombotic microangiopathy in adult-onset Still's disease: the story is just beginning'. ***Expert Rev Clin Immunol.*** 2019; 15(11): 1125-1126. doi: 10.1080/1744666X.2019.1682893
26. Salamon L, Salamon T, Morovic-Vergles J. Thrombotic microangiopathy in adult-onset Still's disease: case report and review of the literature. ***Wien Klin Wochenschr.*** 2009; 121(17-18): 583-588. doi: 10.1007/s00508-009-1217-4
27. Kato R, Ikeuchi T, Tomita K, Yamasaki A. Adult-onset Still's disease with concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura: case report and literature review. ***BMJ Case Rep.*** 2020; 13(9): e235786. doi: 10.1136/bcr-2020-235786
28. Khobragade AK, Chogle AR, Ram RP, Mascarenhas J, Kothari S, Kawadkar S, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a case of adult onset still's disease with concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura: response to high dose immunoglobulin infusions. ***J Assoc Physicians India.*** 2012; 60: 59-62.
29. Gopal M, Cohn CD, McEntire MR, Alperin JB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and adult onset Still's disease. ***Am J Med Sci.*** 2009; 337: 373-376. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318191436e
30. Adiyaman SC, Bengi G, Civak M, Birlik M, Kuruuzum Z, Altay C, Soyturk M. Adult-onset Still's disease, an unusual cause of severe acute liver injury: A case report. ***Niger J Clin Pract.*** 2020; 23(4): 581-585. doi: 10.4103/njcp.njcp_1_19.PMID: 32246670
31. Imaizumi C, Saito M, Abe F, Kaga H, Saito A, Nara M, et al. Adult-onset Still's Disease during Pregnancy Treated with Tocilizumab. ***Intern Med.*** 2022; 61(20): 3137-3140. doi: 10.2169/internalmedicine.8886-21
32. Ott SJ, Baron A, Berghaus T, Lamerz R, Beuers U. Liver failure in adult Still's disease during corticosteroid treatment. ***Eur J Gastroenterol Hepatol.*** 2003; 15(1): 87-90. doi: 10.1097/00042737-200301000-00015
33. Bishara R, Braun-Moscovici Y, Dagan A, Toledano K, Saadi T, Sabo E, Balbir-Gurman A. Severe hyperferritinemia-a clue for severe hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease. ***Clin Rheumatol.*** 2016; 35(3): 795-800. doi: 10.1007/s10067-014-2829-2
34. Yu F, Qin SY, Zhou CY, Zhao L, Xu Y, Jia EN, Wang JB. Atypical adult-onset Still's disease with an initial and sole manifestation of liver injury: A case report and review of literature. ***World J Clin Cases.*** 2021; 9(1): 224-231. doi: 10.12998/wjcc.v9.i1.224
35. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. ***Clin Rheumatol.*** 2014; 33(3): 305-314. doi: 10.1007/s10067-014-2487-4
36. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. ***J Autoimmun.*** 2018; 93: 24-36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.018
37. Wang CR, Tsai YS, Ma IC. Macrophage activation syndrome with lung involvement complicating adult-onset Still's disease. ***Neth J Med.*** 2018; 76(10): 442-444.
38. Perez MG, Rodwig FR Jr. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in adult onset Still's disease. ***South Med J.*** 2003; 96(1): 46-49. doi: 10.1097/01.SMJ.0000047763.56451.F0
39. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease Juvenile Idiopathic Arthritis during and after Pregnancy: A Prospective Multicenter Study. ***J Rheumatol.*** 2018; 45(2): 257-265. doi: 10.3899/jrheum.161410
40. García-Fernández A, Gerardi MC, Crisafulli F, Filippini M, Fredi M, Gorla R, et al. Disease course and obstetric outcomes of pregnancies in juvenile idiopathic arthritis: are there any differences among disease? A single-centre retrospective study of prospectively followed pregnancies in a dedicated pregnancy clinic. ***Clin Rheumatol.*** 2021; 40(1): 239-244. doi: 10.1007/s10067-020-05404-w
41. Gerosa M, Chighizola CB, Pregnolato F, Pontikaki I, Luppino AF, Argolini LM, et al. Pregnancy in juvenile idiopathic arthritis: maternal and foetal outcome, and impact on disease. ***Ther Adv Musculoskelet Dis.*** 2022; 14: 1759720X221080375. doi: 10.1177/1759720X221080375
42. Macovei LA, Burlui A, Bratoiu I, Rezus C, Cardoneanu A, Richter P, et al. Adult-Onset Still's Disease-A Complex Disease, a Challenging Treatment. ***Int J Mol Sci.*** 2022; 23(21): 12810. doi: 10.3390/ijms232112810
43. Liozon E, Ly K, Aubard Y, Vidal E. Intravenous immunoglobulins for adult Still's disease and pregnancy. ***Rheumatology.*** 1999; 38(10): 1024-1025. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.1024
44. Krzossok S, Benck U, van der Woude FJ, Braun C. Disseminated intravascular coagulation, perimyocarditis and bilateral pleural empyema in adult Still's disease. ***Dtsch Med Wochenschr.*** 2004; 129(47): 2535-2537. doi: 10.1055/s-2004-835297
45. Mimura T, Shimodaira M, Kibata M, Tsukadaira A, Shirahata K. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and hemophagocytic syndrome: a case report. ***BMC Res Notes.*** 2014; 7: 940. doi: 10.1186/1756-0500-7-940

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЦХАЙ Виталий Борисович

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

E-mail: tchai@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ЦХАЙ Виталий Борисович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: tchai@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

TSKHAY Vitaly Borisovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tchai@yandex.ru

ШЕСТЕРНЯ Павел Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

Pavel Anatolyevich SHESTERNYA, doctor of medical sciences, professor, head of the department of propaedeutics of internal diseases and therapy with a course in PO, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.
E-mail: sci-prorector@krasgmu.ru