

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ: АСПЕКТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

Мехти Магомедович АГАКИШИЕВ¹, Инна Ивановна МУЛИНА²,
Анна Михайловна ПОПОВА³, Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА¹,
Людмила Михайловна МАСЛОВА¹, Игорь Борисович КОВЫНЕВ³,
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА³

¹Городской гематологический центр
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 2

²Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины
677013, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4

³Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В статье дан анализ литературных данных о современных подходах в диагностике и лечении болезни Стилла взрослых. Продемонстрирован клинический случай болезни Стилла, ассоциированный с синдромом лимфаденопатии. Отмечено, что диагностика болезни Стилла взрослых требует от врача исключения комплекса опухолевой, ревматологической и инфекционной патологии. Для гематолога важно не пропустить опухоль крови и не допустить диагностической ошибки. Авторами показаны критерии исключения миелобластной гематосаркомы и злокачественной лимфомы у пациента с болезнью Стилла. Отмечена важность учета клинических данных: отсутствие прогрессирующего саркомного роста лимфоузлов, отсутствие генерализации и диссеминации миелобластного субстрата по организму, купирование лихорадки стероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Доказана роль мониторинга клинико-биохимических показателей крови: уровня ферритина крови, С-реактивного белка, показателей гемограммы. Показана относительная ценность данных позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, которые могут быть ложно интерпретированы. Правильная диагностика, отказ от неверного диагноза гематологической опухоли позволит не допустить назначения миелоаблативной полихимиотерапии, которая опасна для пациента с болезнью Стилла взрослых. В статье обозначен алгоритм дифференциального диагноза, приведены критерии диагноза и подходы к терапии. Особенностью клинического случая стало выявление антител против иерсиний, встреча с инфекционным агентом могла стать пусковым механизмом развития мультисистемной формы болезни Стилла у пациентки.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, миелоидная саркома, дифференциальный диагноз лимфаденопатии.

В практике врача-гематолога нередки случаи, требующие проведения дифференциального диагноза опухолевого поражения лимфатических узлов алейкемической формой гемобластоза и лимфаденопатии на фоне системных заболеваний аутоиммунной природы. Эта сложная клиническая проблема имеет междисциплинарный характер и требует от специалиста широкого кру-

гозора в смежных с гематологией областях медицины. Особую актуальность тематике придают случаи, когда заболевание дебютирует многогранной неспецифической симптоматикой, например, лихорадкой неясного генеза, устойчивой к антибиотикам, поражениями кожи, генерализованной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Именно такими характеристиками отличается

Агакишиев М.М. – врач-гематолог отделения гематологии, e-mail: m_agakishiev@mail.ru

Мулина И.И. – зав. отделением гематологии

Попова А.М. – врач-гематолог отделения гематологии

Нечунаева И.Н. – к.м.н., зав. отделением гематологии, e-mail: nechir@mail.ru

Маслова Л.М. – зав. городским гематологическим кабинетом, e-mail: post_gem@mail.ru

Ковынев И.Б. – д.м.н., доцент, проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: kovin_gem@mail.ru

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: post_gem@mail.ru

мультисистемная форма болезни Стилла взрослых (БСВ), протекающая с яркой иммунопатологической макрофагальной и Т-клеточной реакцией с гиперплазией за счет клеточной реактивной пролиферации лимфатических узлов, селезенки и выраженной интоксикацией [6]. При этом нейтрофильно-моноцитарная лейкомоидная реакция крови, «пограничные» гистологические и иммуногистохимические характеристики биоптата лимфоузла требуют исключения как системного инфекционного процесса, так и злокачественного миелоидного гемобластоза, в частности – миелобластной гематосаркомы. В дополнение к этому, если иммунопатологический процесс отличается быстрой динамикой с формированием состояний, угрожающих жизни пациента, лечащий врач попадает в крайне сложную ситуацию.

Принятие решения о гематологическом диагнозе в этом случае диктует необходимость назначения миелоаблативных программ полихимиотерапии, которые сами по себе, в случае ошибки, угрожают иммунокомпрометированному пациенту летальным исходом [5]. С другой стороны, отказ от диагноза гемобластоза при сомнительных данных морфологического и иммуноморфологического исследований требует особых клинических обоснований и ставит врача в уязвимую позицию не оказания медицинской помощи гематологическому больному. В случае гибели пациента ситуация для врача становится и вовсе драматической, особенно перед лицом внешней экспертизы.

Сложная, многоэтапная дифференциальная диагностика требует значительного времени для постановки правильного диагноза, что является проблемой для большинства клиник во всем мире. Это подтверждается данными международных регистров. В соответствии с ними диагноз БСВ в лечебно-профилактических учреждениях развитых стран в среднем устанавливается в сроки от 4 месяцев до года, иногда затягиваясь до 3–4 лет [13]. Изложенной проблеме в медицинской литературе посвящены довольно редкие публикации, описывающие отдельные случаи БСВ и дифференциально-диагностические алгоритмы, использованные врачом в конкретной ситуации. В силу этого тема статьи актуальна для практической онкогематологии.

Литературная справка по проблеме. БСВ (M06.1 по МКБ10) – тяжелое мультисистемное иммуновоспалительное заболевание. Ранее она рассматривалась как своеобразная форма ревматоидного артрита, характеризующаяся тяжелым, быстро прогрессирующим суставным синдромом в сочетании с генерализованной лимфаденопатией, макулопапулезной сыпью, высокой лабора-

торной активностью, значительным похуданием, длительной лихорадкой ремиттирующего, интермиттирующего или септического характера, серонегативностью по ревматоидному и антинуклеарному фактору. Однако учитывая, что заболевание часто проявляется как системная полиорганная патология при минимальных явлениях артрита либо вовсе без него, современными авторами оно признано самостоятельной нозологией [6, 14].

Этиология БСВ неизвестна. Как для многих аутоиммунных заболеваний, признается значение генетического фактора (полиморфизмы HLA-B27), определяющего саму вероятность развития болезни и его иммунопатологический фон. Значительное внимание уделяется инфекционным агентам, выступающим своеобразными триггерами запуска иммуновоспалительного процесса, как вирусным (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус краснухи и др.), так и бактериальным (иерсениоз (*Yersinia enterocolitica*), микроплазменная инфекция и др.) [11]. Современные представления о патогенезе БСВ таковы: инфекционный фактор, активировав патоиммунный процесс, быстро утрачивает доминирующее значение в клинике, оставляя следы лишь в анамнезе и обнаруживая себя по результатам ИФА. После инфекционного старта, приведшего к гиперактивации Т-клеток и макрофагов, дальнейшая динамика определяется выбросами провоспалительных цитокинов, среди которых доминируют фактор некроза опухоли альфа и интерлейкины (IL-1, IL-18, IL-6). Именно их влияние формирует яркую клиническую картину, которая в дальнейшем развивается уже вне зависимости от инфекционного агента – как самостоятельная нозологическая форма [10].

БСВ – крайне редкая патология, она регистрируется значительно реже многих орфанных заболеваний и составляет, по данным литературы, от 1 до 1,6 случаев на 100 тыс. населения в год. Поражаются преимущественно молодые люди, причем имеет место двухфазная динамика подъема частоты – между 15–25 и 36–46 годами [8]. Клиническое коварство БСВ заключается в нескольких особенностях, прежде всего – в отсутствии специфических клинических и лабораторных признаков. Заболевание проявляется симптомами, характерными для множества других болезней и групп нозологий: аутоиммунных, опухолевых (в том числе – опухолей крови) и инфекционных. Диагноз БСВ устанавливается исключением всех этих групп заболеваний.

Таким образом, БСВ с точки зрения клиники относится к самой сложной для современной медицины группе нозологий – к так называемым

«болезням исключения» [17]. Будучи аутоиммунным системным заболеванием, БСВ, тем не менее, нередко протекает при негативных лабораторных маркерах аутоиммунного процесса, включая признаки системной красной волчанки и других системных коллагенозов. БСВ не улавливается чувствительными тестами иммуноблоттинга с НЕР-2 клетками, не имеет молекулярно-биологических либо биохимических стратификаций. С другой стороны, она проявляется симптоматикой, больше характерной для инфекционного заболевания, в виде неправильного типа лихорадки, в части случаев ненадолго купируемой нестероидными противовоспалительными препаратами (НСПВП) и даже некоторыми антибиотиками, в частности фторхинолонами.

Клиническая картина развивается стремительно с дебютом в виде немотивированной лихорадки, сыпи, болей в голе, артралгии. На основании особенностей клинического дебюта современные исследователи выделяют две формы (фенотипа) болезни Стилла взрослых:

1) острая форма с выраженной иммуновоспалительной лихорадочной реакцией и быстрой клинической эволюцией в мультисистемную (моно- или полициклическую) патологию;

2) индолентная, артритическая форма с незначительной системной симптоматикой, которая трансформируется в хроническую суставную картину и не представляет значительных проблем в диагностике.

Мультисистемная острая форма БСВ чаще всего начинается с симптомов, характерных для многих инфекционных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. В терапевтический стационар эти пациенты чаще всего поступают с синдромом лихорадки неясного генеза. Кроме лихорадки, устойчивой к антибиотикам широкого спектра действия, в части случаев заболевание проявляется красно-оранжевой макуло-папулезной сыпью, спонтанно регрессирующей и затем рецидивирующей. Высыпания имеют вид возвышающихся оранжево-красных папул, появляющихся на коже подмышечной, шейной области, иногда – на лице. В динамике своего развития острая мультисистемная форма БСВ часто сопровождается появлением лимфопролиферативного синдрома в виде генерализованного увеличения лимфатических узлов (лимфаденопатии) и селезенки (спленомегалии). При этом лимфоузлы редко превышают в размерах 0,8–1 см, не отличаются плотностью, подвижны, неспаяны с кожей, не образуют свищей и конгломератов, что не специфично для БСВ и характерно для реактивной лимфаденопатии при многих иммунных и инфекционных заболеваниях [3, 7].

Диагностические критерии, разработанные различными авторами, были протестированы на чувствительность и специфичность. Критерии J.J. Cush et al. [8] и M. Yamaguchi et al. [15] имеют специфичность более 92 %; чувствительность критериев M. Yamaguchi et al. выше, чем критериев J.J. Cush et al. (96 и 80 % соответственно), поэтому в настоящее время первые считаются наиболее достоверными для диагностики БСВ. К ним относятся большие критерии: 1) лихорадка ≥ 39 °C длительностью более одной недели, 2) артралгии продолжительностью более двух недель, 3) папулезная незудящая сыпь цвета лосося (salmon-coloured rash), 4) лейкоцитоз (более $10 \times 10^9/\text{л}$) с абсолютным нейтрофилезом (более 80 %); малые критерии: 1) фарингит или боль в горле, 2) лимфаденопатия и/или спленомегалия, 3) увеличение концентрации аминотрансфераз в сыворотке крови (за счет АлАТ), 4) отрицательные ревматоидный и антинуклеарный факторы; критерии исключения: 1) инфекционный процесс, 2) злокачественные новообразования, паранеопластический синдром, 3) аутоиммунные заболевания. Диагноз устанавливается при наличии не менее пяти критериев, из которых не менее двух «большие» [14].

Иммунореактивный процесс при острой форме болезни БСВ охватывает многие органы и системы, в том числе костный мозг, селезенку и лимфатические узлы. При биопсии этих органов обнаруживается поликлональная реактивная пролиферация нейтрофильных, лимфоидных клеток (прежде всего Т-лимфоцитов), макрофагов и элементов стромы. Поэтому при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) отмечается высокая метаболическая активность в костях, в селезенке и лимфоузлах [16]. Все это требует исключения агрессивных солидных опухолей и системных опухолевых заболеваний, таких как злокачественные лимфомы, гематосаркомы и злокачественные гистиоцитозы, что приводит пациента в гематологическую клинику. К этому стоит прибавить высокую частоту спонтанной регрессии всех проявлений патологии и таких же беспричинных рецидивов, что значительно затрудняет работу врача-клинициста по дифференциальной диагностике заболевания.

Такая многолика, яркая, динамичная, но абсолютно неспецифическая клиника сопровождается и аналогичной лабораторной параклинической картиной. Заболевание, как многие терапевтические и гематологические болезни, характеризуется неспецифическими изменениями в общем анализе крови в виде лейкомоидной реакции нейтрофильного (или нейтрофильно-моноцитарного) типа (лейкоцитоз с нейтрофилезом

со сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов), значительно ускоренной СОЭ. В биохимическом анализе крови выявляется увеличение уровня трансаминаз (в частности – АлАТ), из белков активной фазы – С-реактивного белка (СРБ) и ферритина. Гистологическая картина биоптатов внутренних органов также лишена специфичности [3, 16].

Миелобластная гематосаркома (С.92.3 по МКБ10) – редкая злокачественная опухоль системы кроветворения, состоящая из миелоидных бластных клеток, с созреванием или без созревания, пролиферирующих в очагах вне костного мозга [2]. Заболевание встречается в основном у пожилых людей, чаще – у мужчин (соотношение мужчин и женщин – 1,2 : 1), средний возраст пациентов – 56 лет (диапазон от 1 месяца до 89 лет). Этиология миелоидной саркомы такая же, как у острого миелобластного лейкоза и других миелоидных новообразований. В 20 % случаев миелобластная гематосаркома возникает у лиц, перенесших трансплантацию костного мозга [4, 14]. В клинической картине заболевания могут поражаться любые органы и ткани, наиболее часто – кожа, лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт, кости, мягкие ткани и яички. Менее чем в 10 % случаев миелоидная саркома представлена множественными мультиорганными поражениями [1, 4].

Опухоль отличается высокой степенью злокачественности. В клинике она представлена быстрорастущими массами опухолевой ткани. При поражении лимфатических узлов быстро (в течение нескольких недель) образуются крупные конгломераты до 10–16 см с прорастанием опухоли в окружающие органы и ткани. Ярко представлены признаки опухолевой интоксикации: немотивированная лихорадка неправильного типа, устойчивая к антибиотикам и антипиретикам, ночной профузный пот, похудание за месяц на 10–15 % от исходного веса. При диссеминации опухоли в области массивной иннервации возникает выраженный болевой синдром [12]. При вторичном поражении костного мозга опухолевыми саркоматозными миелобластами – клиническая картина недостаточности костно-мозгового кроветворения, характерная для острого миелобластного лейкоза (в общем анализе крови – анемия, нейтропения, тромбоцитопения, бластемия): геморрагический, анемический, инфекционный синдромы, которые доминируют в клинической картине [1].

При гистологическом исследовании биопсированных пораженных миелобластной гематосаркомой лимфатических узлов обнаруживается проникновение опухолевых миелобластов в паракортикальные зоны, окружающие реактивные

фолликулы, либо перинодальные пролифераты. Дифференциальный диагноз проводится в первую очередь со злокачественной лимфомой. При иммуногистохимии в парафиновых срезах опухоли опухолевые миелобласты экспрессируют маркеры CD33, CD34, CD68 (KP1, но не PGM1) и KIT (CD117). При FISH- и/или цитогенетическом исследовании примерно в 55 % случаев обнаруживаются хромосомные aberrации: моносомия 7; трисомия 8; трисомия 4; моносомия 16; потеря 16q, 5q или 20q. Полихимиотерапевтические протоколы лечения миелобластной гематосаркомы соответствуют протоколам лечения острого миелобластного лейкоза [14].

Клинический случай. На экспертизу качества оказания медицинской помощи поступила история болезни пациентки 26 лет, жительницы Якутии. Из анамнеза известно, что женщина заболела остро после купания в открытом водоеме. Отмечала резкий подъем температуры тела до 40 °С с ознобом, першение в горле. Несколько дней лечилась самостоятельно: принимала парацетамол с незначительным эффектом на 30–40 минут, затем лихорадка возобновлялась. Участковым терапевтом выставлен диагноз: ангина, назначен антибиотик (амоксиклав). На 5–6-й день болезни появилась папулезная сыпь на руках, бедрах, животе с кожным зудом, присоединились артралгии крупных суставов. Больная была госпитализирована в терапевтическое отделение стационара по месту жительства с диагнозом «геморрагический васкулит».

В общем анализе крови отмечен нейтрофильный лейкоцитоз $12,6 \times 10^9/\text{л}$, ускоренная СОЭ до 53 мм/ч, в общем анализе мочи – лейкоцитурия, протеинурия, в биохимическом анализе крови – повышение содержания СРБ и АлАТ. Больная получала антигистаминные препараты, фторхинолоны. В целях купирования высыпаний, расцененных как аллергические, в течение трех дней парентерально вводились глюкокортикостероиды. На фоне лечения состояние пациентки улучшилось: снизилась температура тела до 37 °С, уменьшилась сыпь. С диагнозом «хронический тубулоинтерстициальный нефрит», обострение; аллергическая крапивница на амоксиклав больная выписывается из стационара.

Однако через сутки лихорадка 39–40 °С рецидивирует, появляются новые высыпания, возобновляются летучие миалгии и артралгии. При осмотре терапевтом отмечалась умеренная гепатоспленомегалия и периферическая лимфаденопатия. Лимфатические узлы – мелкие до 0,8 см, одиночные всех групп. Больная госпитализируется повторно, обследуется по алгоритму лихорадки неясного генеза. В анализах: нарастает ней-

трофильный лейкоцитоз до $19 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (23 % палочкоядерных нейтрофилов), СОЭ 63 мм/ч. Из белков активной фазы наиболее высокий уровень отмечался у СРБ и ферритина (больше референтного в 20 раз), регистрировалось увеличение содержания ЛДГ, АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы при нормальном уровне билирубина и отсутствии желтухи. Обнаруживалась гипоальбуминемия при неизменной концентрации общего белка. ИФА и ПЦР-исследование на вирусные гепатиты дали отрицательный результат. В иммунограмме уровень Ig всех классов в норме, при этом в крови регистрировалось резко повышенное число Т-клеток CD3+, в основном за счет популяции CD8+, увеличение числа элементов CD25+. Ревматоидный фактор, LE-клетки, антинуклеарные антитела не обнаружены. Многочисленные посева крови на стерильность дали отрицательные результаты, однако высокое содержание пресепсина (430 пг/мл при норме менее 200 пг/мл) позволило остановиться на диагнозе «сепсис». При этом лихорадка антибиотиками и антимикотиками не купировалась.

Пациентка настаивала на выписке и через родственников обратилась на консультацию в клинику Республики Корея, где из обследований было проведено только тотальное ПЭТ-КТ исследование. Результаты показали высокую полиорганную метаболическую активность: отмечалось поражение всех групп лимфатических узлов, костной ткани (таз, грудина, ребра, позвонки, ключицы, проксимальные метадиафизы плечевых и бедренных костей). Высказано предположение о наличии у пациентки системного лимфопролиферативного заболевания. Дальнейшее обследование в клинике Республики Корея пациенткой было прервано по экономическим мотивам.

Онкологической службой территории по диагностической квоте больную направили в федеральное онкологическое учреждение г. Москвы, в котором провели биопсию подмышечного лимфоузла. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата была заподозрена миелобластная гематосаркома с aberrантным иммунофенотипом. Даны рекомендации по проведению курса индукционной полихимиотерапии по схеме «7 + 3» в гематологическом отделении по месту жительства. Однако оценка клинической картины в динамике (отсутствие прогрессии лимфопролиферативного синдрома, реактивные изменения в костном мозге по результатам исследования стернального пунктата и трепанобиопсии) не позволили гематологам утвердиться в диагнозе миелобластного гемобластоза и выйти на программную полихимиотера-

пию. Дифференциальный диагноз проводился между системной ревматологической и инфекционной патологией.

Поскольку ревматологические маркеры были отрицательными, диагноз системного коллагеноза консилиумом врачей-ревматологов подтвержден не был. При повторном обследовании на инфекционную патологию были выявлены антитела против иерсиний (*Yersinia enterocolitica*, титр антител 1 : 50), что при поддержке консилиума врачей-инфекционистов позволило гематологам полностью отказаться от гемобластоза и остановиться на диагнозе «лейкемоидная реакция по смешанному типу на фоне экстраинтестинального иерсениоза», с рекомендацией продолжения обследования и лечения в клинике инфекционных болезней. Однако на комплексное противoinфекционное лечение пациентка не ответила, ее состояние ухудшилось: лихорадка и высыпания на коже прогрессировали, появились явления полисерозита. Все это потребовало вернуться к предположению об опухолевом генезе патологии.

Больная была госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, где на основании цитогенетического, молекулярно-генетического обследования, повторной ПЭТ-КТ и комиссионного пересмотра гистологических препаратов биоптатов диагноз гемобластоза был полностью снят. Консилиум выявил наиболее полное соответствие клинической и параклинической картины заболевания критериям М. Yamaguchi et al. БСВ с поражением мышц, суставов, кожи, ретикуло-эндотелиальной системы высокой степени активности. Однако быстро прогрессирующее ухудшение состояния пациентки в виде появления и прогрессии неврологической симптоматики и явлений синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного синдрома с нарастанием анемии, тромбоцитопении и нарушений гемостаза) не позволили продолжить дообследование и потребовали неотложного начала лечения. По жизненным показаниям была начата пульс-терапия глюкокортикостероидами с включением в протокол таргетных препаратов против провоспалительных цитокинов (анакинра и актемра), тофацитиниба (ингибитор молекул семейства JAK-1, 2, 3) в комбинации с массивной симптоматической терапией. К сожалению, несмотря на все усилия, полученная стабилизация состояния пациентки носила временный характер: нарастала полиорганная недостаточность, признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) на этом фоне, прогрессировала неврологическая симпто-

матика (симптомы отека и вклинения головного мозга) и при явлениях рефрактерной гипотензии произошла остановка сердечной деятельности. Все мероприятия кардиореанимации оказались безуспешны.

Посмертный диагноз был следующим. Основное заболевание: лейкемоидная реакция на фоне БСВ с поражением ретикуло-эндотелиальной системы, кожи, мышц, ЦНС, суставов, высокая степень активности. Осложнения: синдром активации макрофагов. Анемия 3 ст., тромбоцитопения 4 ст., нейтропения 4 ст. Вторичный иммунодефицит. Сепсис, септический шок. Двусторонняя пневмония смешанного генеза (бактериально-грибково-вирусная). Сиалоаденит. Полисинусит. Синдром полиорганной недостаточности, ДВС-синдром. Геморрагический синдром с кровоизлиянием в кожу, подкожную клетчатку, слизистые оболочки, внутренние органы. Судорожный синдром. Реактивный менингит. Отек головного мозга с мозжечково-тенториальным вклинением. Кома III. Посерозит. Результаты патолого-анатомического вскрытия были следующими. Основное заболевание: БСВ с поражением ЦНС. Лимфоцитарный диффузный энцефалит. Осложнение основного заболевания: отек головного мозга, вклинение мозжечка и продолговатого мозга в большое затылочное отверстие. Острая сердечная недостаточность: острое венозное полнокровие печени, почек, селезенки, легких, двусторонний гидроторакс. Панцитопения (по результатам клинического анализа крови: содержание лейкоцитов $1,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $3,39 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов $41 \times 10^9/\text{л}$). Вторичный иммунодефицит (атрофия белой пульпы селезенки, гипоклеточность костного мозга). Геморрагический синдром: множественные кровоизлияния во внутренние органы, слизистые оболочки, кожу. Паренхиматозная дистрофия почек, печени, миокарда. Почечная недостаточность (по результатам клинических анализов: содержание креатинина 128 ммоль/л, мочевины 24,1 ммоль/л).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика БСВ – трудная задача, она требует от клинициста исключения целого комплекса опухолевой, ревматологической и инфекционной патологии. Для гематолога важно не пропустить диагноз гемобластоза, но столь же важно не допустить диагностирование миелоидной опухоли при ее отсутствии. У данной пациентки не было заболевания крови – ни миелобластной гематосаркомы, ни злокачественной лимфомы, ни какого-то иного. Госпитализация в гематологическое отделение позволила на основании дан-

ных динамики клинической картины заболевания (отсутствие прогрессирующего саркомного роста лимфоузлов, генерализации и диссеминации миелобластного субстрата по организму, купирование лихорадки стероидами и НСПВП) и мониторинга клинико-биохимических показателей крови (крайне высокий уровень ферритина крови и СРБ, отсутствие признаков костно-мозговой недостаточности) отвергнуть диагноз опухолевого заболевания крови, заподозренного на основании данных ПЭТ-КТ, проведенной в клинике Республики Корея, и обследования в онкологической клинике г. Москвы.

Отказ от неверного диагноза гематологической опухоли позволил якутским гематологам не допустить назначения абсолютно противопоказанного в данном случае полихимиотерапевтического протокола лечения «7 + 3», неадекватного для купирования вторичной реакции крови и смертельно опасного для пациентки в силу ее иммунокомпрометированности и неспособности перенести высокие режимы химиотерапевтических средств без прямой угрозы жизни. Таким образом, врачи-гематологи выполнили свою диагностическую задачу, установили наличие вторичной лейкемоидной реакции крови и передали пациентку на другой этап обследования. Поскольку в задачи гематологического отделения не входит постановка инфекционного или ревматологического диагноза, оказание специализированной медицинской лечебно-диагностической помощи (в соответствии с маршрутизацией и порядками оказания медицинской помощи) по этим направлениям осуществляется в профильных отделениях и центрах.

Рабочий диагноз при выписке «лейкемоидная реакция на иерсениоз» не являлся ошибкой и имел основания (титр антител 50 : 1), что было подтверждено врачом-инфекционистом. Причиной такого уровня антител против *Y. enterocolitica* в данном случае, вероятно, мог быть тот факт, что именно этот инфекционный агент послужил триггером запуска иммуновоспалительного процесса у молодой пациентки, оформившегося в последующем в категорию мультисистемной формы БСВ [11]. Лечебно-диагностическая помощь в гематологическом отделении оказана пациентке в полном объеме, необходимом для успешной дифференциальной диагностики: исключение опухоли системы крови в пользу непрофильного заболевания негематологической природы, в связи с чем экспертиза не выявила нарушений качества оказания экстренной медицинской помощи по специальности «гематология». Экспертом особо отмечен высокий профессионализм врачей гематологического отделения, вызвавшийся в

правильной клинической оценке заболевания, несмотря на авторитетное давление вводящих в заблуждение заключений предыдущих этапов обследования, проведенных в столичной и зарубежной клиниках.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и написании данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гематология: национальное руководство / ред. О.А. Рукавицын. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 13–15.
2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / ред. М.А. Волкова. М.: Медицина, 2007. 309–311.
3. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Гайдукова И.З., Новикова А.Н., Карпова Д.В., Шляхто Е.В. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления // *Соврем. ревматология*. 2016. (1). 31–35.
4. Национальное руководство: алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. 1. 499–526.
5. Ревматология: Национальное руководство / ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 300–350.
6. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии, утвержденные Ассоциацией ревматологов России в 2013 г. с дополнениями от 2016 года.
7. Чичкова Н.В., Сулимов В.А., Щедрина И.С., Арутюнян Г.К. Болезнь Стилла взрослых: особенности клинического течения и трудности диагностики // *Рос. мед. журн.* 2015. (17). 1057.
8. *Cush J.J., Medsger T.A., Jr., Christy W.C., Herbert D.C., Cooperstein L.A.* Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome // *Arthritis Rheum.* 1987. 30. (2). 186–194.
9. *Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J., Se've P.* Adult-onset Still's disease // *Autoimmun. Rev.* 2014. 13. (7). 708–722.
10. *Gulzar M., Sabir A., Hamdani M.A., Saadia A.* Macrophage activation syndrome associated with adult onset Still's disease // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2018. 30. (2). 289–292.
11. *Mavragani C.P., Spyridakis E.G., Koutsilieris M.* Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies // *Int. J. Inflam.* 2012. 2012. 879020.
12. *Muss H.B., Moloney W.C.* Chloroma and other myeloblastic tumors // *Blood.* 1973. 42. (5). 721–800.
13. *Pak S., Pham C.* Delay in the diagnosis of adult-onset Still's disease // *Cureus.* 2017. 7. 9. (6). e1321.
14. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues / Eds. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele. Lyon: IARS, 2008. 140–142.
15. *Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwaqi H., Kashiwazaki S., Tanimoto K., Matsumoto Y., Ota T.* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // *J. Rheumatol.* 1992. 19. 424–430.
16. *Yamashita H., Kubota K., Takahashi Y., Minamimoto R., Morooka M., Kaneko H., Kano T., Mimori A.* Clinical value of ¹⁸F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: a seven-case series and review of the literature // *Mod. Rheumatol.* 2014. 24. (4). 645–650.
17. *Yerra S., Tlhabano L., Vasamsetty T.* Case report of atypical Still's disease: a diagnosis of exclusion // *Int. Med. Case Rep. J.* 2016. 9. 321–324.

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE: ASPECTS OF THE HEMATOLOGY CLINIC

**Mekhti Magomedovich AGAKISHIEV¹, Inna Ivanovna MULINA²,
Anna Mikhaylovna POPOVA², Irina Nikolaevna NECHUNAEVA¹,
Lyudmila Mikhaylovna MASLOVA¹, Igor' Borisovich KOVYNEV³,
Tat'yana Ivanovna POSPELOVA³**

¹ *City Hematological Center
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21*

² *Republican Hospital No. 1 – National Center of Medicine
677013, Yakutsk, Sergelyakhskoye hwy., 4*

³ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The analysis of literature data on modern approaches in the diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease has been performed. A clinical case of Still's disease associated with lymphadenopathy syndrome was demonstrated. It is noted that the diagnosis of adult Still's disease requires a doctor to exclude a complex of a tumor, rheumatological and infectious pathology. It is important for a hematologist not to miss a blood tumor and to prevent a diagnostic error. The authors showed the criteria for exclusion of myeloblastic hematosarcoma and malignant lymphoma in a patient with Still's disease. The importance of taking into account the clinical data is noted: the absence of progressive sarcomal growth of lymph nodes, the lack of generalization and dissemination of myeloblastic substrate in the body, the reduction of fever with steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The role of monitoring clinical and biochemical blood parameters has been proved such as: blood ferritin level, C-reactive protein, hemogram parameters. The relative value of positron emission computed tomography data, which can be falsely interpreted, is shown. Correct diagnosis, rejection of an incorrect diagnosis of hematological tumor will prevent the administration of myeloablative polychemotherapy, which is dangerous for an adult patient with Still's disease. The article outlines the differential diagnosis algorithm, presents the criteria for diagnosis and approaches to therapy. A feature of the clinical case was the detection of antibodies against yersenia. A meeting with an infectious agent could be a trigger for the development of a multisystem form of Still's disease in a patient.

Key words: adult-onset Still's disease, myeloid sarcoma, differential diagnosis of lymphadenopathy.

Agakishiev M.M. – hematologist, e-mail: m_agakishiev@mail.ru

Mulina I.I. – head of the department of hematology

Popova A.M. – hematologist of the department of hematology

Nechunaeva I.N. – candidate of medical sciences, head of the department of hematology, e-mail: nechir@mail.ru

Maslova L.M. – head of Novosibirsk municipal hematological office, e-mail: post_gem@mail.ru

Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, associate professor of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: kovin_gem@mail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, vice rector on scientific work, the head of department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru