

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98>

Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста

К. В. ПШЕНИСНОВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, М. А. УДАЛЬЦОВ², Т. А. АНОХИН², В. А. КАЗИАХМЕДОВ^{1,2}, Л. М. ПОЧИНЯЕВА², В. Е. ИРОНОСОВ¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

²Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – крайне редкое заболевание, требующее ранней диагностики и специфического лечения.

Цель: демонстрация клинического случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста.

Проведен ретроспективный анализ особенностей течения заболевания у ребенка в возрасте 6 месяцев, потребовавшего лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Представлен алгоритм дифференциальной диагностики сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей, особое внимание уделено критериям диагностики, отражены клинико-лабораторные отличия указанных заболеваний.

Заключение. Наличие лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и гипокоагуляции у ребенка раннего возраста на фоне стойкого фебрилитета является основанием для проведения тщательной дифференциальной диагностики с целью исключения тяжелых системных заболеваний, манифестирующих как инфекции детского возраста и сепсис.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, сепсис, дети, тромбоцитопения, интенсивная терапия

Для цитирования: Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Удальцов М. А., Анохин Т. А., Казиахмедов В. А., Починяева Л. М., Ироносов В. Е. Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 91-98. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98

Difficult Diagnosis: A Case of Hemophagocytic Lymphohistocytosis in an Infant

K. V. PSHENISNOV¹, YU. S. ALEKSANDROVICH¹, M. A. UDALTSOV², T. A. ANOKHIN², V. A. KAZIAKHMEDOV^{1,2}, L. M. POCHINYAEVA², V. E. IRONOSOV¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²N. F. Filatov Children City Hospital no. 5, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistocytosis is an extremely rare disease requiring early diagnosis and specific treatment.

The objective: to demonstrate the clinical case of hemophagocytic lymphohistocytosis in an infant.

The course of the disease in a 6-month-old child requiring treatment in the intensive care unit was retrospectively analyzed. The article presents the procedure of differential diagnosis of sepsis and hemophagocytic lymphohistocytosis in children, special attention is paid to the diagnostic criteria, and the clinical and laboratory differences of these diseases are described.

Conclusion. The presence of leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia and hypocoagulation in an infant with persistent fever is the basis for a thorough differential diagnosis in order to eliminate severe systemic diseases that manifest as childhood infections and sepsis.

Key words: hemophagocytic lymphohistocytosis, pediatric, sepsis, thrombocytopenia, intensive care

For citations: Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Udaltsov M.A., Anokhin T.A., Kaziakhmedov V.A., Pochinyeva L.M., Ironosov V.E. Difficult diagnosis: a case of hemophagocytic lymphohistocytosis in an infant. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 91-98. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98

Для корреспонденции:

Пшениснов Константин Викторович
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:

Konstantin V. Pshenisnov
Email: Psh_k@mail.ru

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – крайне редкое, но потенциально смертельное заболевание, характеризующееся наличием морфологически зрелых лимфоцитов и гистиоцитов с повышенной активностью. Обычно манифестирует в раннем детском возрасте [3, 7–12]. Наиболее часто самыми первыми клиническими проявлениями заболевания являются лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения, лимфаденопатия и экзантема, что нередко служит основанием для постановки ошибочного диагноза различных инфекционных заболеваний или сепсиса, проведения массивной антибактериальной терапии и поздней диагностики основного заболевания, что сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода.

Известно, что семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз является смертельным, если

его не лечить. Среднее время жизни после постановки диагноза, по данным различных исследований, составляет 2–6 мес., а вероятность трехлетнего выживания – менее 10% [5]. Даже при наличии адекватного лечения пятилетняя выживаемость составляет не более 21–26%. Ремиссия при данной форме заболевания всегда временная, поэтому пересадка костного мозга – единственная надежда на излечение. Наиболее часто смертельные исходы обусловлены инвазивными грибковыми инфекциями [12]. Исходы вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза весьма различны и зависят от сроков первичной диагностики. Раннее выявление основного заболевания, своевременное назначение внутривенного иммуноглобулина G и стероидов являются высокоэффективными мероприятиями

первой линии и позволяют обеспечить стабилизацию состояния большинства пациентов [8]. В то же время следует отметить, что на ранних стадиях заболевание наиболее часто манифестирует в виде стойкого повышения температуры тела и появления синдрома экзантемы, что нередко является причиной ошибочной диагностики самых разных инфекций, сепсиса и неоправданного назначения антибактериальной и патогенетической терапии [4, 6, 7, 9–12].

Цель: демонстрация клинического случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста.

Клинический случай. Девочка (5 месяцев) госпитализирована в инфекционное отделение СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова». Из анамнеза болезни известно, что заболела 5 дней назад, когда отмечалось повышение температуры тела до 38,8°C, в связи с чем получала нурофен по 2,5 мл × 3 раза в день (16,8 мг/кг в сутки). На 2-й день болезни осмотрена участковым педиатром, диагностирована острая респираторная инфекция, назначены виферон и симптоматическая терапия (нурофен, аквамарис, мирамистин). В течение первых 3 дней заболевания с целью снижения температуры тела получала нурофен по 2,5 мл × 2 раза в сутки (10 мг/г), ибупрофен (8 мг/кг), эфералган (10 мг) без существенного эффекта. На 3-й день от момента появления первых симптомов обнаружены пятнисто-папулезная сыпь на коже туловища, верхних и нижних конечностях, умеренная отечность век. В клиническом анализе крови выявлены выраженная тромбоцитопения ($Tg = 19 \times 10^9/л$) и анемия легкой степени ($Hb = 105 г/л$), ребенок госпитализирован в стационар.

Из анамнеза жизни известно, что родилась от первой беременности, срочных родов с массой тела 3 400 г, рост 52 см. С рождения находилась на естественном вскармливании. В периоде новорожденности перенесла гемолитическую болезнь но-

ворожденных (конфликт по системе АВ0), получала фототерапию, урсосан. Врачами-специалистами не наблюдалась. Клинический анализ крови сдавала в 1 и 2,5 месяца, патологических изменений не выявлено. За 5 дней до болезни проведена ревакцинация вакциной «пентаксим» + ревакцинация от гепатита В.

При поступлении в стационар осмотрена педиатром, диагностирована острая респираторная инфекция, острый фарингит средней степени тяжести, вирусная экзантема, заподозрен кавасаки-подобный синдром. При лабораторном обследовании выявлены анемия легкой степени тяжести ($Hb = 101 г/л$), лейкопения ($L = 3,8 \times 10^9/л$) с лимфоцитозом, гипоальбуминемия и гипокоагуляция (табл. 1–3).

Ребенку назначена инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия. Учитывая длительность течения заболевания и ранний возраст ребенка, в качестве антибактериального препарата выбран цефтриаксон (100 мг/кг в сутки).

На 2-е сут лечения в стационаре отмечено распространение сыпи на лицо и туловище, с появлением небольшого цианотичного оттенка. По данным полимеразной цепной реакции наличие у ребенка и его матери новой коронавирусной инфекции исключено, результаты исследования мазков на респираторные вирусы и вирус простого герпеса отрицательные. В биохимическом анализе крови отмечено прогрессирование гипоальбуминемии (альбумин 22,1 г/л), в общем анализе мочи – протеинурия (белок 0,8 г/л), эритроцитурия. На основании клинико-анамнестических данных (длительная лихорадка, характер сыпи, явления склерита) и данных лабораторных исследований диагностирован кавасаки-подобный синдром, к терапии добавлен дексаметазон в дозе 10 мг / 1 м² поверхности тела.

В последующие дни состояние ребенка оставалось тяжелым, относительно стабильным, периодически отмечалось повышение температуры тела до 39°C, которая купировалась парацетамолом (60 мг/кг в

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови в первые 10 сут лечения в стационаре

Table 1. Parameters of the clinical blood count for the first 10 days of in-patient treatment

Показатель	Референсный интервал	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гемоглобин, г/л	110–140	101	94	93	85	71	110	121	106	87	99
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,1–4,5	3,68	3,51	3,41	3,11	2,77	3,62	4,04	3,44	2,83	3,41
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	150–350	158	55	41	28	20	18	24	20	12	13
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	4–11	3,8	4,7	4,5	8,7	6,6	7,3	7,7	4,2	3,2	6,2
СОЭ, мм/ч	2–17	15	9	16	15	12	10	7	6	15	12
Лейкоцитарная формула											
Миелоциты, %	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
Метамиелоциты, %	0	0	0	0	1	4	0	3	3	1	0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,5–5,0	2	6	6	14	12	11	4	7	10	4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	24–30	4	12	11	9	3	9	6	5	3	15
Лимфоциты, %	54–60	82	72	73	74	61	74	77	79	83	72
Моноциты, %	< 11	10	3	6	7	17	6	10	6	3	9

Таблица 2. Биохимический анализ крови за время лечения в стационаре

Table 2. Blood chemistry during in-patient treatment

Показатель	Норма	1	4	5	6	7	8	9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	5–60	25,6	262	213,1	177,6	133,1	87,7	66,9
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	5–84	77,9	628,6	419,3	273,7	208,8	117,3	73,8
Альбумин, г/л	38–48	29,9	34	28,8	28,4	28,6	29,7	40
Белок общий, г/л	48–76	53,2	54,2	48,2	49,6	53,1	54,4	63,8
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–2,0		29,7	24,7	38,7	37,2	41,8	53,8
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,5	9,4	6,2		3,9			
Креатинин, мкмоль/л	18–37	38,8	33,8	31,1	28,5	31,9	26,4	27,1
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1–975		986	819	867	753	739	645
Мочевина, ммоль/л	1–7	2,7	2,9	3,3	3,2	2,8	2	2
С-реактивный белок, мг/дл	0–1	9,8	3,7	–	–	–	–	–

Таблица 3. Показатели коагулограммы за время лечения в стационаре

Table 3. Coagulogram parameters during in-patient treatment

Показатель	Норма	1	4	5	6	7	8	9	10
Активность протромбина по Квику, %	70–120	61,2	29,1	33,8	40,6	49	53,4	51,3	57,5
МНО	< 1,25	1,34	2,37	2,09	1,81	1,57	1,47	1,52	1,4
АПТВ, с	26–36	36	НК*	НК	НК	33	39	38	НК
Фибриноген, г/л	2–6	2,5	0,5	0,7	0,6	1,1	1,4	1,3	0,6

Примечание: * – нет коагуляции

сутки), метамизолом (30 мг/кг в сутки) и кетоналом (2,0 мг/кг в сутки).

На рентгенограмме органов грудной клетки на 2-е сут лечения в стационаре выявлено увеличение объема легких, справа в области S1 имеет место сегментарная инфильтрация, легочной рисунок усилен с обеих сторон (рис. 1).

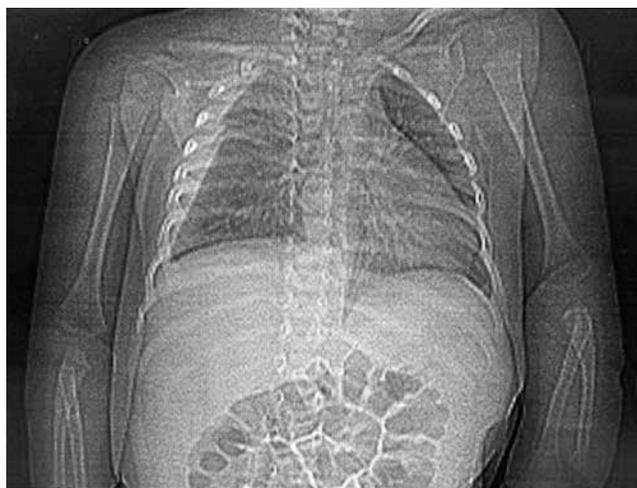


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки

Fig. 1. Chest X-ray

Лабораторно подтверждены анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, гипокоагуляция (ПТИ = 29%, МНО = 2,37, АПТВ – нет коагуляции).

Диагностирована внебольничная правосторонняя верхнедолевая S1-пневмония, среднетяжелая

форма, синдром системного воспалительного ответа. Продолжена плановая антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия. С целью коррекции гипоальбуминемии назначен 20%-ный раствор альбумина из расчета 100 мл на 24 ч.

На 5-е сут лечения в стационаре, по данным лабораторного обследования, отмечены прогрессирование тромбоцитопении, гипокоагуляции, нейтропении, увеличение ферментативной активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы.

Заподозрено токсическое поражение печени на фоне применения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку за время лечения в стационаре с целью снижения температуры тела ребенок получил ибупрофен в общей дозе 115 мг/кг в сочетании с другими препаратами (эффералган, парацетамол, 36 мг/кг, аспирин однократно).

С целью коррекции имеющихся нарушений ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении сознание ясное, острая патологическая неврологическая симптоматика отсутствует. Нарушений микроциркуляции и гемодинамики нет. Дыхание спонтанное, адекватное, частота дыхания 40 в минуту, SpO₂ = 100%, SpO₂/FiO₂ = 476. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно проводится с двух сторон, хрипов нет. Со стороны внутренних органов брюшной полости без особенностей. Почасовой темп диуреза достаточный (1,5–2,0 мл · кг⁻¹ · ч⁻¹). Газовый состав и кислотно-основное состояние венозной крови в

пределах референсных значений, однако отмечена гиперлактатемия (4,9 ммоль/л).

В ОРИТ с целью нивелирования токсических эффектов парацетамола назначены специфическая антидотная терапия (ацетил-цистеин, 1 200 мг/сут), энтеросорбенты (энтеросгель, дюфалак); продолжена терапия кортикостероидами (дексаметазон, 2 мг/сут). В связи с подозрением на медикаментозное поражение печени доза цефтриаксона снижена до 70 мг/кг в сутки. В качестве гепатопротекторов использовали препараты, содержащие сукцинаты («Цитофлавин») и метионин («Гепамерц»). В связи с наличием клинических признаков геморрагического синдрома и гипокоагуляции (по данным коагулограммы) проводили гемостатическую терапию (дицинон, викасол, свежемороженая плазма).

На фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось тяжелым, без существенной динамики. Однократно отмечалось увеличение концентрации глюкозы в крови до 17,6 ммоль/л, что было расценено как проявление побочного эффекта кортикостероидов, купировано путем постоянной инфузии инсулина в дозе 0,1 Ед · кг⁻¹ · ч⁻¹ в течение суток. Сохранялись анемия (Hb = 71 г/л), тромбоцитопения (20×10^9 /л), относительная лейкопения ($6,6 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных форм, гипоальбуминемия, гипокоагуляция (ПТИ = 33,8%) и выраженная гиперлактатемия (концентрация лактата 7,0 ммоль/л). По данным общего анализа мочи выявлена гематурия. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечено наличие выпота с увеличением его объема в динамике.

На 2-е сут лечения в ОРИТ терапия кортикостероидами отменена, вместо цефтриаксона эмпирически назначен меропенем в дозе 60 мг/кг в сутки. Продолжена антидотная, гемостатическая и гепатопротекторная терапия. С целью коррекции анемии тяжелой степени и гипокоагуляции проведена трансфузия эритроцитарной взвеси и свежемороженой плазмы.

В последующие сутки отмечены прогрессирование явлений пареза кишечника, появление положительных симптомов раздражения брюшины, увеличение объема выпота в брюшной (300 мл) и плевральной (140 мл) полостях, в связи с чем был заподозрен острый аппендицит, принято коллегиальное решение о необходимости проведения диагностической лапароскопии. Во время операции острая хирургическая патология исключена, выполнена пластика пупочной грыжи, из брюшной полости эвакуировано 300 мл жидкости.

В послеоперационном периоде продолжена антидотная, антибактериальная и патогенетическая посиндромная терапия. С целью деконтаминации кишечника энтерально назначен гентамицин в дозе 45 мг/сут.

В 1-е сут после операции состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным. Отмечено незначительное улучшение самочувствия. По данным лабо-

раторного обследования не выявлено существенных изменений, сохранялись выраженная тромбоцитопения и гипокоагуляция, по данным ультразвукового исследования органов брюшной и плевральной полостей – объем выпота в них составил 100 мл соответственно.

На 2-е сут после операции ацетил-цистеин отменен, продолжена плановая патогенетическая терапия. В динамике состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным, без существенного улучшения. Сохранялся выпот в брюшной (250 мл) и плевральной полостях (120 мл). В связи с подозрением на аутоиммунный характер процесса (тромбоцитопения, гипокоагуляция, наличие серозного выпота в полостях) возобновлена терапия кортикостероидами (преднизолон 5 мг/кг в сутки).

В динамике отмечено улучшение состояния, ребенок стал более активным, начал охотно есть и пить, дисфункция желудочно-кишечного тракта полностью регрессировала. Нарушений гемодинамики и дыхания не отмечалось. Суточный объем мочи достаточный на фоне плановой диуретической терапии. Для дальнейшей терапии переведен в профильное отделение.

За время наблюдения в профильном отделении состояние пациентки без существенной динамики, нарушений витальных функций не отмечалось. Энтеральное питание усваивала полностью в назначенном объеме, однако, по данным лабораторно-инструментального обследования, по-прежнему, сохранялись анемия, выраженная тромбоцитопения ($Tr = 13 \times 10^9$ /л), гипокоагуляция (ПТИ = 57%; фибриноген = 0,6 г/л), наличие выпота в плевральных полостях. Заподозрено системное заболевание крови, ребенок переведен в гематологическое отделение.

В отделении гематологии продолжена плановая антибактериальная и противогрибковая терапия, завершен курс лечения кортикостероидными препаратами. На фоне антибактериальной терапии достигнута стойкая нормализация температуры тела. При магнитно-резонансной томографии патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: сохранялись гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, увеличение концентрации ферритина. В миелограмме имела место выраженная макрофагальная реакция, патологических клеток нет. На основании длительно сохраняющейся лихорадки фебрильного характера, спленомегалии, панцитопении, гипертриглицеридемии, гипофибриногенемии, увеличения концентрации ферритина, снижения активности клеток естественных киллеров и выраженного гемофагоцитоза в костном мозге диагностирован гемофагоцитарный лимфогистоцитоз, рекомендованы дальнейшее генетическое обследование и наблюдение гематологом в динамике.

Обсуждение

Обсуждение представленного клинического случая на страницах журнала, посвященного вопросам

интенсивной терапии критических состояний, обусловлено значительными трудностями диагностики и дифференциальной диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей, которая в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, нередко протекающей с клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома, имеет особое значение для клинической практики и врачей – анестезиологов-реаниматологов педиатрических ОРИТ. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз является достаточно редким, но крайне тяжелым заболеванием, которое, на первый взгляд, манифестирует как банальная инфекция детского возраста и начинается со стойкого повышения температуры тела. Наличие стойкой лихорадки, воспалительных изменений в крови (увеличения количества лейкоцитов, сдвига лейкоцитарной формулы влево) и тромбоцитопении нередко трактуется как сепсис и является основанием для назначения стартовой эмпирической антибактериальной терапии, которая, как правило, не имеет стойкого клинического эффекта, что заставляет специалистов задуматься о других причинах имеющихся патологических изменений в системе крови [4, 6, 7, 9–12].

Отличительной особенностью данного случая явилось то, что основанием для перевода пациентки в ОРИТ послужило прогрессирование тромбоцитопении, гипокоагуляции, нейтропении и увеличение ферментативной активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, что было расценено как медикаментозное поражение печени на фоне применения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов. В то же время следует отметить, что, несмотря на адекватную патогенетическую и специфическую терапию антидотом (N-ацетил-цистеин), выраженного терапевтического эффекта не получено. В клиническом анализе

крови и коагулограмме сохранялись выраженные патологические изменения (анемия, тромбоцитопения и гипокоагуляция), что вызвало подозрение на системное заболевание крови. Ребенок поэтому и был переведен в специализированное гематологическое отделение, где проводилась дифференциальная диагностика между системным заболеванием крови, гемофагоцитарным синдромом, заболеваниями обмена веществ, инфекционным и токсическим поражением печени, синдромом Фишера – Эванса (заболевание, характеризующееся сочетанием иммунной тромбоцитопении и кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии) и иммунной панцитопенией.

На основании проведенного дополнительного клинико-лабораторного обследования большинство указанных заболеваний было исключено и на первое место вышел диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который был установлен с учетом имеющихся международных критериев и алгоритма диагностики – рис. 2 и табл. 4 [9, 10].

Мы полагаем, что рассмотренный клинический случай указывает на необходимость тщательной дифференциальной диагностики инфекций и сепсиса у детей с целью исключения тяжелых системных заболеваний и врожденных нарушений обмена веществ, что особенно справедливо для детей раннего возраста [3–5, 8]. В частности, у новорожденных и детей первого года жизни любое подозрение на сепсис и септический шок требует исключения критических врожденных пороков сердца, метаболических нарушений и митохондриальных цитопатий, особенно при наличии стойкой необъяснимой гипогликемии [2]. При внезапном угнетении сознания на фоне имеющихся признаков дисфункции печени следует подумать о наличии гипераммониемии, особенно у ребенка, получающего продукты питания с

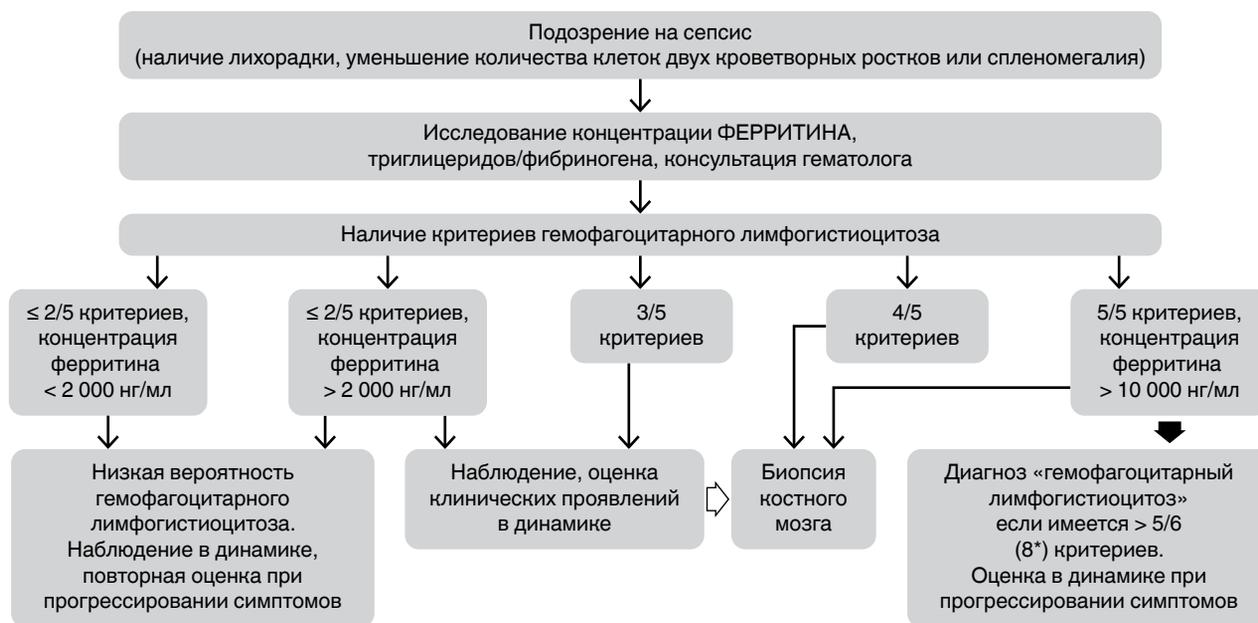


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей [10]
 Fig. 2. The procedure for differential diagnosis of sepsis and hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [10]

Таблица 4. Дифференциальная диагностика гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и сепсиса

Table 4. Differential diagnosis of sepsis and hemophagocytic lymphohistiocytosis

Симптомы, характерные для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза
1. Гиперферритинемия ($> 2\ 000$ нг/мл; $> 7\ 500\text{--}10\ 000$)
2. Спленомегалия
3. Цитопения
4. Абсолютное число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (для взрослых)
5. Гемоглобин (< 90 г/л; 80 г/л)
6. Тромбоциты (без ДВС-синдрома: $< 100 \times 10^9/\text{л}$)
7. Гипофибриногенемия (без ДВС-синдрома: < 150 мг/дл)
8. Гипертриглицеридемия (> 265 мг/дл у взрослых)
9. Генетический анализ
10. Низкая концентрация С-реактивного белка (за исключением синдрома активации макрофагов)
11. Цитокиновый профиль (концентрация интерферона- $\gamma > 75$ пг/мл, ИЛ-10 > 60 пг/мл; ИЛ-6 < 100 пг/мл)
Симптомы, характерные для сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза
1. Лихорадка
2. Гемофагоцитоз
3. Активация естественных киллеров
4. Увеличение концентрации sCD25

высоким содержанием белков [1]. После первичной скрининговой диагностики и исключения критических состояний необходимо оценить концентрацию ферритина и триглицеридов в плазме крови, особенно при наличии гипокоагуляции и низкой концентрации фибриногена, что было сделано в данном случае и позволило выявить тяжелое заболевание, требующее тщательного наблюдения и лечения [4, 9–12].

Заключение

При наличии лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и гипокоагуляции у ребенка раннего возраста на фоне стойкого фебрилитета необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики с целью исключения тяжелых системных заболеваний, манифестирующих как инфекции детского возраста и сепсис.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентки на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

The informed consent for publication. The authors have obtained written consent from the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photos.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Фелькер Е. Ю. и др. Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной недостаточности у детей: случай из практики // Вестник интенсивной терапии. - 2017. - Т. 1. - С. 73-79.
2. Иванов Д. О., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. Особенности интенсивной терапии врожденных пороков сердца у новорожденных // Педиатрия. - 2020. - Т. 99, № 3. - С. 200-207. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-200-207.
3. Лекманов А. У., Миронов П. И., Александрович Ю. С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2021. - Т. 11, № 2. - С. 241-292. doi: https://doi.org/10.17816/psaic969.
4. Alvi S., Naqvi A. Advances in the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature // *LymphoSign J.* - 2018. - Vol. 5. - P. 1-15. doi:10.14785/lymphosign-2017-0010.
5. Arico M., Janka G., Fischer A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society // *Leukemia.* - 1996. - Vol. 10, № 2. - P. 197-203.
6. Cleves D., Lotero V., Medina D. et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country // *BMC Pediatr.* - 2021. - Vol. 21, № 1. - P. 411. doi: 10.1186/s12887-021-02879-7.
7. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management // *J. Blood Med.* - 2014. - Vol. 5. - P. 69-86. doi:10.2147/JBM.S46255.
8. Gupta A. A., Tyrrell P., Valani R. et al. Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single
1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Felker E.Yu. et al. Urea cycle defects causing acute cerebral failure in children: case report. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2017, vol. 1, pp. 73-79. (In Russ.)
2. Ivanov D.O., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Features of intensive care of congenital heart malformations in newborns. *Pediatriya*, 2020, vol. 99, no. 3, C. 200-207. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-200-207.
3. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. et al. Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft). *Rossiyskiy Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 241-292. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.17816/psaic969.
4. Alvi S., Naqvi A. Advances in the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature. *LymphoSign J.*, 2018, vol. 5, pp. 1-15. doi:10.14785/lymphosign-2017-0010.
5. Arico M., Janka G., Fischer A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia*, 1996, vol. 10, no. 2, pp. 197-203.
6. Cleves D., Lotero V., Medina D. et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country. *BMC Pediatr.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 411. doi: 10.1186/s12887-021-02879-7.
7. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J. Blood Med.*, 2014, vol. 5, pp. 69-86. doi:10.2147/JBM.S46255.
8. Gupta A.A., Tyrrell P., Valani R. et al. Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single

- institution // J. *Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2009. - Vol. 31, № 2. - P. 81-84. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181923cb4.
9. Henter J. I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer.* - 2007. - Vol. 48, № 2. - P. 124-131. doi: 10.1002/pbc.21039.
10. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2017. - Vol. 114. - P. 1-12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
11. Madkaikar M., Shabrish S., Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) // *Indian. J. Pediatr.* - 2016. - Vol. 83, № 5. - P. 434-443. doi: 10.1007/s12098-016-2037-y.
12. Sung L., King S. M., Carcao M. et al. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2002. - Vol. 24, № 7. - P. 550-554. doi: 10.1097/00043426-200210000-00011.
- institution. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2009, vol. 31, no. 2, pp. 81-84. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181923cb4.
9. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 2007, vol. 48, no. 2, pp. 124-131. doi: 10.1002/pbc.21039.
10. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2017, vol. 114, pp. 1-12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
11. Madkaikar M., Shabrish S., Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *Indian. J. Pediatr.*, 2016, vol. 83, no. 5, pp. 434-443. doi: 10.1007/s12098-016-2037-y.
12. Sung L., King S.M., Carcao M. et al. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2002, vol. 24, no. 7, pp. 550-554. doi: 10.1097/00043426-200210000-00011.

Вклад авторов: Пшениснов К. В. – анализ литературы, редакция статьи; Александрович Ю. С. – редактирование статьи, Удальцов М. А. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Анохин Т. А. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Починяева Л. М. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Казаихмедов В. А. – сбор и первичный анализ клинического материала, написание статьи; Иронос В. Е. – редакция статьи

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Пшениснов Константин Викторович

доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: Psh_K@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1113-5296

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: Jalex1963@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2131-4813

Казаихмедов Виталий Анварович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: vac-spb@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7243-2852

Иронос Вячеслав Евгеньевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: ironosov@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2723-067X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100.

Konstantin V. Pshenisnov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.

Email: Psh_K@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1113-5296

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pro-Rector for Post-Graduate and Continuing Professional Education and Regional Public Health Development, Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.

Email: Jalex1963@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2131-4813

Vitaliy A. Kaziakhmedov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.

Email: vac-spb@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7243-2852

Vyacheslav E. Ironosov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.

Email: ironosov@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2723-067X

ГБУЗ «Детская городская клиническая
больница № 5 им. Н. Ф. Филатова» Комитета
здравоохранения Санкт-Петербурга,
192289, Санкт-Петербург, Бухарестская ул., д. 134.

Удальцов Максим Андреевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: udalmax@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1054-9702

Анохин Тарас Александрович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: ubivece@bk.ru

ORCID: 0000-0002-5761-6370

Починяева Любовь Михайловна

заместитель главного врача по лечебной работе.

E-mail: pochvalub@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5972-7197

N.F. Filatov Children City Hospital no. 5,
St. Petersburg Health Committee,
134, Bukharetskaya St.,
St. Petersburg, 192289.

Maksim A. Udaltsov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: udalmax@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1054-9702

Taras A. Anokhin

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: ubivece@bk.ru

ORCID: 0000-0002-5761-6370

Lyubov M. Pochinyayeva

Deputy Head Doctor for Treatment.

Email: pochvalub@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5972-7197