



Синдромы гематофагоцитоза у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы)

Н. Н. АБРАМОВА¹, К. Е. БЕЛОЗЕРОВ^{1,2}, Г. В. КОНДРАТЬЕВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, М. М. КОСТИК¹

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

² Детская городская поликлиника № 29, детское поликлиническое отделение № 61, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром, ГЛГ, ГФС) – группа тяжелых жизнеугрожающих и труднодиагностируемых состояний, вызванных нарушением регуляции иммунной системы вследствие системного воспалительного ответа с неконтролируемой пролиферацией и активацией Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов с аккумуляцией в органах-мишенях и развитием полиорганной недостаточности. Выделяют первичные (моноклонные) и вторичные формы, ассоциированные с различными состояниями, такими как инфекции, иммунопатологические, онкогематологические заболевания. Тяжесть состояния, ассоциация с инфекциями делают данные заболевания потенциально летальными и требующими интенсивной терапии. У многих критически больных пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, наличие гемофагоцитарного синдрома остается нераспознанным и зачастую трактуется как генерализованная инфекция, сепсис, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность. Такие пациенты требуют особо пристального внимания, своевременной диагностики и лечения. В настоящее время существует большой пласт препаратов, способных точно блокировать тот или иной путь патогенеза, но для быстрого и правильного выбора необходимы четкие алгоритмы решения об использовании данной группы таргетной терапии. В статье приводится история изучения вопроса и современные подходы к диагностике и лечению данных состояний у критически больных пациентов.

Ключевые слова: гематофагоцитоз, интенсивная терапия, H-score, системный артрит, тоцилизумаб, эмапалумаб, канакинумаб

Для цитирования: Абрамова Н. Н., Белозеров К. Е., Кондратьев Г. В., Александрович Ю. С., Костик М. М. Синдромы гематофагоцитоза у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 77–88. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-77-88.

Syndromes of hemophagocytosis in patients of pediatric intensive care units (literature review)

N. N. ABRAMOVA¹, K. E. BELOZEROV^{1,2}, G. V. KONDRATIEV¹, YU. S. ALEKSANDROVICH¹, M. M. KOSTIK¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Children's City Polyclinic № 29, Children's Polyclinic Department № 61, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (hemophagocytic syndrome, HLH, HPS) is the group of severe life-threatening and hardly diagnosing conditions caused by the immune dysregulation because of systemic inflammatory response with non-controlled proliferation and activation of T-cells, monocytes and macrophages with accumulation in target organs and the development of multiple organ failure. HLH are includes primary (monogenic) and secondary forms associated with various conditions, such as infections, immunopathological, oncohematological diseases. The severity of the condition, association with infections makes these diseases potentially lethal and requiring intensive care. In many critically ill patients in the intensive care unit, the presence of hemophagocytic syndrome remains unrecognized and is often interpreted as generalized infection, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure. Such patients require special attention, timely diagnosis and treatment. Nowadays, we have got a big group of drugs, which can pointwise block one or another pathogenesis pathway, but for a quick and correct choice, we need clear algorithms for deciding on the use of this group of targeted therapy. The article presents the history of the study of the issue and modern approaches to the diagnosis and treatment of these conditions in critically ill patients.

Key words: hemophagocytosis, intensive care, H-score, systemic arthritis, tocilizumab, emapalumab, canakinumab

For citation: Abramova N. N., Belozеров K. E., Kondratiev G. V., Aleksandrovich Yu. S., Kostik M. M. Syndromes of hemophagocytosis in patients of pediatric intensive care units (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 77–88. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-77-88.

Для корреспонденции:

Юрий Станиславович Александрович
E-mail: jalex1963@mail.ru

For correspondence:

Yuri S. Alexandrovich
E-mail: jalex1963@mail.ru

Введение и терминология

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром, ГЛГ, ГФС) – группа тяжелых жизнеугрожающих и труднодиагностируемых состояний, вызванных нарушением регуляции иммунной системы вследствие системного воспалительного ответа с неконтролируемой пролиферацией и активацией Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов с аккумуляцией в органах-мишенях и развитием полиорганной недостаточности [13, 32].

Принцип терминологии и классификации гемофагоцитарных синдромов базируется на отличиях в патогенезе, первопричине и сопутствующих заболеваниях. Так, S. W. Canna & R. A. Marsh (2020) кратко охарактеризовали разновидности ГЛГ с акцентом на терминологию. Переведенный и адаптированный вариант представлен в табл. 1 [13].

Впервые гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз описали R. Scott и A. H. Robb-Smith в 1939 г. на основании 4 клинических случаев (секционно), в которых присутствовали лихорадка, генерализованная

Таблица 1. Классификационные основы ГЛГ. Переведено и адаптировано авторами [13]

Table 1. Classification bases of the HLH. Translated and adapted by the authors [13]

| Термин | Сокращение (английский вариант) | Использование |
|-------------------------------------|---------------------------------|--|
| Гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз | ГЛГ (HLH) | Название общего синдрома |
| Первичный ГЛГ | — | ГЛГ обусловлен генетическими врожденными ошибками иммунитета, которые включают ГЛГ как основной признак заболевания |
| * Семейная форма ГЛГ | СГЛГ (FHL) | ГЛГ, вызванный генетическими дефектами в PRF1, UNC13D, STX11 или STXBP2, приводит к серьезному нарушению цитотоксической функции НК-клеток и CD8+ Т-клеток |
| Вторичный ГЛГ | — | ГЛГ вторичен по отношению к заболеванию и преимущественно вызван приобретенными механизмами (например: инфекция, злокачественное новообразование, ревматическое заболевание) |
| * Синдром активации макрофагов | CAM (MAS) | ГЛГ возникает из-за ревматического заболевания (обычно системного ЮИА) или аутовоспалительной мутации, часто связанной с высоким уровнем ИЛ-18 |
| * Синдром высвобождения цитокинов | СВЦ (CRS) | ГЛГ вследствие терапии CAR Т-клетками или BiTE |

Примечание: BiTE – биспецифический активатор Т-клеток, CAR – химерный антигенный рецептор, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит.

лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, анемия, лейкопения и желтуха. Синдром был назван «гистиоцитарный медуллярный ретикулез», в последующие годы синдром расценивался как атипичная форма болезни Ходжкина. Авторы упомянули о 6 подобных случаях, описанных ранее в литературе. Клиническое течение заболевания характеризуется лихорадкой, слабостью, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией и гепатомегалией. В терминальных стадиях часто встречаются желтуха, пурпура, анемия и выраженная лейкопения. Все случаи закончились летально. Патоморфологические изменения были представлены пролиферацией эритрофагоцитарных гистиоцитов и их предшественников по всему лимфоретикулярному росту [12].

В 1979 г. появились первые данные о гемофагоцитарном синдроме, ассоциированном с инфекцией. R. J. Risdall (1979) сообщил о 19 пациентах с похожим симптомокомплексом (лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения), развившемся на фоне вирусной инфекции: 14 получали иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки и 5 имели предшествующее иммунодефицитное состояние [43]. Роль вирусов (герпес-вирусы и аденовирусы) была установлена у 13 пациентов. По клинико-морфологическим данным синдром получил название «вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром». В дальнейшем было обнаружено, что триггером для развития патологической лимфогистиоцитарной реакции также могут выступать бактерии, грибы и простейшие. Синдром получил название «гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией» [20, 43].

Цель публикации – проанализировать современные данные мировой литературы.

Материалы и методы

Проведен поиск литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, Medline, Embase

и Google Scholar. Поисковые запросы включали: гематофагоцитарный синдром, лимфогистиоцитоз, синдром макрофагальной активации. Для информации, касающейся патофизиологии процесса, классификации, клинических проявлений и общих данных глубина поиска составляла 10 лет, для актуальных схем диагностики и лечения – 5 лет. В поиск включены как англоязычные, так и русскоязычные публикации, индексируемые в Scopus и РИНЦ.

Первоначальный отбор статей проводили по резюме и абстракту, где оценивали необходимые данные для этого обзора. Затем проводили анализ полного текста публикации. Включали как описания клинических случаев, так и оригинальные статьи и обзоры. Особое внимание уделяли генетическим и предрасполагающим факторам, клинической картине и ускоренной диагностике, а также современным принципам терапии. Учитывая цели дальнейшей работы, особое внимание уделяли ревматологическим больным и детям, потребовавшим лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Не исключали публикации, включающие взрослых пациентов, которые содержали принципиально важные данные и открытия касательно патофизиологии процесса и ведения больных.

Изложение информации, полученной в результате поиска, строили в качестве структурированной и поэтапной оценки больного и получения знаний о ГЛГ.

1. Обновленные данные о генетических, пусковых и патофизиологических факторах.

2. Клиническая оценка с актуализацией данных о симптомах и синдромах состояния.

3. Диагностические критерии и возможности для ускорения процесса верификации диагноза.

4. Подходы к лечению с упором на терапию неотложных состояний в условиях реанимационного отделения.

5. Новые экспериментальные данные, изменяющие подходы к терапии.

Таблица 2. Классификация гематофагоцитарных синдромов и потенциальные причины (адаптировано и дополнено авторами) [2, 7, 46]

Table 2. Classification of hemato-phagocytic syndromes and potential causes (adapted and supplemented by the authors) [2, 7, 46]

| Гипервоспаление – цитокиновый шторм | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|--|--|--|
| Первичный ГЛГ | | | | Вторичный ГЛГ | | |
| Генетические формы | | | | Инфекции | | |
| Заболевание | Ген | Белок | Частота | Вирусы | Бактерии | Грибы, простейшие |
| FHLH1 | Нет данных | Нет данных | Нет данных | ВЭБ ЦМВ SARS-CoV-2 ВПГ ВЗВ ВИЧ Грипп Павр- вовирус В19 и другие | МБТ Chlamydia psittaci Mycoplasma pneumonia Borrelia burgdorferi и др. | Aspergillus Candida Cryptococcus Трихофитии Бабезии Малярия Лейш- мании Токсоплазма |
| FHLH2 | PRF | Перфорин | 20–50% | АИЗ/АВЗ | | |
| FHLH3 | UNC13D | MUNC13–4 | 20–30% | СЮИА Болезнь Стилла СКВ ЮДМ Системная склеродермия АВЗ | | |
| FHLH4 | STX11 | Синтаксин | 5–10% | Онкопатология | | |
| FHLH5 | STXBP 2 | Синтаксин- связывающий белок | 5–10% | Неходжкинские лимфомы: В-крупноклеточные лимфомы, анапластическая крупноклеточная лимфома Острые лейкозы Герминогенно-клеточные опухоли | | |
| Иммунодефициты с гипопигментацией | | | | Болезни обмена | | |
| Синдром Грисцелли | RAB27A | RAB27A | | Галактоземия Множественная сульфатазная недостаточность Болезнь Гоше Синдром Пирсона | | |
| Синдром Чедиака – Хигаси | LYST | Lyst | | Приобретенные иммунодефициты | | |
| Синдром Германского – Пудлака | AP3B1 | AP3B1 | | СПИД, огранная трансплантация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуносупрессия, некоторые виды препаратов | | |

Примечание: FHLH – семейный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ВЭБ – вирус Эпштейн – Барра, ЦМВ – цитомегаловирус, ВПГ – вирус простого герпеса, ВЗВ – вирус Варцела–Зостер (ветряной оспы), СКВ – системная красная волчанка, СЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит, ЮДМ – ювенильный дерматомиозит, ВИЧ – вирус иммунодефицита, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, АВЗ – аутовоспалительные заболевания, АИЗ – аутоиммунные заболевания, МБТ – микробактерия туберкулеза.

Результаты

1. Общая информация и этиопатогенез

1.1. Определение и классификация

Гемофагоцитоз – поглощение макрофагами клеток крови – лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и их предшественников в различных органах и тканях [4, 8].

ГЛГ классифицируется как врожденный или первичный (генетически детерминированный, в основе которого лежит генетический дефект) и приобретенный или вторичный (ассоциированный с инфекциями, злокачественными новообразованиями и аутоиммунными заболеваниями). Это часть большой группы гистиоцитозов, где преобладающими клетками являются макрофаги.

Первичный ГЛГ – аутосомно-рецессивное заболевание. Включает в себя семейный ГЛГ (5 подтипов) и некоторые первичные иммунодефицитные состояния: X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдром Чедиака – Хигаши, синдром Грисцелли тип II и болезнь Германского – Пудлака тип II [8]. Чаще проявляется в раннем детском возрасте, но случаи более позднего начала заболевания также описаны [10].

Вторичный ГЛГ может развиваться в любом возрасте, являясь тяжелым осложнением аутоиммунных, онкологических, инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний различной этиологии, а также на фоне применения некоторых лекарственных препаратов и не имеет в своей основе известного наследуемого генетического дефекта. Нельзя с достоверностью исключить вероятность генетической предрасположенности в формировании вторичного ГЛГ. Вероятно, большое значение имеют дефекты клеточного иммунитета, в результате которых и происходит неконтролируемая активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, секретирующих большое количество цитокинов, что ведет к развитию системного воспаления и полиорганной недостаточности [46]. Актуальная классификация с основными этиологическими факторами и/или провоцирующими агентами была представлена М. Soy et al. (2021) и адаптирована и дополнена из других источников нами. Сводная информация представлена в табл. 2.

Как видно из предложенной классификации, почти все формы первичного ГЛГ ассоциированы с тем или иным геном, а значит, белком. Все они участвуют в межклеточных и внутриклеточных процессах, а им-

мунная система практически всегда осуществляет свои функции именно через данные механизмы, будь то лизис инфекционного агента (фагоцитоз, цитотоксические гранулы и прочее) или передача сигнала компетентным клеткам для уничтожения агрессора. Расшифруем основные белки и редкие нозологии, представленные в табл. 2 [13, 14, 29].

- Перфорин – белок, содержащийся в гранулах лимфоцитов и обладающий цитотоксическими функциями. Отмечается, что по структурам и функциям несколько похож на C9 компонент комплемента.

- MUNC13-4 – белок из семейства UNC13, играет роль в созревании везикул во время экзоцитоза и участвует в регуляции секреции цитолитических гранул.

- Синтаксин – белок, который обеспечивает слияние внутриклеточных транспортных везикул. Этот член семейства может регулировать транспорт белка между эндосомами и аппаратом Гольджи.

- Синтаксин-связывающий белок – белок участвует во внутриклеточном переносе, контроле сборки комплекса SNARE (растворимый рецептор белка прикрепления NSF) и высвобождения цитотоксических гранул естественными клетками-киллерами.

- RAB27A – белок связан с мембраной и может участвовать в транспорте белка и передаче сигнала, опосредованной малой ГТФазой. Мутации в этом гене связаны с синдромом Грисцелли типа 2.

- Синдром Грисцелли – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелым врожденным комбинированным иммунодефицитом, потенциальным вовлечением нервной системы и гипопигментацией. Выделяют 3 типа, для ГЛГ характерен II тип.

- Lyst – белок, который регулирует транспорт внутриклеточных белков в эндосомах. Мутации в этом гене связаны с синдромом Чедиака–Хигаси.

- Синдром Чедиака – Хигаси – лизосомальная болезнь накопления (нарушение лизиса фагоцитированных бактерий). Наследуется аутосомно-рецессивно.

- АРЗВ1 – трансмембранный белок, является компонентом различных внутриклеточных органелл (лизосом, меланосом, плотных гранул тромбоцитов). Мутации характерны для синдрома Германского – Пудлака.

- Синдром Германского – Пудлака – характеризуется кожно-глазным альбинизмом, геморрагическим диатезом и у некоторых лиц легочным фиброзом, гранулематозным колитом или иммунодефицитом.

Вторичные ГЛГ возникают на фоне течения различных системных процессов и заболеваний. Инфекционные агенты выступают в качестве пускового фактора иммунной дисрегуляции. Большинство ревматических и онкологических заболеваний в основе патогенеза также имеют иммунные нарушения, а применяемая для лечения некоторых из них терапия также может способствовать развитию ГЛГ.

1.2. Пусковые факторы и этиопатогенез

В качестве основных инфекционных заболеваний, характерных для запуска ГЛГ, выделяют вирусные инфекции: вирус Эбштейна – Барр (наиболее часто), цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, парвовирус В19, ВИЧ, энтеровирус, вирус ветряной оспы, сальмонелла, лейшмании, пневмоциста, энтерококк и многие другие (табл. 2). Безусловно, в качестве других агентов могут выступать и бактерии (в частности, микробактерия туберкулеза) [9, 41] и, предположительно, грибковые агенты [50].

Отдельно стоит отметить ассоциацию вируса Эпштейн – Барр (ВЭБ) и ГЛГ. Данные ученых США и Азии указывают, что ВЭБ был связан с ГЛГ примерно от $1/3$ до $3/4$ пациентов [38, 39]. Помимо роли ВЭБ как инфекционного агента, а следовательно, и триггера ГЛГ, установлена достоверная связь мутации в гене SH2D1A с развитием X-сцепленного лимфопролиферативного заболевания типа 1 (XLP1). Известно, что ВЭБ тропен к В-клеткам иммунной системы и способен вызывать большой спектр заболеваний, в частности связанных с иммунной дисрегуляцией – лимфома Беркитта, назофарингиальная карцинома и др. [40, 45].

Учитывая вовлечение В-клеточного звена, при терапии ГЛГ, ассоциированного с ВЭБ, прибегают к анти-В-клеточной терапии, в частности к ритуксимабу. Данный препарат используют при реактивации хронической ВЭБ-инфекции по показаниям [15]. Исследователи из EBV-HLN Rituximab Study Group (США) изучили результаты терапии 42 пациентов с ВЭБ-ГЛГ, получавших лечение схемами, содержащими ритуксимаб (в среднем требовалось около 3 инфузий). Был сделан вывод, что схемы, содержащие ритуксимаб, оказались хорошо переносимыми и улучшили клиническое состояние у 43% пациентов, а также выявило значительное снижение нагрузки ВЭБ [15]. Различные подходы к терапии будут рассмотрены ниже.

Идентификация возбудителя необходима для диагностирования ГЛГ, ассоциированного с инфекционным заболеванием и возможной коррекции терапии [7].

Другая крайне сложная и распространенная причина ГЛГ – это ревматические заболевания. В патогенезе большинства из них доминирующая роль принадлежит гиперактивации иммунной системы с атакой против собственных тканей. Для ГЛГ при ревматических заболеваниях (ювенильный идиопатический артрит с системным началом, системная красная волчанка, болезнь Кавасаки, аутовоспалительные заболевания) используется специальный термин «синдром активации макрофагов» (САМ), который напрямую передает основу патогенетического звена с гиперактивацией макрофагов и фагоцитированием клеток крови и костного мозга. САМ является одним из самых тяжелых осложнений ревматологических заболеваний. Повышение уровня sCD25 и sCD163 – это ранний и достоверный маркер синдрома макрофагальной активации.

Также ГЛГ часто ассоциирован со злокачественными новообразованиями. Чаще ГЛГ встречаются при В- и Т-клеточных лимфомах, при Т-клеточных лимфомах его течение протекает более агрессивно [26, 30]. Также описаны случаи ГЛГ на фоне нейробластомы и острых лейкозов [5].

Другими возможными причинами сбоя в иммунорегуляторных механизмах могут быть: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунодефицитные состояния (мы говорили о них выше); некоторые лекарственные средства [3]. Описаны случаи ГЛГ на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, индометацин, напроксен), D-пеницилламин, препаратов золота, сульфасалазин, генно-инженерные иммунобиологические препараты (этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, блокаторы ИЛ1, 6), иммуносупрессивные и цитостатические препараты [3]. Один из потенциальных механизмов – компенсаторное увеличение ИЛ-18 при использовании препаратов, ингибирующих ИЛ-1 и ИЛ-6. [44] Однако тема взаимосвязи лекарственных препаратов и САМ дискуссионна и требует дальнейших исследований и уточнений.

Гемофагоцитарный синдром является следствием избыточной активации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, проявляющейся системной воспалительной реакцией, с развитием полиорганной недостаточности и часто приводящих к фатальному исходу [7]. Отличительной особенностью ГЛГ является низкая активность НК-клеток или их отсутствие, Т-лимфоцитопения с одновременной активацией макрофагов и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с их повреждающим действием, однако принципиальной разницы в патогенезе врожденного и приобретенного ГЛГ не отмечено [16, 18]. Отличия заключается в стойком снижении активности НК-клеток при врожденном ГЛГ и временном снижении активности НК-клеток при приобретенном ГЛГ.

Основные элементы патогенеза ГЛГ:

- нарушение механизмов клеточной цитотоксичности;
- избыточная активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов;
- гиперпродукция провоспалительных цитокинов (у-интерферон, фактор некроза опухоли-а, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др);
- инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами.

Отличить врожденный ГЛГ от приобретенного крайне тяжело, особенно в условиях ОРИТ. Любые нарушения иммунной системы, течение инфекционного процесса, применение лекарственных препаратов (цитостатики, иммуносупрессанты, парентеральное питание и др.), трансплантация органов и тканей, а также другие причины могут спровоцировать гиперактивацию мононуклеаров [5].

Неконтролируемая активация мононуклеаров (Т-клеток, макрофагов и гистиоцитов), приводя-

щая к избыточной продукции цитокинов, является сильным, но неэффективным иммунным ответом, который проявляется в стойкой длительной лихорадке, гепатоспленомегалии, гиперферритинемии и гипертриглицеридемии, повышении печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, билирубин, ЛДГ), панцитопении (двух- или трехростковой), коагулопатии, поражению ЦНС. Поражение легких при ГЛГ с нарастанием дыхательной недостаточности с развитием ОРДС, требующее ИВЛ, является тревожным знаком и свидетельствует о неадекватном контроле над ГЛГ или присоединении суперинфекции и ассоциируется с летальностью до 88% [44].

Во время пандемии 2020 г. при COVID-19 у взрослых были обнаружены морфологические изменения и дисбаланс иммунных реакций с aberrантной активацией макрофагов, напоминающее течение ГЛГ у детей. Краткая схема патогенеза представлена на рис. 1.

2. Клиническая картина, диагностика и диагностические критерии

ГЛГ характеризуется быстрым ухудшением клинико-лабораторной картины с развитием полиорганной недостаточности, что требует от врача быстрой диагностики и назначения иммуносупрессивной терапии, включающей кортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, генно-инженерную биологическую терапию, цитостатики или комбинацию из вышеуказанных препаратов, поскольку отсроченное начало лечения ГЛГ (и первичного, и вторичного) является высоким фактором риска ранней смерти [23].

Отсутствие патогномичных клинико-лабораторных признаков осложняет дифференциальную диагностику ГЛГ, а выжидательная тактика (как при первичном, так и при вторичном) может привести к молниеносному фатальному исходу от инфекционных осложнений (сепсиса) и/или полиорганной недостаточности. Следует отметить, что даже при своевременно начатом адекватном лечении риск фатального исхода остается высоким [13]. После введения протоколов НЛН-94, а затем и НЛН-2004 с использованием этопозида, смертность значительно снизилась, однако пятилетняя выживаемость составляет 60% [31]. Известно, что при вторичных формах ГЛГ при раннем введении блокаторов ИЛ-1 (анакина, в первые 5 суток госпитализации) выживаемость составляла 73% (изучали 44 пациента) [31].

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией, может развиваться как на фоне уже диагностируемой инфекции, так и манифестировать одновременно с инфекцией, что значительно осложняет диагностику, особенно у реанимационных пациентов. Назначение иммуносупрессивной терапии у таких пациентов сопряжено с риском генерализации инфекции, что еще более усугубляет прогноз.

В 1994 г. общество по изучению гистиоцитов разработало рекомендации по диагностике

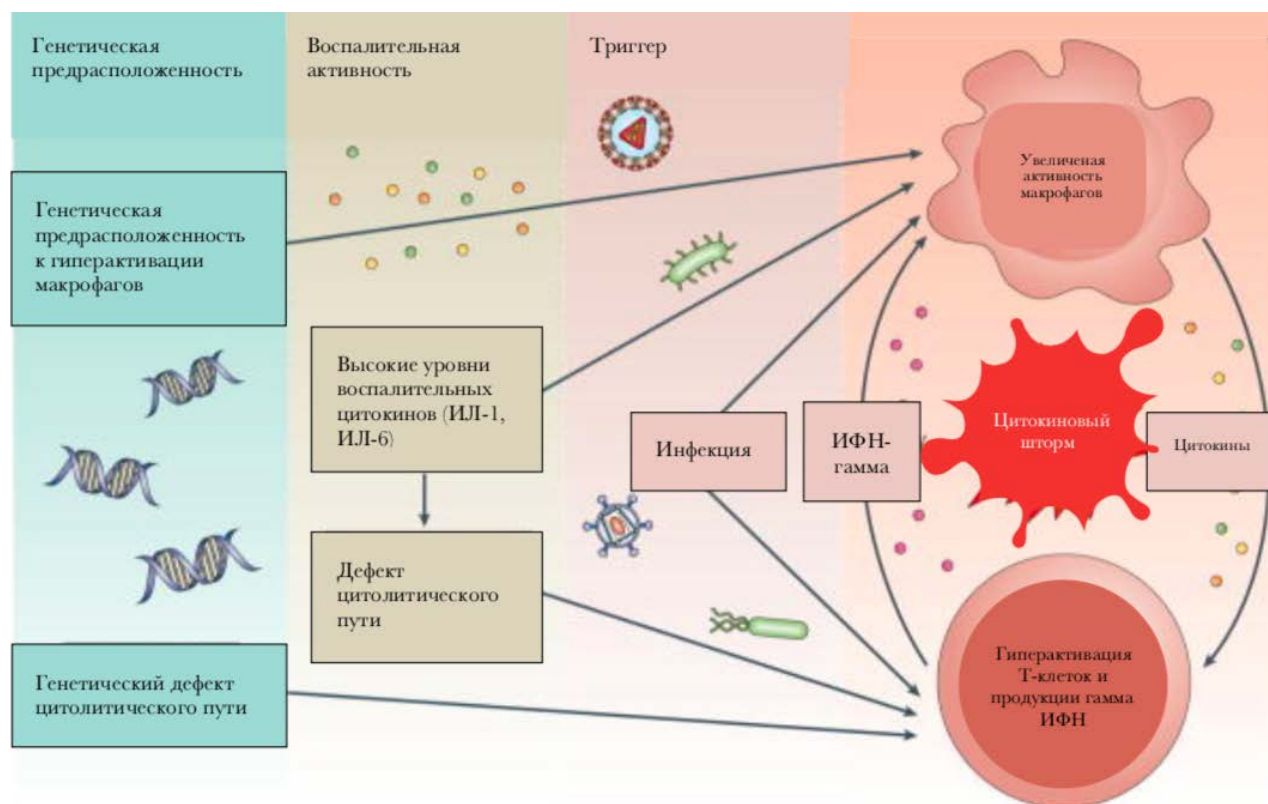


Рис. 1. Патогенетические основы развития ГЛГ на примере САМ. Адаптировано из [25]: ИЛ – интерлейкины; ИФН – интерферон

Fig. 1. Pathogenetic foundations of HLH development, using the example of SAM. Adapted from [25]

и лечению ГЛГ, которые были пересмотрены в 2004 г. (протокол HLH-2004):

Диагностические критерии HLH-2004 [28]. Молекулярно-генетическое подтверждение ГЛГ (обнаружение мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11) или наличие 5 из 8 диагностических критериев:

- лихорадка $> 38,5^{\circ}\text{C} > 7$ дней;
- гепатомегалия и/или спленомегалия > 3 см из-под края реберной дуги;
- цитопения (поражение 2х и более ростков в периферической крови (анемия < 90 г/л, тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9$ /л, нейтропения $< 1 \cdot 10^9$ /л);
- гипертриглицеридемия (> 3 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия ($< 1,5$ г/л);
- ферритин > 500 мкг/л;
- гемофагоцитоз в костном мозге и/или селезенке, и/или лимфатических узлах, и/или ликворе без признаков злокачественного заболевания;
- снижение или отсутствие активности NK-клеток;
- повышение CD25 (растворимый ИЛ2p) > 2400 Ед/л.

Повышенный уровень ферритина в сыворотке крови очень часто встречается у детей с ГЛГ и имеет высокую чувствительность и специфичность [23]. Также перспективным является определение уровня гликозилированного ферритина. Так, T. El. Jammal et al. (2022) показали, что в когорте из 207 взрослых пациентов чувствительность составила 71,4% [19]. Также предполагается использование гликозилированного ферритина для прогнозирования тяжести

течения COVID-19, а следовательно, и рисков формирования цитокинового шторма [22].

В качестве скрининга для выявления ГЛГ с генетической предрасположенностью используют проточную цитометрию, где определяют функциональные нарушения NK-клеток и цитотоксических клеток [37]. Метод не является рутинным в практической деятельности и требует больших затрат.

Диагноз ГЛГ основывается на вышеописанных критериях HLH-2004 и расчете индекса HScore. Важно отметить, что данные критерии были разработаны для детей и взрослых, не находящихся в критическом состоянии [32]. Следует отметить, что вышеперечисленные диагностические критерии не являются ранними и описывают уже развернутую клиническую картину, особенно для вторичных форм.

Как уже отмечалось, ни один из клинико-лабораторных критериев не является специфичным, так как ГЛГ имеет схожую клинико-лабораторную картину с другими воспалительными состояниями и может имитировать сепсис, что делает его диагностику крайне затруднительной, особенно в условиях ОРВИ [36].

Диагностические критерии HLH-2004 не совсем применимы для диагностики вторичного ГЛГ. Более удобным вариантом в данном случае может быть модификация критериев, предложенная А. Н. Filipovich (2009), где диагностические признаки разделены на более или менее значимые (табл. 2) [28].

Таблица 3. Балльная оценка вероятности ГЛГ – Hscore
 Table 3. The score assessment of HLH probability– Hscore [21]

| Параметр | Признак | Баллы |
|---|------------------------------|-------|
| Наличие иммуносупрессии | Да | 18 |
| | Нет | 0 |
| Температура | < 38,4 °С | 0 |
| | 38,4–39,4 °С | 33 |
| | > 39,4°С | 49 |
| Увеличение органов | Нет | 0 |
| | Гепато- или спленомегалия | 23 |
| | Гепатоспленомегалия | 38 |
| Цитопения | Одноростковая | 0 |
| | двухростковая | 24 |
| | трехростковая | 34 |
| Ферритин, нг/мл (мкг/л) | < 2000 | 0 |
| | 2000–6000 | 35 |
| | > 6000 | 50 |
| Триглицериды, ммоль/л | < 1,5 | 0 |
| | 1,5–4 | 44 |
| | > 4 | 64 |
| Фибриноген, г/л | < 2,5 | 0 |
| | > 2,5 | 30 |
| АСТ, ед/л | < 30 | 0 |
| | > 30 | 19 |
| Признаки гемофагоцитоза в аспирате костного мозга | Да | 35 |
| | Нет | 0 |
| Оптимальный прогностический порог | 169 баллов / максимально 337 | |

Диагностические критерии ГЛГ (модификация А. Н. Filipovich, 2009): обнаружение мутаций генов PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11, STXBP2;

или: присутствие 3 из 4 признаков: 1) лимфаденопатия, 2) спленомегалия, 3) неврологические симптомы, 4) гепатомегалия;

или: наличие как минимум 1 из 4 признаков: 1) морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, печени, селезенке или лимфатических узлах; 2) повышение уровня ферритина; 3) повышение уровня растворимого sCD25 в крови; 4) снижение функции НК-клеток;

или: другие проявления возможного ГЛГ – гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, гипонатриемия.

Подобные клинические проявления с постоянной лихорадкой с поражением многих органов также имеют место при детском мультисистемном воспалительном синдроме (МВС-Д) после инфицирования COVID-19 [1, 23].

Оба типа ГЛГ являются быстро прогрессирующими и опасными для жизни состояниями, при которых ранняя смертность остается высокой [28].

Разработанные диагностические критерии и рекомендации по лечению ГЛГ в 1994 г. (HLH-94) и пересмотренные в 2004 г. (HLH-2004) значительно уменьшили раннюю смертность от этого заболевания [11, 48].

Надо отметить, что критерии и лечение HLH-94 и HLH-2004 в основном направлены на первичный ГЛГ, для вторичного ГЛГ, вероятно, больше подходит Hscore [21]. Критерии представлены в табл. 3.

Следует отметить, что был создан удобный калькулятор для быстрой оценки вероятности ГЛГ на

основе HScore, доступный в сети интернет на портале mdcalc.com.

Некоторые авторы считают, что вторичный ГЛГ, ассоциированный с инфекцией, встречается чаще, чем это принято считать. J. Gnanasambandam et al. описывают 2 клинических случая вторичного ГЛГ, ассоциированного с лихорадкой Денге и брюшным тифом у детей дошкольного возраста. Авторы полагают, что гемофагоцитарный синдром следует подозревать у всех детей с длительной постоянной лихорадкой, не объясняющей течением основного заболевания, и признаками поражения нескольких органов [23].

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии ГЛГ может своевременно не диагностироваться в связи с неспецифической клинической картиной (идентичной септическому процессу) и длительностью выполнения некоторых лабораторных тестов, входящих в диагностические критерии 2004 г. и HScore [34], что приводит к быстрому прогрессивному ухудшению состояния с развитием полиорганной недостаточности и позднему назначению иммуносупрессивной терапии [24].

Разработанные клинико-лабораторные критерии для диагностики и лечения ГЛГ подходят для наследственных форм HLH (то есть первичного ГЛГ), и не совсем подходят для диагностики вторичного гемофагоцитарного синдрома, что диктует создание диагностических критериев ранних стадий вторичного гемофагоцитарного синдрома. Наличие особенностей фонового заболевания требует учета и создания отдельных критериев для вторичного ГЛГ при конкретных заболеваниях. Наличие лейкоцитоза и тромбоцитоза при стандартном варианте



Рис. 2: Дифференциальная диагностика пациента в ОРИТ при подозрении на сепсис и ГЛГ. Модифицировано из [6]: ГЛГ – гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз; КМ – костный мозг
 Fig. 2: Differential diagnosis of a patient in ICU with suspected sepsis and HLH. Modified from [6]: HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis; BM – bone marrow

течения юношеского артрита с системным началом требует расчета индивидуальных пороговых значений для лабораторных показателей. Эти критерии были основаны на лабораторных, а не на клинических данных, так как именно лабораторные критерии являются более чувствительными и специфичными [33]. Целью данной работы было создание «упрощенной схемы» диагностических критериев ГЛГ на ранних его стадиях (как быстро прогрессирующего жизнеугрожающего состояния) и определения степени риска развития данного синдрома у пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии для более быстрой диагностики ГЛГ и, соответственно, более раннего начала адекватной терапии, влияющей на исход как самого ГЛГ, так и основного заболевания, на фоне которого он развился.

Задачей врача анестезиолога-реаниматолога является выявление риска развития ГЛГ у пациентов в критическом состоянии с клинической картиной сепсиса (особенно быстро прогрессирующей) при отсутствии положительного эффекта от проводимой этиотропной терапии, так как течение ГЛГ без соответствующего лечения может привести к фатальному исходу в очень короткое время. Распознавание данного синдрома на ранних стадиях может улучшить исход и уменьшить объем проводимой терапии.

Алгоритм дифференциальной диагностики сепсиса и ГЛГ представлен на рис. 2 [6].

3. Подходы к терапии ГЛГ и современные возможности лечения

Подавление тяжелого нерегулируемого гипервоспаления является первоначальной целью терапии как первичного, так и вторичного ГЛГ [23].

Протокол лечения HLH – 2004 в основном направлен на терапию первичного ГЛГ и включает в себя иммуносупрессивную (дексаметазон) и химиотерапию (этопозид, циклоспорин А). Этот протокол является основным в настоящее время. Инициальная терапия включает длительную терапию дексаметазоном, циклоспорин и этопозид, а в случае поражения ЦНС – интратекальное введение метотрексата и преднизолона. Терапия по протоколу проводится до проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [7].

Достичь продолжительной ремиссии без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при врожденном ГЛГ невозможно. ГЛГ, устойчивый к этопозиду и циклоспорино А (рефрактерный ГЛГ), имеет неблагоприятный прогноз. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время является единственным методом лечения первичного или устойчивого к терапии вторичного ГЛГ (рефрактерного). Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток желательно проводить в фазе ремиссии, т. к. цитокиновые реакции, связанные с приживлением, способны усугубить течение ГЛГ [5].

Лечение вторичного ГЛГ начинают с кортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина и при неэффективности добавляют биологическую и/или химиотерапию, возможны различные комбинации.

Единого подхода к терапии ГФС, ассоциированного с инфекцией, не существует. Общая тактика заключается в этиотропной, иммуносупрессивной и поддерживающей терапии. Следует помнить, что иммуносупрессивная терапия может значительно осложнить течение инфекции, в связи с чем показано введение высокодозного иммуноглобулина

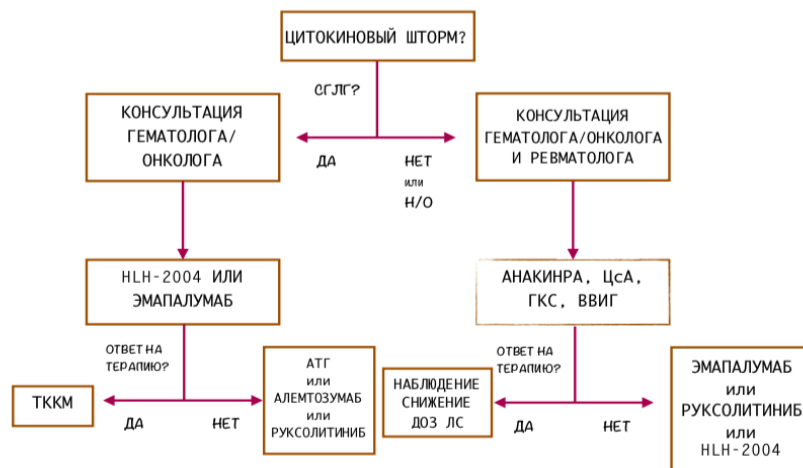


Рис. 3. Подходы к терапии ГЛГ [27]: АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГКС – глюкокортикостероиды; ЛС – лекарственные средства; Н/О – не определено; СГЛГ – семейная форма гематофагоцитарного лимфогистиоцитоза.; ТККМ – трансплантация клеток красного костного мозга; ЦсА – циклоспорин А

Fig. 3. Approaches to GLH therapy [27]: ATG – antilymphocytic globulin; IVIG – intravenous immunoglobulin; GCS – glucocorticosteroids; MP – medicinal preparations; N/D – not determined; FHLH – familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.; RBMT – red bone marrow transplantation; CsA – cyclosporine A

в дозе 1–2 г/кг на курс лечения. [4] Исходы вторичного ГЛГ зависят от заболевания, приведшего к его развитию, сроков постановки диагноза и начала адекватной терапии.

Имеются сообщения об успешном применении ниволумаба для терапии рецидивирующего/рефрактерного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, правда, в настоящее время у взрослых. Ниволумаб блокирует связь между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами, тем самым регулируя активность Т-клеток [35].

Поддерживающая (сопроводительная) терапия при ГЛГ заключается в профилактике оппортунистических, грибково-бактериальных инфекций и пневмоцистной пневмонии. При выраженной нейтропении используют гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [7].

Одни из новых подходов к терапии – адаптивный перенос ex vivo аутологичных Т-клеток с скорректированными генами, которые впервые апробированы на мышинной модели [49].

При лечении САМ используют моноклональные антитела, нацеленные на рецептор IL-6 (тоцилизумаб), IL-1β (анакинра, канакинумаб), и рецептор ФНО (этанерцепт), однако, по данным некоторых авторов, при применении могут быть «противоречивые» результаты [42]. Применяется различная таргетная терапия для лечения ГЛГ. Возможно использование таких актуальных препаратов для терапии рецидивирующего ГЛГ, как анти-CD52-антитела – алектозумаб, ингибитор JAK2 руксолитиниб и антитела против IFN-γ эмапалумаб [42].

В настоящее время продолжаются клинические испытания, оценивающие эффективность блокады ИЛ-18 у детей, которые в настоящее время де-

монстрируют положительный потенциал [42, 47]. Введение рекомбинантного белка, связывающего ИЛ-18 (rhIL-18BP), улучшало течение САМ у пациента с активирующими мутациями в гене NLRC4 [13]. Терапия ритуксимабом может быть эффективна у пациентов с ВЭБ-ГЛГ [15].

Потенциальные варианты терапии представлены на рис. 3 на основе [27].

Заключение

Проблема гемофагоцитарных синдромов изучается все более активно, разрабатывается больше новых и пациент-сберегающих схем терапии. Зачастую острота проблемы приводит пациента в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, где практикующему врачу приходится балансировать между посиндромальной терапией, скоростью принятия решений и принципу «не навреди», учитывая аспекты ГЛГ. Также важно не останавливаться в диагностическом поиске причины ГЛГ и дифференцирования вторичных от первичных форм, поскольку, как описано в нашем обзоре, подходы к терапии могут различаться. Для упрощения выполнения столь большого комплекса задач в краткие сроки разрабатываются различные алгоритмы, которые совершенствуются с каждым разом. Мы уже прошли путь от массивной иммуносупрессии до блокировки отдельных цитокинов. Дальше необходимо выработать четкое понимание связи патогенетических путей и клинических проявлений. Проблема SARS-CoV-2 еще больше актуализировала ситуацию с ГЛГ. Тема ГЛГ требует дальнейшего детального изучения, привлекая мультидисциплинарную команду специалистов для улучшения понимания каждого аспекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белозеров К. Е., Купреева А. Д., Аврусин И. С. и др. Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-CoV-2: описание серии клинических наблюдений // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 5. – С. 35–45. Doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-35-45.
- Ефремова Н. А., Горячева Л. Г., Каплина С. П. и др. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 136–141. Doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-136-141.
- Костик М. М., Дубко М. Ф., Масалова В. В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 55–59. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-55-59.
- Масчан М., Полтавец Н. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 8 (2). – С. 15–21.
- Потапенко В. Г., Потихонова Н. А., Байков В. В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 169–84.
- Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Удальцов М. А. и др. Трудный диагноз: случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – № 19 (1). – С. 91–98. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98.
- Румянцев А. Г., Масчан М. А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза // НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, официальный сайт. URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20гемофагоцитарного%20лимфогистиоцитоза.pdf> (дата обращения: 16.05.2023).
- Arceci R. J. When T. Cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes // *Curr Opin Hematol.* – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 359–367. Doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f97f88.
- Arfa A., Omar N., Bano K. et al. Disseminated mycobacterium tuberculosis: an unusual presentation with associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Case Rep Hematol.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 4669025. Doi: 10.1155/2022/4669025.
- Bami S., Vagreicha A., Soberman D. et al. The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Blood Cancer.* – 2020. – Vol. 67, № 11. – P. 28581. Doi: 10.1002/pbc.28581.
- Bergsten E., Horne A., Aricó M. et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, № 25. – P. 2728–2738. Doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
- Bodley Scott R., Robb-Smith A. H. T. Histiocytic medullary reticulosis // *Lancet.* – 1939. – № 234. – P. 194–198. Doi: 10.1016/s0140-6736(00)61951-7.
- Canna S. W., Marsh R. A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, № 16. – P. 1332–1343. Doi: 10.1182/blood.2019000936.
- Castaño-Jaramillo L. M., Lugo-Reyes S. O., Cruz Muñoz M. E. et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome // *Scand J Immunol.* – 2021. – Vol. 93, № 6. – P. 13034. Doi: 10.1111/sji.13034.
- Chellapandian D., Das R., Zellek K. et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens // *Br J Haematol.* – 2013. – Vol. 162, № 3. – P. 376–382. Doi: 10.1111/bjh.12386.
- Chen D. Y., Lan J. L., Lin F. J. et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31, № 11. – P. 2189–2198.
- Debaugnies F., Mahadeb B., Nagant C. et al. Biomarkers for early diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients // *J Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 658–665. Doi: 10.1007/s10875-020-00950-z.
- Efthimiou P., Paik P. K., Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65, № 5. – P. 564–572. Doi: 10.1136/ard.2005.042143.
- El Jammal T., Guerber A., Prodel M. et al. Diagnosing hemophagocytic lymphohistiocytosis with machine learning: a proof of concept // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 6219. Doi: 10.3390/jcm11206219.
- Belozеров К. Е., Купреева А. Д., Аврусин И. С. et al. Heart injury in patients with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2: a description of a series of clinical cases. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky*, 2021, vol. 100, no. 5, pp. 35–45.
- Efremova N.A., Goryacheva L.G., Kaplina S.P. et al. Family hemophagocytic lymphohistiocytosis: (2 clinical cases in one family). *Journal Infectology*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 136–141. Doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-136-141.
- Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*, 2015, vol. 9, no. 1, pp. 55–59. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-55-59.
- Maschan M., Poltavets N. Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics. *Pediatric pharmacology*, 2011, no. 8 (2), pp. 15–21.
- Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baikov V.V. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in the adult patients. literature review and authors' experience. *Klin. Onkogematol.*, 2015, vol. 8, no. 2, pp. 169–84.
- Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Udaltsov M.A. et al. Difficult diagnosis: a case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, no. 19 (1), pp. 91–98. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-91-98.
- Rumyantsev A.G., Maschan M.A. et al. Federal clinical guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis and management in children. 2015. URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20гемофагоцитарного%20лимфогистиоцитоза.pdf> (accessed: 16.05.2023).
- Arceci R.J. When T. Cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol*, 2008, vol. 15, no. 4, pp. 359–367. Doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f97f88.
- Arfa A., Omar N., Bano K. et al. Disseminated mycobacterium tuberculosis: an unusual presentation with associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Case Rep Hematol.*, 2022, vol. 2022, pp. 4669025. Doi: 10.1155/2022/4669025.
- Bami S., Vagreicha A., Soberman D. et al. The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, vol. 67, no. 11, pp. 28581. Doi: 10.1002/pbc.28581.
- Bergsten E., Horne A., Aricó M. et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*, 2017, vol. 130, no. 25, pp. 2728–2738. Doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
- Bodley Scott R., Robb-Smith A.H.T. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*, 1939, no. 234, pp. 194–198. Doi: 10.1016/s0140-6736(00)61951-7.
- Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2020, vol. 135, no. 16, pp. 1332–1343. Doi: 10.1182/blood.2019000936.
- Castaño-Jaramillo L.M., Lugo-Reyes S.O., Cruz Muñoz M.E. et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol*, 2021, vol. 93, no. 6, pp. 13034. Doi: 10.1111/sji.13034.
- Chellapandian D., Das R., Zellek K. et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*, 2013, vol. 162, no. 3, pp. 376–382. Doi: 10.1111/bjh.12386.
- Chen D.Y., Lan J.L., Lin F.J. et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 2004, vol. 31, no. 11, pp. 2189–2198.
- Debaugnies F., Mahadeb B., Nagant C. et al. Biomarkers for early diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients. *J Clin Immunol*, 2021, vol. 41, no. 3, pp. 658–665. Doi: 10.1007/s10875-020-00950-z.
- Efthimiou P., Paik P.K., Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2006, vol. 65, no. 5, pp. 564–572. Doi: 10.1136/ard.2005.042143.
- El Jammal T., Guerber A., Prodel M. et al. Diagnosing hemophagocytic lymphohistiocytosis with machine learning: a proof of concept. *J Clin Med*, 2022, vol. 11, no. 20, pp. 6219. Doi: 10.3390/jcm11206219.

20. Erker C., Harker-Murray P., Talano J. A. Usual and unusual manifestations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and langerhans cell histiocytosis // *Pediatr Clin North Am.* – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 91–109. Doi: 10.1016/j.pcl.2016.08.006.
21. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 9. – P. 2613–2620. Doi: 10.1002/art.38690.
22. Fauter M., Viel S., Zaepfel S. et al. Low glycosylated ferritin is a sensitive biomarker of severe COVID-19 // *Cell Mol Immunol.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1183–1185. Doi: 10.1038/s41423-020-00544-0.
23. Gnanasambandam J., Geminiganesan S., Vilvanathan V. S. et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – a common ramification of different diseases // *EJIFCC.* – 2022. – Vol. 33, № 1. – P. 63–69.
24. Goldman J., Desai M. S., McClain K. L. et al. hepatobiliary dysfunction and disseminated intravascular coagulation increase risk of mortality in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. e522–e530. Doi: 10.1097/PCC.0000000000001684.
25. Grom A. A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy // *Nat Rev Rheumatol.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 259–268. Doi: 10.1038/nrrheum.2015.179.
26. Han A. R., Lee H. R., Park B. B. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome // *Ann Hematol.* – 2007. – Vol. 86, № 7. – P. 493–498. Doi: 10.1007/s00277-007-0278-6.
27. Henderson L. A., Cron R. Q. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management // *Paediatr Drugs.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 29–44. Doi: 10.1007/s40272-019-00367-1.
28. 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.
29. Huizing M., Malicdan M. C. V., Wang J. A. et al. Hermansky-pudlak syndrome: mutation update // *Hum Mutat.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 543–580. Doi: 10.1002/humu.23968.
30. Karapinar B., Yilmaz D., Balkan C. et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 285–290. Doi: 10.1097/PCC.0b013e318198868b.
31. Keenan C., Nichols K. E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 614704. Doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.
32. Knaak C., Nyvlt P., Schuster F. S. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 244. Doi: 10.1186/s13054-020-02941-3.
33. Kostik M. M., Dubko M. F., Masalova V. V. 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. – Vol. 44, № 4. – P. 417–422. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
34. Lachmann G., Spies C., Schenk T. et al. hemophagocytic lymphohistiocytosis: potentially underdiagnosed in intensive care units // *Shock.* – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 149–155. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001048.
35. Liu P., Pan X., Chen C. et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, № 11. – P. 826–833. Doi: 10.1182/blood.2019003886.
36. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2017. – № 114. – P. 1–12. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
37. Madkaikar M. R., Shabrish S., Kulkarni M. et al. Application of flow cytometry in primary immunodeficiencies: experience from India // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1248. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01248.
38. Marsh R. A., Vaughn G., Kim M. O. et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, № 26. – P. 5824–5831. Doi: 10.1182/blood-2010-04-282392.
39. Marsh R. A. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1902. Doi: 10.3389/fimmu.2017.01902.
40. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C. et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – Vol. 66. – P. 15–22. Doi: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006.
41. Padhi S., Ravichandran K., Sahoo J. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An unusual complication in disseminated Mycobacterium tuberculosis // *Lung India.* – 2015. – Vol. 32, № 6. – P. 593–601. Doi: 10.4103/0970-2113.168100.
20. Erker C., Harker-Murray P., Talano J.A. Usual and unusual manifestations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Clin North Am*, 2017, vol. 64, no. 1, pp. 91–109. Doi: 10.1016/j.pcl.2016.08.006.
21. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*, 2014, vol. 66, no. 9, pp. 2613–2620. Doi: 10.1002/art.38690.
22. Fauter M., Viel S., Zaepfel S. et al. Low glycosylated ferritin is a sensitive biomarker of severe COVID-19. *Cell Mol Immunol*, 2020, vol. 17, no. 11, pp. 1183–1185. Doi: 10.1038/s41423-020-00544-0.
23. Gnanasambandam, J. Geminiganesan S., Vilvanathan V. S et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – a common ramification of different diseases. *EJIFCC*, 2022, vol. 33, no. 1, pp. 63–69.
24. Goldman J., Desai M.S., McClain K.L. et al. hepatobiliary dysfunction and disseminated intravascular coagulation increase risk of mortality in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, vol. 19, no. 10, pp. e522–e530. Doi: 10.1097/PCC.0000000000001684.
25. Grom A.A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016, vol. 12, no. 5, pp. 259–268. Doi: 10.1038/nrrheum.2015.179.
26. Han A.R., Lee H.R., Park B.B. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol*, 2007, vol. 86, no. 7, pp. 493–498. Doi: 10.1007/s00277-007-0278-6.
27. Henderson L.A., Cron R.Q. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management. *Paediatr Drugs*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 29–44. Doi: 10.1007/s40272-019-00367-1.
28. 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.
29. Huizing M., Malicdan M.C.V., Wang J.A. et al. Hermansky-pudlak syndrome: mutation update. *Hum Mutat*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 543–580. Doi: 10.1002/humu.23968.
30. Karapinar B., Yilmaz D., Balkan C. et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, vol. 10, no. 3, pp. 285–290. Doi: 10.1097/PCC.0b013e318198868b.
31. Keenan C., Nichols K.E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*, 2021, vol. 12, pp. 614704. Doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.
32. Knaak C., Nyvlt P., Schuster F.S. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 244. Doi: 10.1186/s13054-020-02941-3.
33. Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. 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, vol. 44, no. 4, pp. 417–422. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
34. Lachmann G., Spies C., Schenk T. et al. hemophagocytic lymphohistiocytosis: potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock*, 2018, vol. 50, no. 2, pp. 149–155. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001048.
35. Liu P., Pan X., Chen C. et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, 2020, vol. 135, no. 11, pp. 826–833. Doi: 10.1182/blood.2019003886.
36. Machowicz R., Janka G., Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, no. 114, pp. 1–12. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.023.
37. Madkaikar M.R., Shabrish S., Kulkarni M. et al. Application of flow cytometry in primary immunodeficiencies: experience from India. *Front Immunol*, 2019, vol. 10, pp. 1248. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01248.
38. Marsh R.A., Vaughn G., Kim M.O. et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 26, pp. 5824–5831. Doi: 10.1182/blood-2010-04-282392.
39. Marsh R.A. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*, 2018, vol. 8, pp. 1902. Doi: 10.3389/fimmu.2017.01902.
40. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C. et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat Rev.*, 2018, vol. 66, pp. 15–22. Doi: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006.
41. Padhi S., Ravichandran K., Sahoo J. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An unusual complication in disseminated Mycobacterium tuberculosis. *Lung India*, 2015, vol. 32, no. 6, pp. 593–601. Doi: 10.4103/0970-2113.168100.

42. Ponnatt T. S., Lilley C. M., Mirza K. M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // Arch Pathol Lab Med. – 2022. – Vol. 146, № 4. – P. 507–519. Doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.
43. Risdall R. J., McKenna R. W., Nesbit M. E. et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis // Cancer. – 1979. – Vol. 44, № 3. – P. 993–1002. Doi: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
44. Schulert G. S., Yasin S., Carey B. et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors // Arthritis Rheumatol. – 2019. – Vol. 71, № 11. – P. 1943–1954. Doi: 10.1002/art.41073.
45. Sinha S., Gajra A. Nasopharyngeal Cancer // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022.
46. Soy M., Atagündüz P., Atagündüz I. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic // Rheumatol Int. – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 7–18. Doi: 10.1007/s00296-020-04636-y.
47. Therapeutic Use of Tadekinig Alfa in NLR4 Mutation and XIAP Deficiency // Clinicaltrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03113760> (дата обращения: 16.05.2023).
48. Trottestam H., Horne A., Aricò M. et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 17. – P. 4577–4584. Doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
49. Weißert K., Ammann S., Kögl T. et al. Adoptive T cell therapy cures mice from active hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) // EMBO Mol Med. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e16085. Doi: 10.15252/emmm.202216085.
50. Yang W., Liu K., Zou F. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Candida albicans and reactivated EBV infections: A case report and review of the literature // Indian J Pathol Microbiol. – 2021. – Vol. 64, № 1. – P. 192–194. Doi: 10.4103/IJPM.IJPM_457_20.
42. Ponnatt T.S., Lilley C.M., Mirza K.M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Arch Pathol Lab Med, 2022, vol. 146, no. 4, pp. 507–519. Doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.
43. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E. et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer, 1979, vol. 44, no. 3, pp. 993–1002. Doi: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
44. Schulert G.S., Yasin S., Carey B. et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors. Arthritis Rheumatol, 2019, vol. 71, no. 11, pp. 1943–1954. Doi: 10.1002/art.41073.
45. Sinha S., Gajra A. Nasopharyngeal Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
46. Soy M., Atagündüz P., Atagündüz I. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. Rheumatol Int., 2021, vol. 41, no. 1, pp. 7–18. Doi: 10.1007/s00296-020-04636-y.
47. Therapeutic Use of Tadekinig Alfa in NLR4 Mutation and XIAP Deficiency. Clinicaltrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03113760> (accessed: 16.05.2023).
48. Trottestam H., Horne A., Aricò M. et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood, 2011, vol. 118, no. 17, pp. 4577–4584. Doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
49. Weißert K., Ammann S., Kögl T. et al. Adoptive T cell therapy cures mice from active hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). EMBO Mol Med, 2022, vol. 14, no. 12, pp. e16085. Doi: 10.15252/emmm.202216085.
50. Yang W., Liu K., Zou F. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Candida albicans and reactivated EBV infections: A case report and review of the literature. Indian J Pathol Microbiol., 2021, vol. 64, no. 1, pp. 192–194. Doi: 10.4103/IJPM.IJPM_457_20.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

СПбГБУЗ Детская городская поликлиника № 29, детское поликлиническое отделение 61, 195297, Россия, Санкт-Петербург, Тимуровская улица, д. 17, корп. 2

Абрамова Наталья Николаевна

врач-реаниматолог ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028

Белозеров Константин Евгеньевич

аспирант кафедры госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО СПбГПМУ, врач-педиатр СПбГБУЗ

Детская городская поликлиника № 29,

детское поликлиническое отделение 61.

E-mail: biancolago@bk.ru, ORCID: 0000-0001-9598-1638

Кондратьев Глеб Валентинович

зав. учебной частью, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: spbgvk@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1462-6907

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии,

реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО,

ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Костик Михаил Михайлович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

E-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.

Children's City Polyclinic № 29, Children's Polyclinic Department № 61, 17, bldg. 2, Timurovskaya str., Saint Petersburg, 195297, Russia.

Abramova Natalia N.

Intensive Care Physician, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028

Belozeroov Konstantin E.

Postgraduate Student of the Department of Hospital Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: biancolago@bk.ru, ORCID: 0000-0001-9598-1638

Kondratiev Gleb V.

Head of the Academic Department, Assistant of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy,

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: spbgvk@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1462-6907

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics

of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Kostik Michael M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086