

## Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом

С.Р. Родионовская, И.П. Никишина

ФГБУ «Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

**Контакты:** Ирина Петровна Никишина  
[irpetnik@yandex.ru](mailto:irpetnik@yandex.ru)

**Contacts:**  
Irina Nikishina  
[irpetnik@yandex.ru](mailto:irpetnik@yandex.ru)

Поступила 03.03.14



**С.Р. Родионовская** – старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. мед. наук  
**S.R. Rodionovskaya**, Senior Researcher, the Laboratory of Rheumatic Diseases of Childhood with the Rehabilitation Group, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Candidate of Medical Sciences



**И.П. Никишина** – заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. мед. наук  
**I.P. Nikishina**, Head of the Laboratory of Rheumatic Diseases of Childhood with the Rehabilitation Group, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Candidate of Medical Sciences

### Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Патогенетические механизмы синдрома активации макрофагов (САМ).
2. Клиническая картина и критерии диагностики.
3. Вопросы терапии: обоснованность и безопасность.

### Issues discussed in the lecture:

1. Pathogenetic mechanisms of macrophage activation syndrome (MAS).
2. Clinical presentation and diagnostic criteria.
3. Therapy issues: the validity and safety

Синдром активации макрофагов (САМ) является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ). Показано, что ревматические заболевания нередко сопровождаются развитием САМ, наиболее часто – при системном варианте ювенильного артрита (сЮА). Рассматриваются отдельные вопросы патогенеза с концепцией дефекта механизмов Т-клеточной цитотоксичности и снижения уровня активности естественных киллеров (НК), сопряженных с мутацией в гене, кодирующем перфорин, – *PRF1*, а также гиперпродукции Т-лимфоцитами и гистиоцитами ряда цитокинов (интерлейкина  $1\beta$  – ИЛ $1\beta$ , интерферона  $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ , растворимого ИЛ2-рецептора), опосредованно ведущих к активации тканевых макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов. Обсуждаются проблемы диагностики, связанные с низкой чувствительностью и специфичностью диагностических критериев гемофагоцитарного синдрома HLH 2010 г., опирающихся на молекулярную генетику и патоморфологическую диагностику ГЛГ. Представлены диагностические критерии синдрома активации макрофагов (2012), разработанные для сЮА, с ведущим значением тромбоцитопении, гиперферритинемии и патогистологических признаков гемофагоцитоза. Обращено внимание на необходимость диагностики субклинических и «мягких» форм САМ, выявления потенциальной группы риска и предотвращения развития САМ. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики, учитывая схожесть клинических проявлений с сЮА, терапевтической тактики с применением протокола HLH 2004 г., биологической терапии.

**Ключевые слова:** синдром активации макрофагов; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ювенильный артрит; ревматические заболевания; биологическая терапия.

**Для ссылки:** Родионовская СР, Никишина ИП. Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):202–208.

## MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS

S.R. Rodionovskaya, I.P. Nikishina

Macrophage activation syndrome (MAS) is one of the histiocytic diseases developing from cells of a macrophage series, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Rheumatic diseases have been demonstrated to be often associated with the development of SAM, most often upon systemic juvenile arthritis (SJA). Certain issues have been discussed concerning pathogenesis with the concept of the defect of mechanisms of T-cell cytotoxicity and a reduction of the activity level of natural killer (NK) cells, which are associated with a mutation in the PRF1 gene encoding perforin, as well as the overproduction, by T-lymphocytes and histiocytes, of the number of cytokines (interleukin  $\beta$  – IL1 $\beta$ , interferon  $\gamma$ , the tumor necrosis factor  $\alpha$ , the soluble IL2-receptor), which indirectly lead to activation of tissue macrophages and production of proinflammatory cytokines. The diagnosis problems associated with the low sensitivity and specificity of the HLH 2010 diagnostic criteria for hemophagocytic syndrome, which are based on the molecular genetics and pathomorphological diagnosis of HLH, are discussed. The diagnostic criteria for macrophage activation syndrome (2012) developed for SJA are presented. Thrombocytopenia, hyperferritinemia, and pathohistological signs of hemophagocytosis are of greatest significance. Attention is paid to the need for the diagnosis of subclinical and mild forms of SAM, to identification of the potential risk groups, and prevention of SAM development. The problems of differential diagnosis are considered with allowance for the similarity of clinical manifestations with SJA, treatment tactics using the HLH 2004 protocol, and biological therapy.

**Keywords:** macrophage activation syndrome; hemophagocytic lymphohistiocytosis; juvenile arthritis; rheumatic diseases; biological therapy.

**Reference:** Rodionovskaya SR, Nikishina IP. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):202–208.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-202-208>

Системный вариант ювенильного артрита (сЮА) – одно из наиболее тяжелых соматических заболеваний детского возраста, занимающее в структуре всех клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) от 5 до 15% [1]. По мере накопления научных знаний о иммунопатогенезе ЮИА все более очевидными становятся принципиальные различия сЮА и других клинических вариантов ЮИА, что позволяет рассматривать сЮА как пример аутовоспалительного заболевания. За последнее десятилетие, с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), существенно изменилась парадигма фармакотерапии ЮИА, что улучшило прогноз в отношении деструкции суставов и амилоидоза у больных сЮА, однако по-прежнему сЮА характеризуется самым высоким среди ЮИА риском жизнеугрожающих состояний, в первую очередь из-за синдрома активации макрофагов (САМ). Тесная патогенетическая связь сЮА и САМ, в том числе на фоне применения ГИБП, остается основной причиной летальности среди данной категории больных и является актуальной проблемой, требующей своего решения.

САМ является тяжелым, трудно поддающимся лечению и потенциально фатальным состоянием, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа [1–4]. Его ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для благоприятного прогноза.

В 1985 г. M. Hadchouel и соавт. [5] описали 7 пациентов с сЮА, при котором развился симптомокомплекс синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), протекавшего с неврологическими и цитопеническими расстройствами. С 1993 г. данное состояние классифицируется в ревматологической практике как САМ [6]. САМ может сопровождать различные ревматические заболевания: сЮА, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Кавасаки, ювенильный дерматомиозит, синдром Стилла – у пациентов детского воз-

раста и взрослых [2, 7–10]. Наиболее часто он встречается при системном варианте ювенильного артрита, что позволяет некоторым исследователям считать его одним из проявлений сЮА.

Отсутствие четко определенных диагностических критериев САМ ограничивает проведение эпидемиологических исследований. По данным клинических наблюдений, частота САМ при сЮА составляет 6,7–13%, вместе с тем истинная заболеваемость, скорее всего, намного выше, так как относительно легкие случаи часто остаются не диагностированными и могут составлять до 30% [2, 7], летальность достигает 8–22% [2, 11]. САМ развивается у пациентов любого возраста и пола [12], как в дебюте основного заболевания, так и при рецидивах болезни, а также в период ремиссии [12, 13].

В качестве триггерных факторов нередко рассматриваются инфекции или изменения в медикаментозной терапии. Среди вирусных заболеваний наиболее частой причиной являются вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и другие герпесвирусные инфекции [2, 6, 11, 14]. В ряде наблюдений развитие САМ совпало с назначением препаратов золота [6, 15], метотрексата [11, 16–18], сульфасалазина [19]. Вместе с тем авторы считают, что данные лекарственные средства следует с осторожностью интерпретировать как триггер, поскольку у большинства пациентов риск развития САМ имелся и до назначения терапии перечисленными препаратами.

В настоящее время признано, что САМ является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – *гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ)* [20]. В современной классификации гистиоцитозов, принятой в 1997 г. Международным обществом по изучению гистиоцитарных болезней, главные формы детского гистиоцитоза разделяются на три группы, в зависимости от происхождения клеток (табл.1). Первичный ГЛГ объединяет редкие первичные иммунодефицитные заболевания с наиболее частым дебютом в течение первых 2 мес жизни, неблагоприятным прогнозом, требующими, помимо химио/иммуносупрессивной терапии, трансплантацию костного мозга [21]. Вторичный ГЛГ чаще развивается у пациентов с ревма-

Таблица 1 Классификация гистиоцитарных заболеваний

I класс	Гистиоцитарные синдромы из дендритных клеток	Гистиоцитозы из клеток Лангерганса Вторичные гистиоцитозы из дендритных клеток Солитарные гистиоцитозы из фенотипически различных дендритных клеток
II класс	Гистиоцитозы из макрофагальных клеток	Первичный ГЛГ: генетический (семейно-наследственный, спорадический) Вторичные гемофагоцитарные синдромы
III класс	Злокачественные гистиоцитозы	Острые лейкозы Хронический миелоцитарный лейкоз Связанные с патологией дендритных клеток злокачественные гистиоцитозы Связанные с патологией макрофагов (диссеминированные или локализованные)

тическими заболеваниями, инфекциями, злокачественными новообразованиями и онкогематологической группой болезней [22].

Патогенетические механизмы полностью не определены. В основе их лежит концепция, базирующаяся на дефекте механизмов Т-клеточной цитотоксичности и снижения уровня естественных киллеров (NK) [4, 22], связанных преимущественно с мутацией в гене, кодирующем перфорин, — *PRF1* [23]. Перфорин реализует цитотоксическое действие лимфоцита при врожденном и адаптивном иммунном ответе, NK-клетки выделяют перфорин целенаправленно, что позволяет организму быстро уничтожить клетки, зараженные вирусом, и опухолевые клетки [24]. Следует отметить, что большинство пациентов с низким уровнем экспрессии перфорина имеют в анамнезе несколько эпизодов САМ. У значительной доли пациентов (до 30%) с первичным ГЛГ развитие заболевания сопряжено с мутацией в гене *MUNC13-4*, участвующем в механизмах клеточной цитотоксичности, обеспечивающих секрецию цитолитических гранул [25]. К настоящему времени идентифицированы гены, мутации которых сопряжены с ГЛГ при синдроме Griscelli 2-го типа, — *Rab27a* [26], синдроме Чедиака–Хигаси — *LYST*, X-сцепленным лимфопрлиферативным синдромом — *SH2D1A* [27, 28].

Развитие САМ при ревматических заболеваниях связывают с двумя альтернативными концепциями. Первая представлена депрессией Т-клеточной цитотоксичности и NK-клеток, приводящих к неспособности контролировать ряд инфекций и, как следствие, персистенцию источника антигенной стимуляции [29, 30], ведущего к активации и пролиферации Т-лимфоцитов и тканевых макрофагов. Однако попытки моделировать САМ по вышеуказанным механизмам патогенеза не увенчались успехом, а описания случаев САМ, связанных с изменениями в лекарственной терапии, поставили под сомнения «инфекционную теорию».

Вторым механизмом развития САМ является гиперпродукция Т-лимфоцитами и гистиоцитами цитокинов: интерлейкина 1β (ИЛ1β), интерферона γ (ИФНγ), фактора некроза опухоли α (ФНОα), растворимого ИЛ2-рецептора (CD25+), ИЛ12, — опосредованно ведущих к активации тканевых макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18 [31]. Гиперпродукцией последних объясняется большинство клинических и лабораторных проявлений заболевания: лихорадка, гипофибриногенемия, гипертриглицеридемия, гиперферритинемия, гемофагоцитоз, отечный синдром, поражение центральной нервной системы (ЦНС) [22]. Рядом авторов высказано предположение о ведущей роли ИФНγ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фак-

тора (ГМ-КСФ) — двух важных активаторов макрофагов. Обе гипотезы согласуются с наблюдениями на животной модели ГЛГ, при которой нейтрализация ИФНγ приводила к почти полному купированию синдрома, в то время как нейтрализация ФНОα, ИЛ1 и ИЛ6 обеспечивала частичное купирование симптомов [32].

Основными лабораторными и иммунологическими маркерами САМ являются гиперферритинемия и высокий уровень CD163 (экспрессируется на клеточной мембране макрофагов). На моделях *in vitro* установлено, что комплексы гаптоглобин — гемоглобин (Hr–Hb) связываются с CD163 и являются мощным стимулятором регуляции активности гемокигеназы (HO1) [33]. HO1 — ключевой фермент распада гема до биливердина, окиси углерода и железа. Биливердин и его продукт билирубин являются антиоксидантами, тогда как железо усиливает окислительный стресс. Освобождающееся железо захватывается ферритином, и его уровень резко возрастает, ряд исследователей сообщают о крайне высоких значениях ферритина, коррелирующих с уровнем CD163 [9, 34].

По мнению J. Bleesing и T. Beukelman, повышение уровня CD163 служит маркером системного варианта ЮИА, протекающего в том числе без синдрома активации макрофагов [7, 35, 36]. Другие исследователи приводят доказательства, что растворимый ИЛ2-рецептор (CD25+) и CD163 могут служить диагностическими маркерами на ранних этапах развития САМ у пациентов с сЮА, являясь, помимо прочего, показателями мониторинга эффективности терапии [35, 37, 38].

Клинические проявления САМ, как правило, имеют острое начало и нередко совпадают в дебюте с купированием симптомов артрита и нормализацией и/или снижением СОЭ [1]. Внезапно развиваются стойкая фебрильная лихорадка (нередко сопровождающаяся признаками поражения желудочно-кишечного тракта), лимфаденопатия, неспецифическая сыпь, отеки, прогрессирующая гепатоспленомегалия с признаками функциональной недостаточности печени и выраженным геморрагическим синдромом, обусловленным коагулопатией потребления на фоне ДВС-синдрома и печеночной недостаточностью. Геморрагический синдром может включать разнообразную кожную сыпь (от петехий до экхимозов), носовые и желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, а при тяжелом течении — и кровоизлияния в мозг. Неврологическая симптоматика (вялость, раздражительность, головная боль, нередко рвота, судороги с потерей сознания, кома) в ряде наблюдений является доминирующей и обусловлена повышением содержания белка и плеоцитозом в ликворе. Поражение сердечно-сосудистой системы, легких (интерстициальные изменения)

и почек наблюдается чаще в наиболее тяжелых случаях, когда имеет место инфильтрация макрофагами тканей внутренних органов [2].

Из лабораторных проявлений наибольшее значение имеет цитопения с вовлечением двух и более ростков кроветворения (лейкопения с нейтропенией, снижение уровня эритроцитов, тромбоцитов). Тромбоцитопения – наиболее ранний и ведущий лабораторный маркер САМ. Нередко имеет место снижение или нормализация СОЭ при сохраняющемся высоком уровне С-реактивного белка (СРБ). Характерными особенностями являются гипофибриногенемия и гипертриглицеридемия, а также увеличение уровней трансаминаз и билирубина. Наиболее значимым диагностическим лабораторным тестом является уровень ферритина. Ряд авторов сообщают о резком увеличении уровня ферритина (>10 000 нг/мл) в острой фазе САМ и о корреляции данного показателя с активностью заболевания и эффективностью терапии.

Патоморфологическая картина образца костного мозга представлена многочисленными, хорошо дифференцированными макрофагами с явлениями гемофагоцитоза. У ряда пациентов в пунктате костного мозга не выявляется феномен гемофагоцитоза, что обусловлено значительной инфильтрацией макрофагов в зонах «физиологического дома»: в красной пульпе селезенки, синусоидах печени, синусах лимфатических узлов, в ЦНС – и, как следствие, приводит к развитию системных проявлений САМ, в том числе нарушениям функции печени и коагулопатии, пневмониту, лимфаденопатии, кожному васкулиту [11, 39]. Широкий спектр описанных клинических и лабораторных симптомов САМ осложняет его диагностику. Нередко для постановки диагноза клиницисты ориентируются на наличие феномена гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах или спинномозговой жидкости, тогда как многие тяжелые случаи САМ могут протекать и без перечисленных патогистологических проявлений [7].

При сЮА клиническая картина САМ может напоминать сепсис или обострение основного заболевания [2]. В 2005 г. А. Ravelli и соавт. [40] обобщили данные по 57 опубликованным случаям и 17 собственным наблюдениям САМ при сЮА. Только у 50% пациентов ведущими клиническими проявлениями были лихорадка и гепатоспленомегалия, в то время как тромбоцитопения и снижение СОЭ отмечались у 90% больных, были описаны крайне высокие показатели ферритина (>10 000 мкг/л). S. Sawhney и соавт. [2] представили дифференциальный диагноз обострения сЮА и САМ (табл. 2). Из данных табл. 2 следует, что на ранних этапах диагностика САМ часто затруднена, учитывая схожесть клинических проявлений дебюта и нарастание уровней лабораторных маркеров в процессе инфильтрации макрофагами пораженных органов (костный мозг, печень, легкие, ЦНС). Использование диагностических критериев гемофагоцитарного синдрома HLH 2010 г. (табл. 3), опирающихся на молекулярную генетику и патоморфологическую диагностику гемофагоцитоза, в ревматологической практике не вполне обоснованно.

В 2012 г. опубликованы диагностические критерии САМ [41], при разработке которых использована методология Delphi (метод заочной групповой экспертной оценки). Анкеты, содержащие 28 клинико-лабораторных и патогистологических проявлений САМ, были направлены

Таблица 2 Дифференциальный диагноз обострения сЮА и САМ

Проявления	Обострение сЮА	САМ
Лихорадка	Интермиттирующая	Постоянная
Сыпь	Преходящая, пятнисто-папулезная	Геморрагическая
Гепатоспленомегалия	+	++
Лимфаденопатия	+	+
Артрит	+	–
Серозит	+	–
Энцефалопатия	–	+
Уровень лейкоцитов/нейтрофилов	↑↑	↓↓
Уровень Hb	↓, микроцитоз	↓
Уровень тромбоцитов	↑↑	Норма или ↓
СОЭ	↑↑	Норма или ↓
Билирубин, АЛТ, АСТ	Норма или ↑	↑↑
Протромбиновый индекс/АЧТВ	Норма	↓↓
Фибриноген	↑↑	↓↓
Ферритин	↑	↑↑
Растворимый CD25, CD163	Норма или ↑	↑↑

**Примечание.** АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

505 независимым экспертам с предложением выбрать 10 наиболее важных признаков заболевания в порядке убывания по частоте встречаемости. Заключение, позволившие сформулировать критерии, были получены от 232 детских ревматологов (46% от числа опрошенных). Ведущими критериями САМ являются тромбоцитопения, гиперферритинемия и патогистологические признаки гемофагоцитоза. Иммунологические тесты, свидетельствующие о функции Т-клеток, НК-клеток, уровне рИЛ2 и CD163 (наиболее специфичные иммунологические маркеры активности САМ), заняли в рейтинге более низкие позиции. По-видимому, это было связано с использованием данных показателей только в крупных научных центрах по изучению сходства патогенетических меха-

Таблица 3 Диагностические критерии гемофагоцитарного синдрома (HLH 2010 г.)

Подтвержденная молекулярной диагностикой мутация <i>PRF1</i> или <i>MUNC13-4</i>
Лихорадка $\geq 38,5$ °C >7 дней
Спленомегалия, гепатомегалия
Цитопения в двух и более линиях: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt;90 г/л,</li> <li>• тромбоциты &lt;100•10<sup>9</sup>/л</li> <li>• нейтрофилы &lt; 1•10<sup>9</sup>/л</li> </ul>
Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: <ul style="list-style-type: none"> <li>• триглицериды <math>\geq 2,0</math> ммоль/л</li> <li>• фибриноген <math>\leq 1,5</math> г/л</li> </ul>
Ферритин $\geq 500$ мкг/л
Растворимый CD25 (растворимый рецептор ИЛ2) $\geq 2500$ ед/мл
Снижение активности НК-клеток
Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

Таблица 4 Диагностические критерии САМ при сЮА (по данным международного консенсуса 2010 г.)

Признак САМ	Число респондентов, участвовавших в исследовании, n (%)	Частота признака по мнению респондентов, %
Снижение уровня тромбоцитов	201 (86,6)	61,6
Гиперферритинемия	194 (83,6)	53,9
Гемофагоцитоз	188 (81,0)	55,2
Повышение уровней трансаминаз	174 (75)	40,9
Снижение уровня лейкоцитов	172 (74,1)	46
Персистирующая фебрильная лихорадка	158 (68,1)	40,1
Снижение СОЭ	142 (61,2)	38,8
Гипофибриногенемия	142 (61,2)	36,6
Гипертриглицеридемия	135 (58,2)	31
Поражение ЦНС	104 (44,8)	23,7

низмов САМ и сЮА [29, 42]. Вместе с тем, по заключению экспертов, данные тесты являются весьма перспективными в диагностике субклинических и «мягких» форм САМ, а также в ранней диагностике с целью выявления потенциальной группы риска и предотвращения развития САМ (табл. 4).

Терапия САМ включает высокие дозы глюкокортикоидов (ГК): пульс-терапия, системные ГК в дозе 1–2 мг/кг в сутки; циклоспорин А (ЦсА), инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). В случаях тяжелого течения САМ используют пульс-терапию ГК в дозах 20–30 мг/кг в течение трех последовательных дней, ГК в дозе 1–2 мг/сут, разделенной на 4 приема в течение дня. В отдельных публикациях использование ГК в качестве монотерапии привело к купированию МАС при его легком течении, положительная динамика отмечена в каждом случае раннего назначения ЦсА в сочетании с ГК, применение ВВИГ было недостаточно эффективным [11, 43].

Лечение пациентов с неэффективностью ГК-терапии и ЦсА является сложной проблемой и включает, среди прочего, применение протокола НЛН 2004 г. с использованием этопозида и метотрексата [44]. Введение этопозида (VP-16) и интратекальной формы метотрексата нередко приводит к развитию септических осложнений, небезопасно у пациентов со снижением функции почек и печени и, по мнению ряда авторов, имеет высокий риск неблагоприятного исхода [11, 45]. Альтернативной и более безопасной цитостатической терапией, по мнению А. Соса и соавт. [46], является использование анти тимоцитарного глобулина, эффективность которого отмечена у двух пациентов с полиорганной недостаточностью (дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность).

Использование ГИБП, включая ингибиторы ИЛ1, ИЛ6, ФНО $\alpha$ , нередко ассоциируется с развитием САМ, являясь фактором, ограничивающим терапию этими препаратами у данной категории пациентов [47–50]. Однако отдельные клинические описания свидетельствуют об успешном применении антагониста рецептора ИЛ1 (анакинра) в терапии САМ (несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, препарат исполь-

зуется в лечении сЮА, наследственных аутовоспалительных синдромов, панникулита, болезни Стилла взрослых [51–53]). Р. Miettunen и соавт. [54] представили опыт терапии анакинрой у 12 пациентов детского возраста, у которых САМ развился на фоне различных ревматических заболеваний (сЮА, болезнь Кавасаки, системные васкулиты, острая ревматическая лихорадка). Первоначально терапия САМ включала высокие дозы ГК, ВВИГ, ЦсА. В двух случаях применялся этопозид (однократно), один пациент лечился этанерцептом. Эффективность терапии была недостаточной, что послужило основанием для назначения анакинры. В 9 наблюдениях анакинра в дозе 2 г/кг в сутки (не более 100 мг/сут) была добавлена в проводимую терапию САМ, в случаях применения этопозида и этанерцепта последние были отменены. На фоне введения анакинры проявления САМ были купированы в короткие сроки (от 2 до 19 дней). Авторы отметили, что высокая эффективность терапии была связана с ранней диагностикой САМ и применением анакинры [54].

В случаях развития САМ, инициированного ВЭБ, может обсуждаться применение ритуксимаба, вызывающего деплецию В-лимфоцитов, инфицированных ВЭБ [55].

САМ остается трудно диагностируемой патологией. Внедрение в клиническую практику диагностических критериев, технологий выявления иммунологических и генетических маркеров заболевания, оптимизация терапевтической тактики и мониторинг рецидивов существенно улучшают прогноз заболевания, снижая вероятность летального исхода у пациентов.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Grom AA. Macrophage activation syndrome. In: Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C, editors. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011:674–81.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis*

- Child.* 2001;85(5):421–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.85.5.421>.
3. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146(5):598–04. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
  4. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):689–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20198>.
  5. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr.* 1985 Apr;106(4):561–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80072-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80072-X).
  6. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Jul–Aug;11(4):451–6.
  7. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
  8. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit.* 2008;14(3):RA27–36.
  9. Avcin T, Tse SM, Schneider R, et al. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr.* 2006;148(5):683–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.070>.
  10. Pringe A, Trail L, Ruperto N, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication. *Lupus.* 2007;16(8):587–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307079078>.
  11. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology.* 2001;40(11):1285–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.11.1285>.
  12. Silverman ED, Miller JJ, Bernstein B, Shafai T.I. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1983 Dec;103(6):872–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80704-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80704-5).
  13. Cuende E, Vesga JC, Perez LB, et al. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Nov–Dec;19(6):764–5.
  14. Davies SV, Dean JD, Wardrop CA, Jones JH. Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome in a patient with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33(5):495–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.5.495>.
  15. Jacobs JC, Goin LJ, Hanissian AS, et al. Consumption coagulopathy associated with gold therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1984 Oct;105(4):674–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(84\)80450-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80450-3).
  16. Ravelli A, Caria MC, Buratti S, et al. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):865–7.
  17. Eraso R, Gedalia A, Espinosa LR. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol.* 2002;29(5):1104–5.
  18. Sterba G, Rodriguez G, Sifontes S, Vigilanza P. Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12 year old boy with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2004;31(5):1014–5.
  19. Lau G, Kwan C, Chong SM. The 3-week sulphasalazine syndrome strikes again. *Forensic Sci Int.* 2001;122(2–3):79–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738\(01\)00476-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738(01)00476-5).
  20. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(2):121–3.
  21. Clementi R, Emi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood.* 2002 Sep 15;100(6):2266–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-04-1030>.
  22. Filipovich HA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2002;22:281–300. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8561\(01\)00009-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8561(01)00009-1).
  23. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 1999 Dec 3;286(5446):1957–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.286.5446.1957>.
  24. Vastert SJ, van Wijk R, D’Urbano LE, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Mar;49(3):441–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep418>.
  25. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. MUNC13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* 2003;115(4):461–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00855-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00855-9).
  26. Menasche G, Pastural E, Feldman J, et al. Mutations in Rab27a cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet.* 2000;25(2):173–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/76024>.
  27. Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes (LYST). *Nature.* 1996 Jul 18;382(6588):262–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/382262a0>.
  28. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet.* 1998 Oct;20(2):129–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/2424>.
  29. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2001;114(4):761–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>.
  30. Menasche G, Feldmann J, Fischer A, de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:165–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00224.x>.
  31. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1645–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq133>.
  32. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):735–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-10-3413>.
  33. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the hemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001 Jan 11;409(6817):198–201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35051594>.
  34. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol.* 2005;74(1):6–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00318.x>.
  35. Bleesing J, Prada A, Villanueva J, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble IL2R $\alpha$  chains in macrophage activation syndrome and untreated new onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):965–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22416>.
  36. Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling in peripheral blood in untreated new onset systemic juvenile idio-

- pathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3793–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22981>.
37. Komp DM, Mcnamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood.* 1989;73(8):2128–32.
  38. Moller HJ, Aerts H, Gronbaek H, et al. Soluble CD163: a marker molecule for monocyte/macrophage activity in disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2002;237:29–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32825a6a79>.
  39. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(5):477–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32825a6a79>.
  40. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146(5):598–04. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
  41. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011 Apr;38(4):764–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100996>.
  42. Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2003 Mar;142(3):292–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2003.110>.
  43. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr.* 1996 Nov;129(5):750–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70160-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70160-9).
  44. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21039>.
  45. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Egeler RM, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002;100:2367–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>.
  46. Coca A, Bundy KW, Marston Bet Huggins J, Looney RJ. Macrophage activation syndrome: serological markers and treatment with anti-thymocyte globulin. *Clin Immunol.* 2009 Jul;132(1):10–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.02.005>.
  47. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):401–3.
  48. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A. Macrophage activation syndrome during anti-IL-1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis. *Paed Rheumatol Online.* 2005;(3):79–85.
  49. Kessler E, Vora S, Verbsky J. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012 Aug 29;10(1):30. DOI: 10.1186/1546-0096-10-30.
  50. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112802>.
  51. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(11):615–20. DOI: 10.1038/ncprheum0919. Epub 2008 Sep 30.
  52. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol.* 2010;37(4):879–80. DOI: 10.3899/jrheum.091046.
  53. Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):2081–4.
  54. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):417–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq218. Epub 2010 Aug 7.
  55. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy for EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Aug;29(8):56–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3180f61be3>.

#### Вопросы для самоконтроля:

1. Синдром активации макрофагов чаще развивается при ревматических заболеваниях:
  - А. сЮА
  - Б. Системная красная волчанка
  - В. Синдром Кавасаки
  - Г. Ювенильный дерматомиозит
2. В иммунопатогенезе САМ имеет значение снижение уровня:
  - А. NK-клеток
  - Б. CD25
  - В. CD163
3. К лабораторным маркерам САМ относится:
  - А. Повышение уровня СРБ
  - Б. Повышение СОЭ
  - В. Тромбоцитоз
  - Г. Гиперферритинемия
4. Диагностический уровень ферритина для САМ:
  - А. 150 мкг/л
  - Б. >500 мкг/л
  - В. 5000 мкг/л
  - Г. >10 000 мкг/л
5. Явления гемофагоцитоза могут быть подтверждены морфологическим исследованием:
  - А. Костного мозга
  - Б. Печени
  - В. Селезенки
  - Г. Лимфатических узлов
  - Д. Спинномозговой жидкости
  - Е. Всех вышеперечисленных органов и сред
6. В терапии САМ наиболее эффективен
  - А. ЦсА
  - Б. Метотрексат
  - В. Мофетила микофенолат
  - Г. ВВИГ