

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями

Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Часнык В.Г.
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Синдром активации макрофагалов (САМ) – тяжелое, жизнеугрожаемое состояние, проявляющееся гемофагоцитозом, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и ЦНС. Заболевание относится к группе гистиоцитарных расстройств. Основными триггерными факторами САМ являются ревматические заболевания, особенно системная форма ювенильного идиопатического артрита, инфекционные заболевания, иммунодефицит, лекарственные препараты. Описаны основные этапы патогенеза САМ, роль гиперцитокинемии. Представлена клиническая картина САМ и гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов. Рассмотрена эволюция диагностических подходов при САМ и родственных состояниях, таких как наследственный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Показано значение разработки диагностических критериев САМ у пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита. Изложены современные подходы к терапии САМ.

Ключевые слова: синдром активации макрофагов; семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; реактивный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; системная форма ювенильного идиопатического артрита; ферритин; интерлейкин 1.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Костик ММ, Дубко МФ, Масалова ВВ и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2015;(1):55–59.

Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases
Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G.
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100;

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe life-threatening complication presenting with hemophagocytosis, pancytopenia, coagulopathy, and liver and CNS dysfunctions. The disease belongs to a group of histiocytic disorders. The common triggers for MAS are rheumatic diseases, particularly systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), infectious diseases, immunodeficiency, and medication. The paper describes the main stages of the pathogenesis of MAS and the role of hypercytokinemia. It presents the clinical picture of MAS and hemophagocytic lymphohistiocytoses. The evolution of diagnostic approaches to diagnosing MAS and related conditions, such as hereditary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, is considered. It is shown that it is important to elaborate diagnostic criteria for patients with SJIA. Main current approaches to therapy for MAS are outlined.

Key words: macrophage activation syndrome; familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis; systemic juvenile idiopathic arthritis; ferritin; interleukin 1.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):55–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59>

Синдром активации макрофагалов – САМ (macrophage activation syndrome – MAS) – тяжелое, жизнеугрожающее состояние, проявляющееся гемофагоцитозом, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и ЦНС [1]. Заболевание имеет несколько синонимов, использующихся в отечественной или иностранной литературе: «macrophage activation syndrome», «реактивный гемофагоцитоз», «вторичный гистиоцитоз», «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз». Основные клинические и лаборатор-

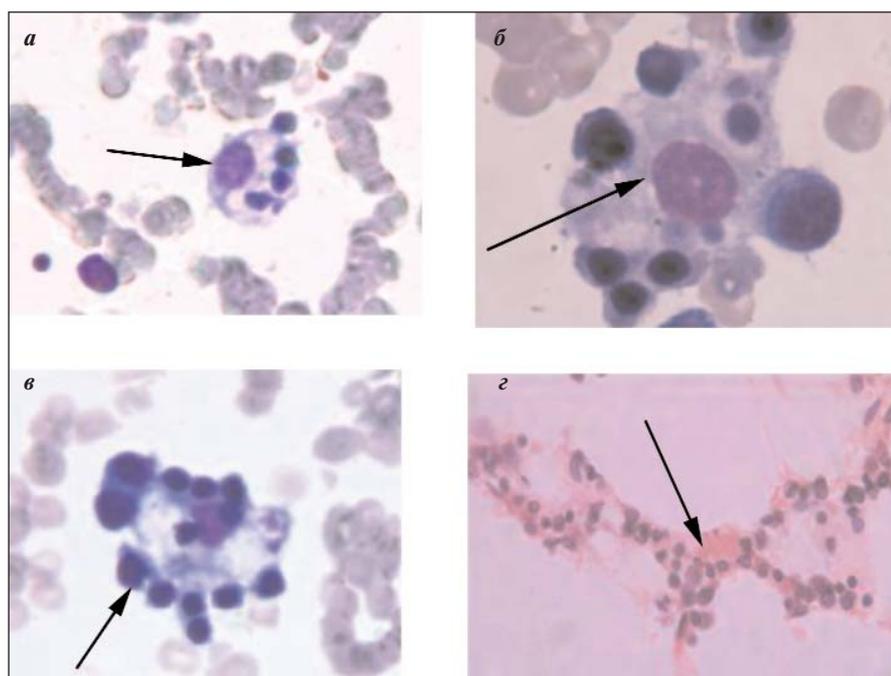
ные симптомы, сопровождающие САМ, наиболее подробно описаны А. Ravelli и соавт. [2] и представлены в табл. 1. Пример гемофагоцитоза макрофагами клеток костного мозга (КМ) представлен на рисунке.

САМ относится к группе гистиоцитарных синдромов, но имеет свои патогенетические механизмы, способы диагностики и подходы к терапии. Среди близких и родственных состояний выделяют семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis).

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Таблица 1. Основные клинические, лабораторные и патоморфологические проявления САМ

Клинические проявления	Лабораторные проявления
Постоянная лихорадка (неремиттирующая) Гепатомегалия Спленомегалия Лимфаденопатия Геморрагический синдром Дисфункция ЦНС	Цитопения Нарушение функции печени Коагулопатия Снижение СОЭ Гипертриглицеридемия Гипонатриемия Гипоальбуминемия Гиперферритинемия Повышение уровня sCD25 и sCD163
Патогистологические проявления	
Гемофагоцитоз макрофагами клеток КМ Повышенная экспрессия CD163 макрофагами КМ	



Фагоцитоз гемопоэтических клеток в КМ*. Гемофагоцитирующие макрофаги в КМ (стрелки). а – в: фагоцитоз нормобластов (аспират КМ); г – фагоцитоз эритроцитов (трепанобиопсия). x40 (а, г), x100 (б, в)

tosis – FHLH), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – SHLH) и непосредственно САМ [3, 4]. Несмотря на близость состояний, они имеют ряд различий в патогенезе и подходах к терапии [5–8]:

- FHLH – наследственное заболевание с молекулярными дефектами, имеются критерии диагностики (HLH-1991, HLH-2004), разработаны терапевтические протоколы (HLH-1994, HLH-2004), часто требуется трансплантация костного мозга (ТКМ) в связи неэффективностью химиотерапии;

- SHLH – развивается на фоне инфекций, заболеваний, приема лекарственных средств. Для диагностики подходят упомянутые выше критерии (HLH-1991, HLH-2004), требуется лечение основного заболевания и иммуносупрессии (глюкокортикоиды – ГК, ингибиторы кальциневрина, внутривенное введение иммуноглобулинов);

* Собственное наблюдение.

- САМ – состояние, осложняющее течение системной формы ювенильного идиопатического артрита (СЮИА) и других ревматических заболеваний (системная красная волчанка, системные васкулиты, аутовоспалительные заболевания). Диагностические критерии, разработанные для FHLH и SHLH, не подходят из-за низкой чувствительности, так как не учитывают особенностей клинико-лабораторных проявлений ревматического заболевания. Как правило, не требуется ТКМ. Терапия в большей степени основана на применении высоких доз ГК и блокаде интерлейкина (ИЛ) 1 (анакинра).

Диагностические критерии HLH-2004 представлены в табл. 2 [9].

В литературе описано множество триггерных факторов, приводящих к развитию САМ, однако роль некоторых из них неоднозначна:

- инфекция (герпес-вирусы, цитомегаловирус, вирус Эбштейна–Барр, лейшмании, парвовирус В19, сальмонелла, ВИЧ, энтеровирус, вирус ветряной оспы, пневмоциста, энтерококк);

- иммунодефицитные состояния (синдром Грисцелли тип 2, синдром Чедиака–Хигаси и др.);

- лейкозы и лимфопролиферативные заболевания;

- ревматические заболевания: системный артрит, системная красная волчанка, болезнь Kawasaki, аутовоспалительные заболевания;

- лекарственные средства – нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, напроксен); D-пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин, генно-инженерные иммунобиологические препараты (этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, блокаторы ИЛ1), иммуносупрессивные и цитостатические препараты;

- аутологичная трансплантация стволовых клеток.

Механизм развития САМ связан с неконтролируемой экспансией Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне снижения цитотоксической функции NK-клеток и Т-лимфоцитов вследствие мутаций в генах, контролирующих цитолитическую функцию. Цитотоксические клетки выделяют цитолитические гранулы, содержащие перфорин и гранзимы. Перфорин образует межклеточный канал, по которому в целевую клетку поступает гранзим В, активирующий процессы апоптоза. Мутации в белках MUNC 13-4, Syntaxin 11, Syntaxin-binding protein 2 (SBP2/MUNC 18-2), ответственных за транспортировку гранул к клеточной мембране, их перемещение в целевую клетку, также приводят к снижению цитолитической функции (количество перфорина в норме) [10–15].

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Кроме того, в патогенезе САМ ведущая роль принадлежит цитокинам. Наиболее важной является избыточная продукция интерферона γ , связанная с постоянной активацией TLR-9. Она возникает при наличии мутации в гене *IFR5* (*interferon regulatory factor 5*) и описана у пациентов с СЮИА, у которых развился САМ. Показано, что постоянная активация TLR-9 вместе с блокадой рецептора ИЛ10 (ИЛ10р) приводит к фульминантному САМ. Полиморфизм гена ИЛ10р, вызывающий снижение продукции ИЛ10, что может быть причиной САМ, наблюдается при СЮИА. В противоположность этому более высокая продукция ИЛ10 может способствовать развитию скрытого/хронического маломанифестного САМ. В ряде исследований показана роль и других цитокинов: ИЛ1, 4, 6, 12, 16, 18, фактора некроза опухоли (ФНО) α , sCD25, sCD163, s100 [16–20].

Диагностика САМ – сложная задача, так как это неспецифический синдром, осложняющийся и видоизменяющийся клинико-лабораторные характеристики основного заболевания. САМ напоминает сепсис, генерализованное течение инфекции. Очень сложной является диагностика ранних стадий САМ. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать адекватное лечение, что существенно влияет на объем и исходы терапии [21, 22]. До недавнего времени практически не существовало критериев, позволяющих в ранние сроки диагностировать САМ у пациентов с СЮИА [23]. Несмотря на родство НЛН и САМ, часто применяемые в клинической практике диагностические критерии НЛН, разработанные для наследственных форм НЛН, не подходят для диагностики САМ у пациентов с СЮИА [9]. Выраженное воспаление, нейтрофильный гиперлейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, типичные для СЮИА, требует более высоких отрезных (cut-off) значений указанных параметров для диагностики САМ у пациентов с СЮИА. Ключевой симптом практически всех критериев – лихорадка, которая одинаково часто встречается при СЮИА независимо от наличия САМ. Однако при развитии САМ характер лихорадки меняется, и она превращается из ремиттирующей в постоянную [24]. Даже критерии, разработанные группой A. Ravelli [25] в 2005 г., хотя и были ориентированы на пациентов с СЮИА, не являлись ранними, так как преимущественно основывались на клинических, а не на лабораторных изменениях. Эти диагностические критерии представлены в табл. 3.

Однако представленные критерии имеют ряд ограничений, о которых не стоит забывать. Критерии относятся только к пациентам с СЮИА, а диагностические значения лабораторных параметров были рассчитаны лишь для конкретной выборки. Также следует обращать внимание на комментарии авторов к предварительным критериям. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что клинические симптомы не являются ран-

Таблица 2. Диагностические критерии НЛН-2004

- Молекулярное подтверждение НЛН либо
- Диагностические критерии НЛН (≥ 5 из 8):
 - (a) лихорадка;
 - (b) спленомегалия;
 - (c) цитопения, вовлекающая ≥ 2 ростка периферической крови:
 - гемоглобин < 90 г/л (до 4 нед < 100 г/л)
 - нейтрофилы $< 1,0 \cdot 10^9$ /л
 - тромбоциты $< 100 \cdot 10^9$ /л;
 - (d) гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (ТГ натощак $\geq 3,0$ ммоль/л, фибриноген $\leq 1,5$ г/л);
 - (e) гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, ЦСЖ. Исключение онкологических заболеваний;
 - (f) снижение или отсутствие активности НК-клеток;
 - (g) повышение уровня ферритина < 500 мг/мл;
 - (h) повышение уровня CD25 (растворимый ИЛ2р) > 2400 U/L

Примечание. ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; ИЛ2р – рецептор ИЛ2; НК-клетки – натуральные киллеры.

ними, тогда как лабораторные критерии более чувствительны и специфичны [25, 26].

Перечисленные диагностические трудности побудили нас к разработке критериев ранней диагностики САМ у пациентов с СЮИА [27]. За основу были взяты только лабораторные критерии как наиболее чувствительные и специфичные. Эти диагностические критерии представлены в табл. 4.

В 2014 г. в Генуе (Италия) состоялась MAS consensus Conference, на которой были подведены итоги 5-летней работы большого числа международных центров и экспертов. Результатом этой работы явилось создание финальных критериев САМ у пациентов с СЮИА [28]. Данные критерии представлены в табл. 5.

Таблица 3. Предварительные диагностические критерии САМ у пациентов с СЮИА

Лабораторные критерии	Клинические критерии
1. Снижение уровня тромбоцитов $\leq 262 \cdot 10^9$ /л 2. Повышение уровня АСТ > 59 Ед/л 3. Снижение уровня лейкоцитов $\leq 4,0 \cdot 10^9$ /л 4. Гипофибриногенемия $\leq 2,5$ г/л	1. Дисфункция ЦНС (дезориентация, раздражительность, летаргия, головная боль, судороги, кома) 2. Геморрагический синдром (повышенная кровоточивость, пурпура, кровотечение из слизистых оболочек) 3. Гепатомегалия (≥ 3 см из подреберья)

Гистопатологические критерии

Доказательство гемофагоцитоза макрофагами в аспирате КМ

Диагностическое правило: для диагностики САМ требуется не менее 2 лабораторных или ≥ 2 –3 клинических и/или лабораторных критериев. Исследование КМ (гемофагоцитоз) рекомендовано только в сомнительных случаях.

Комментарии. 1. Клинические критерии, возможно, более полезны как классификационные, чем как диагностические критерии, поскольку чаще встречаются в поздних стадиях САМ и могут иметь весьма ограниченное значение для ранней диагностики и при подозрении на начинающийся САМ.

2. Другие клинические симптомы, встречающиеся при СЮИА-ассоциированном САМ и не указанные в качестве критериев: постоянная (неремиттирующая) лихорадка, спленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, парадоксальное (ложное) улучшение суставного синдрома.

3. Другие лабораторные симптомы, встречающиеся при СЮИА-ассоциированном САМ и не указанные в качестве критериев: анемия, снижение СОЭ, повышение уровня АЛТ, повышение уровня билирубина, наличие продуктов деградации фибрина, повышение уровня ЛДГ, гипертриглицеридемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гиперферритинемия.

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Р Е В М А Т И Ч Е С К И Е З А Б О Л Е В А Н И Я Д Е Т С К О Г О В О З Р А С Т А

Таблица 4. Предварительные лабораторные критерии ранней диагностики САМ у пациентов с СЮИА

1. Уменьшение числа тромбоцитов $\leq 211 \cdot 10^9/\text{л}$
2. Уменьшение числа лейкоцитов $\leq 9,9 \cdot 10^9/\text{л}$
3. Повышение уровня АСТ $> 59,7$ Ед/л
4. Повышение уровня ЛДГ > 882 Ед/л
5. Снижение уровня альбумина ≤ 29 г/л
6. Повышение уровня ферритина > 400 нг/л
7. Гипофибриногенемия $\leq 1,8$ г/л
8. Наличие протеинурии $< 1,0$ г/24 ч

Наличие ≥ 3 критериев позволяет диагностировать ранний САМ со 100% специфичностью и чувствительностью (диагностическое ОШ 2997,0; 95% ДИ 57,2–156962,8)

Таблица 5. Финальные критерии САМ у пациентов с СЮИА

Лихорадка и гиперферритинемия > 684 нг/л в сочетании как минимум с 2/4 критериями:

1. Снижение уровня тромбоцитов $< 181 \cdot 10^9/\text{л}$
2. Повышение уровня АСТ > 50 Ед/л
3. Повышение уровня триглицеридов > 160 мг/дл ($> 1,75$ ммоль/л)
4. Снижение уровня фибриногена ≤ 360 мг/мл (3,6 г/л)

Таблица 6. Рекомендации ACR-2013 по лечению пациентов с СЮИА с симптомами САМ

Стартовая терапия	Уровень доказательности
Анакинра	C
Ингибиторы кальциневрина	C
ГК перорально, внутривенно	C
Монотерапия ГК ≥ 2 нед неприемлема	D
Неприемлемая/неопределенная терапия: абатацепт, канакинумаб, внутривенный иммуноглобулин, метотрексат, лефлуномид, рилонацепт, ритуксимаб, блокаторы ФНО α , тоцилизумаб	D

Диагностически наиболее значимыми оказались изменение числа тромбоцитов, уровня ферритина и АСТ. Если посмотреть на все диагностические критерии, то наиболее часто упоминаемым лабораторным маркером САМ является ферритин – основной внутриклеточный белок, ответственный за аккумуляцию железа в клетке. При САМ его уровень повышается и служит маркером системной воспалительной реакции. В норме в сыворотке ферритин на 60–80% представлен гликозилированной фракцией. Внутриклеточный ферритин – негликозилированный. Для САМ типично снижение доли гликозилированного ферритина $< 20\%$, так как при разрушении клеток высвобождается большое количество негликозилированной фракции, изменяя соотношение между фракциями в сторону по-

следней. В разных исследованиях по-разному интерпретировалось пороговое значение ферритина, используемое в качестве диагностического – от 400 до 10 000 нг/л.

Трудности диагностики САМ связаны с его неизвестной частотой, наличием субклинических форм, пролонгированных (хронических) форм, схожестью клинических проявлений с сепсисом, а также нередкой ассоциацией с сепсисом. Диагностические критерии HLH подходят для FHLH и SHLH, но не для САМ, данные критерии хорошо описывают развернутую стадию САМ.

Терапия САМ основана на подавлении гиперцитокинемии и коррекции осложнений, вызванных системной воспалительной реакцией. Высокие дозы ГК в режиме пульс-терапии (метилпреднизолон до 30 мг/кг) с последующим применением пероральных ГК (преднизолон из расчета 1–2 мг/кг) оказывают купирующий эффект у 30–50% пациентов, как правило, с нетяжелыми проявлениями САМ. При недостаточной эффективности к терапии добавляют ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А в дозе 4–5 мг/кг в сутки), внутривенный иммуноглобулин (1 г/кг), а также блокаторы ИЛ1 (анакинра). При отсутствии эффекта обсуждается применение химиотерапевтического протокола HLH-2004, а при его неэффективности решается вопрос о проведении процедуры ТКМ. Важной составной частью лечения САМ явля-

ется сопроводительная терапия, включающая применение антибиотиков широкого спектра действия, противогрибковых и противовирусных препаратов, заместительной терапии свежемороженой плазмой, альбумином, использование гемотрансфузий, тромбоконцентрата, искусственной вентиляции легких, противосудорожных средств.

Попытка унификации терапевтических подходов нашла отражение в рекомендациях Американской коллегии ревматологов-2013 (ACR-2013) по лечению СЮИА (табл. 6) [29]. Однако данные рекомендации не затрагивают случаи терапии тяжелых пациентов, которым требуется проведение интенсивной терапии, также, по мнению авторов, варианты терапии не являются однозначными, возможна комбинированная терапия.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Prieur AM, Stephan JL. Macrophage activation syndrome in rheumatic diseases in children. *Rev Rhum Ed Fr.* 1994 Jun;61(6):447–51.
2. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of

- systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012 Jun;13(4):289–98. doi: 10.1038/gene.2012.3. Epub 2012 Mar 15.
3. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;127–31. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.127.
4. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on

- Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Sep;29(3):157–66.
5. Tristano AG, Casanova-Escalona L, Torres A, Rodriguez MA. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis: rescue with intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Rheumatol*. 2003 Aug;9(4):253–8.
6. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):417–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq218. Epub 2010 Aug 7.
7. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jan;17(1):23–7. doi: 10.1097/RHU.0b013e318205092d.
8. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Nov;4(11):615–20. doi: 10.1038/ncprheum0919. Epub 2008 Sep 30.
9. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124–31.
10. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5794–8. doi: 10.1182/blood-2011-07-370148. Epub 2011 Aug 31.
11. Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filipovich AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res*. 1998 Oct;44(4):465–8.
12. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003 Nov 14;115(4):461–73.
13. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999 Dec 3;286(5446):1957–9.
14. zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet*. 2009 Oct;85(4):482–92. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.005.
15. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005 Mar 15;14(6):827–34. Epub 2005 Feb 9.
16. Brown DE, McCoy MW, Pilonieta MC, et al. Chronic murine typhoid fever is a natural model of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One*. 2010 Feb 26;5(2):e9441. doi: 10.1371/journal.pone.0009441.
17. Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, et al. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):769–74. doi: 10.3899/jrheum.100655. Epub 2011 Jan 15.
18. Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2264–77. doi: 10.1172/JCI43157. Epub 2011 May 16.
19. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R148.
20. Moller JC, Paul D, Ganser G, et al. IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):912–8. Epub 2011 Jan 4.
21. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
22. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):965–71.
23. Kelly A., Ramanan A.V. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Sep;19(5):477–81.
24. Stephan J-L, Kone'-Paut I, Galanbrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders: a retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1285–92.
25. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):598–604.
26. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al.; MAS Study Group. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):764–8. doi: 10.3899/jrheum.100996. Epub 2011 Feb 1.
27. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):417–22. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004. Epub 2014 Sep 11.
28. Minoia F, Davi S, Bovis F, et al. Development of new classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology 2014*, 12(Suppl 1):O1.
29. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499–512. doi: 10.1002/art.38092.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.