

М.А. Масчан^{1,2}, Г.А. Новичкова¹

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ, Москва

² Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Контактная информация:

Масчан Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии № 1 Российской детской клинической больницы

Адрес: 117997, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-23

Статья поступила: 14.05.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — редкое и зачастую фатальное расстройство регуляции иммунного ответа, в основе патогенеза которого лежат дефекты клеточной цитотоксичности и гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Различают генетически детерминированные формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и вторичные гемофагоцитарные синдромы, ассоциированные с инфекциями, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями и иммунодефицитами. В статье дается краткое описание патогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии гемофагоцитарных синдромов.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, иммуносупрессия, циклоспорин А, этопозид, дексаметазон.

Термин «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» очерчивает круг врожденных и приобретенных заболеваний, в основе которых 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. В клинике гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз определяется как характерное сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коагулопатия, дислипидемия) проявлений, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение.

Термин «гемофагоцитарный синдром» является полным синонимом термина «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» и подчеркивает синтетический подход к установ-

лению данного диагноза [1]. Понятие «гемофагоцитоз» обозначает патоморфологический феномен фагоцитоза зрелых форменных элементов крови тканевыми макрофагами. Феномен гемофагоцитоза широко распространен и данное понятие не является эквивалентом гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза как нозологической формы.

Согласно классификации, принятой Обществом по изучению гистиоцитозов в 1997 г., гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится к группе заболеваний с вариабельным клиническим течением, подгруппе заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда [2]. На наш взгляд к первичным, то есть генетически детерминированным гемофагоцитарным синдромам следует относить семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, а также ряд редких первичных иммуноде-

М.А. Maschan^{1,2}, G.A. Novichkova¹

¹ Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Hemophagocytal lymphohistiocytosis

Hemophagocytal lymphohistiocytosis is a rare and frequently fatal disorder of immune response regulation, based on defects of cell cytotoxicity and hyper production of pro-inflammatory cytokines. This disease is divided to genetically determinate types of hemophagocytal lymphohistiocytosis and secondary hemophagocytal syndromes, associated to infections, malignant neoplasm, autoimmune disease and immunodeficiency. The article gives a brief description of pathogenesis, clinical symptoms, and methods of hemophagocytal lymphohistiocytosis treatment.

Key words: hemophagocytal lymphohistiocytosis, immunosuppression, ciclosporin A, etoposide, dexamethasone.

фицитных состояний, при которых развитие гемофагоцитарного синдрома предопределено характером генетического дефекта (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдромы Chediak-Higashi, Griscelli тип II и Hermaski-Pudlak тип II) [3]. К вторичным гемофагоцитарным синдромам относят формы, развивающиеся в связи с инфекционным процессом, злокачественным новообразованием, аутоиммунной патологией, иммунодефицитами различной этиологии. Представление о современном подходе к классификации гемофагоцитарных синдромов дает рис. 1.

Следует подчеркнуть, что в ряде случаев отнесение заболевания к вторичным или первичным формам носит условный характер. По мере расшифровки молекулярных механизмов развития гемофагоцитарных синдромов и генетических изменений, стоящих за этими механизмами, граница между вторичными и генетически детерминированными лимфогистиоцитозами утрачивает четкость и становится «серой зоной». В 1-й части настоящего обзора обобщены данные о патогенезе, клинических проявлениях и терапии на примере семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза; во 2-й части рассматриваются вторичные гемофагоцитарные синдромы.

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Заболевание впервые описано в 1952 г. J.W. Farquhar и A.E. Claireaux [4]. Авторы сообщили о стремительно прогрессирующем, фатальном заболевании у двух новорожденных сибсов. В клинической картине доминировали лихорадка, рвота, диарея, повышенная возбудимость и выраженная спленомегалия. Лабораторные изменения были представлены нормохромной анемией, гранулоцитопенией и тромбоцитопенией. В обоих случаях заболевание закончилось летально. На аутопсии была выявлена значительная гистиоцитарная пролиферация в лимфоузлах, печени и почках с активным фагоцитозом эритроцитов.

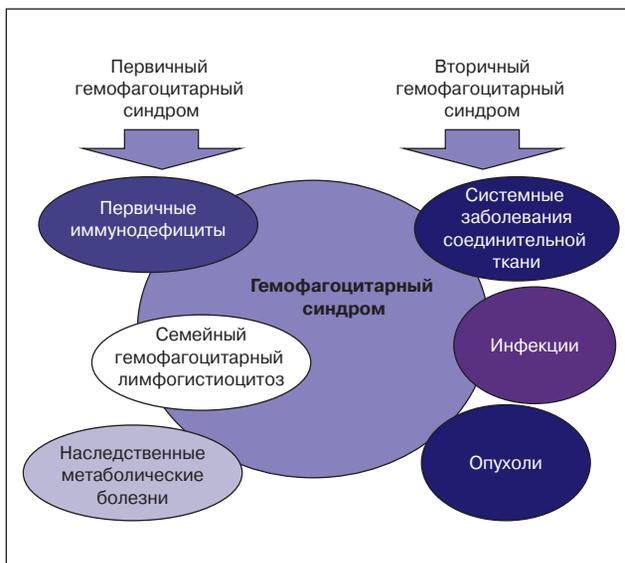
Патогенез

Гомеостаз иммунной системы подразумевает существование механизмов, координирующих запуск и остановку иммунного ответа в соответствии с необходимостью контроля инфекционного процесса.

При физиологическом развитии протективного иммунного ответа на инфекцию включаются механизмы, ограничивающие активацию эффекторов иммунной системы по мере эрадикации инфекционного агента. Важную, хотя и не вполне ясную роль в негативной регуляции клеточного иммунитета играют механизмы клеточной цитотоксичности, то есть комплекс внутриклеточных процессов, обеспечивающий высвобождение (экзоцитоз) цитотоксических гранул NK клеток и цитотоксических Т лимфоцитов в направлении клеток-мишеней [5–7].

В основе патогенеза первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза лежит нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, ведущее к дефекту негативной регуляции иммунного ответа. Дефект механизмов NK-клеточной и Т-клеточной цитотоксичности выявляется в стандартных тестах *in vitro* и рассматривается в качестве базового патологического процесса как при первичных, так и при вторичных формах гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Этот постулат получил фундаментальное подтвержде-

Рис. 1. Соотношение первичных и вторичных форм гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



ние в последние годы, когда была частично расшифрована генетическая природа первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и показано, что все идентифицированные мутации приводят так или иначе к нарушению функции цитотоксических гранул [6].

Взаимосвязь процессов клеточной цитотоксичности с механизмами негативной регуляции иммунного ответа остается предметом изучения. В качестве наиболее вероятных механизмов постулируются следующие:

- активность NK клеток и цитотоксических Т лимфоцитов обеспечивает уничтожение антиген-презентирующих клеток, участвующих в активации адаптивного иммунитета;
- экзоцитоз цитотоксических гранул обеспечивает «индуцированную активацией смерть клеток» — один из основных механизмов негативного контроля клеточного иммунитета [3].

Безусловно, нельзя исключить существование альтернативных механизмов.

Вторым важным элементом патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза является гиперцитокинемия. Аномально высокая концентрация ряда цитокинов в крови пациентов была убедительно продемонстрирована в ряде исследований. В результате активации Th1 лимфоцитов происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерферон (ИФН) γ , интерлейкины (ИЛ) 2, 6, 12, 18, которая не компенсируется продукцией противовоспалительных цитокинов (ИЛ 10 и др.) [8–10].

Активированные Th1- и Tc1 лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины, наиболее значимыми из которых являются ИФН γ и фактор некроза опухоли α . Гиперцитокинемия, или «цитокиновый шторм», активирует систему моноцитов/макрофагов, способствует их аккумуляции в органах и тканях, приводящей к органной дисфункции. Провоспалительные цитокины непосредственно обуславливают ряд характерных проявлений гемофагоцитарного синдрома, таких как лихорадка, метаболические нарушения, а также подавление кроветворения. Вследствие активации макрофагов развивается также цент-

ральный патоморфологический феномен заболевания — фагоцитоз зрелых форменных элементов крови [1]. Тонкие механизмы гемофагоцитоза не расшифрованы, однако, представляется вероятным, что патологический гемофагоцитоз является преувеличенным эквивалентом нормальных механизмов клиренса стареющих форменных элементов крови макрофагами.

Генетика и молекулярная биология

Наследственная природа семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза была постулирована в первых описаниях данной патологии. В настоящее время идентифицированы четыре генетических локуса, ассоциированных с развитием семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [11–15]. В 3 локусах определены гены, мутации в которых ведут к развитию заболевания. В табл. 1 суммирована информация о генетически детерминированных формах гемофагоцитарного синдрома, то есть семейном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и ряде первичных иммунодефицитов, закономерно сопровождающихся развитием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [3].

Продукты всех идентифицированных генов, а также генов, мутации которых ведут к развитию родственных генетических синдромов, принимают участие в экзоцитозе цитотоксических гранул либо являются их функционально значимым компонентом.

Эпидемиология

По данным J. Henter заболеваемость семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом составляет приблизительно 1,2 случая на 1 000 000 детей до 15 лет в год или 1 на 50 000 новорожденных в год [16]. Клиническая манифестация заболевания развивается у большинства пациентов на первом году жизни, редко — при рождении, примерно у 20% детей первые клинические признаки за-

болевания появляются в возрасте старше 3-х лет. Возраст манифестации в семье часто совпадает.

Клинические и лабораторные проявления

Клинически гемофагоцитарный синдром проявляется длительной лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии, спленомегалией, отечным синдромом, геморрагическим синдромом, гепатомегалией, симптомами поражения центральной нервной системы [17, 18].

Заболевание начинается, как правило, остро. Триггером клинической манифестации заболевания являются банальные инфекции (особенно герпес-вирусные). Клинических знаков, указывающих на предсуществующий иммунодефицит, выявить не удастся. Физическое и психомоторное развитие пациента до момента развития гемофагоцитарного синдрома обычно не страдает. На 1-м этапе обследования часто диагностируют «внутриутробную инфекцию» либо (на более поздних этапах развития болезни) «сепсис», «менингоэнцефалит». Некупирующаяся лихорадка и явления интоксикации становятся причиной госпитализации в инфекционный стационар, где при обследовании зачастую удается лабораторными методами подтвердить инфицирование цитомегаловирусом или другим распространенным патогеном. Назначение этиотропной терапии не приводит к существенному улучшению состояния пациента. Временное улучшение состояния может наблюдаться при назначении кортикостероидов «по тяжести состояния». Сохраняется лихорадка, прогрессирует гепатоспленомегалия, появляется и нарастает неврологическая симптоматика, включающая раздражительность, рвоту/срыгивание, отказ от еды, судороги, менингеальные знаки. В отдельных случаях начало заболевания проходит под маской изолированного энцефалита, энцефаломиелита, повторные приступы которого ведут к формированию стойкого неврологического дефицита [19].

Таблица 1. Генетические дефекты при первичных гемофагоцитарных синдромах

Заболевание	Локус	Ген	Белок	Функция	Клинический фенотип
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)1	9q21.3-22	?	?	?	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
FHL2	10q21-22	<i>PRF1</i>	Перфорин	Цитоллиз клеток-мишеней	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
FHL3	17q25	<i>UNC13D</i>	Munc13-4	Биогенез гранул	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
FHL4	6q24	<i>STX11</i>	Синтаксин	Биогенез гранул	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Синдром Chediak-Higashi	1q42.1	<i>LYST</i>	Регулятор трафика лизосом	Биогенез гранул	Дисфункция нейтрофилов, частичный альбинизм, гигантские гранулы в нейтрофилах, лейкопения + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Синдром Griscelli 2	15q15	<i>RAB27</i>	RAB27A	Биогенез гранул	Частичный альбинизм, тромбоцитопения + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Xq25	<i>SH2D1A</i>	SLAM-ассоциированный белок	Передача сигнала в НК- и Т лимфоцитах	Дисгаммаглобулинемия, лимфомы, фульминантная ЭБВ-инфекция + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Синдром Hermansky-Pudlak	5q14.1	<i>AP3B1</i>	βA-3P	Биогенез гранул	Частичный альбинизм, нейтропения, тромбоцитопатия + гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Клинические проявления заболевания, несмотря на тяжесть, не являются специфичными и позволяют установить диагноз гемофагоцитарного синдрома только в сочетании с характерными лабораторными проявлениями [20].

Лабораторные проявления облигатно включают цитопению периферической крови, с вовлечением 2-х и более ростков кроветворения. Как правило, на ранних этапах выявляют анемию и тромбоцитопению, затем, по мере прогрессии заболевания, развивается лейкопения и нейтропения. Характерно развитие коагулопатии, наиболее часто проявляющейся гипофибриногемией, реже — тотальной гипокоагуляцией, обусловленной печеночно-клеточной недостаточностью. Среди показателей биохимического анализа крови наиболее специфичным является гипертриглицеридемия, развитие которой обусловлено ингибированием липопротеин-липазы. Метаболические аномалии часто включают гипоальбуминемию, гипонатриемию, повышение уровня маркеров гепатоцеллюлярного повреждения: аланин- и аспартатаминотрансферазы (соответственно, АЛТ и АСТ) билирубина, лактатдегидрогеназы. Характерно повышение содержания ферритина сыворотки, порой до экстремального уровня (> 10 000 мкг/л). При анализе спинномозговой жидкости обнаруживают умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз (5–50 клеток в 1 мкл), повышение уровня белка. В миелограмме при стандартном окрашивании отмечается полиморфная картина костного мозга с активированными моноцитами/макрофагами, явлениями фагоцитоза клеточных элементов (эритроцитов, реже — тромбоцитов и лейкоцитов). Наиболее специфичным лабораторным проявлением гемофагоцитарного синдрома является снижение НК-клеточной цитотоксичности [21], которое сохраняется и после достижения ремиссии. Это может служить важным признаком при дифференциальной диагностике первичных и вторичных форм гемофагоцитарного синдрома.

Исследование молекулярных основ патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза позволило предложить ряд новых методик, позволяющих в ряде случаев не только подтвердить диагноз, но и определить генетический субвариант заболевания. К таким методикам относится определение экспрессии белка перфорина в Т лимфоцитах и НК клетках при помощи иммуногистохимического исследования биопсийного материала, либо проточной цитометрии [22]. Аномальная экспрессия маркера CD107 при исследовании цитотоксической функции активированных НК клеток позволяет верифицировать субварианты, обусловленные аномалиями экзоцитоза цитотоксических гранул [23]. Основные клинические и лабораторные проявления гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза суммированы в табл. 2.

Патоморфология

В костном мозге, селезенке, лимфатических узлах выявляется инфильтрация моноцитами/макрофагами, не несущими черт клеточной атипии. Инфильтрат содержит также существенное количество малых лимфоцитов. Феномен гемофагоцитоза удается выявить в 50–60% случаев. По мере прогрессии заболевания наблюдается обеднение клеточного инфильтрата, вплоть до развития картины аплазии костного мозга. Поражение печени проявляется лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией портальных трактов, что соответствует картине хронического персистирующего гепатита. Гемофагоцитоз в биоптате печени

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Клинические проявления	Лабораторные проявления
Лихорадка	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения
Спленомегалия	Гипофибриногемия, гипокоагуляция
Гепатомегалия	Гипертриглицеридемия, повышение уровня ферритина
Кровоточивость	Гипоальбуминемия, гипонатриемия
Лимфоаденопатия	Высокие уровни лактатдегидрогеназы, АЛТ, АСТ, билирубина
Желтуха	Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах
Неврологическая симптоматика: судороги, нарушения сознания, возбудимость, рвота, менингеальные знаки	Снижение активности НК-клеток
Отеки	Лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз, повышение содержания белка в спинномозговой жидкости

выявляют редко [24]. Гистология поражения нервной системы варьирует от лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации мозговых оболочек, периваскулярной инфильтрации до формирования очагов некроза вещества головного и, реже, спинного мозга с исходом в глиоз [25].

Диагностика

Диагноз гемофагоцитарного синдрома устанавливают на основании признанных международных диагностических критериев (табл. 3) [20, 26]. Для установления диагноза необходимо выполнение 5 из 8 клинических и лабораторных критериев. Следует подчеркнуть, что выявление гемофагоцитоза как патогистологического феномена не является ни необходимым, ни достаточным элементом для установления диагноза гемофагоцитарного синдрома. Вспомогательными диагностическими признаками являются неврологические симптомы в сочетании с умеренным плеоцитозом и повышенным уровнем белка в спинномозговой жидкости, повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина и лактатдегидрогеназы.

В пользу семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза свидетельствует развитие заболевания на первом году жизни, семейный анамнез, указывающий на ауто-сомно-рецессивное наследование (родственный брак, смерть сиблингов в младенчестве от «внутриутробной инфекции», «сепсиса»), персистенция дефектов клеточной цитотоксичности после достижения клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Окончательная верификация формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза выполняется на основании молекулярно-генетического анализа генов *PRF1*, *MUNC13D*, *STX11* а также (при наличии клинических и лабораторных

Таблица 3. Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (2004)

Показатели
• Лихорадка $\geq 38,5^\circ \text{C}$ > 7 дней
• Спленомегалия (печень выступает более чем 3 см из-под края реберной дуги)
• Цитопения в 2 и более линиях
Гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты < $100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы < $1 \times 10^9/\text{л}$
• Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия
– триглицериды $\geq 2,0$ ммол/л или $\geq 3\text{SD}$
– фибриноген $\leq 1,5$ г/л
• Ферритин ≥ 500 мкг/л
• sCD25 ≥ 2500 Ед/л
• Снижение активности NK-клеток
• Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

указаний) генов *SH2D1A*, *RAB27*. В России молекулярно-генетическая диагностика семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза выполняется на базе Медико-генетического научного центра РАМН.

Дифференциальный диагноз

После установления диагноза гемофагоцитарного синдрома необходимо дифференцировать вторичные формы с генетически детерминированными вариантами [27]. Часто задача эта становится трудноразрешимой, так как манифестация первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза может запускаться банальной инфекцией, а данные специальных верифицирующих исследований, как правило, недоступны на момент решения вопроса о терапии. С точки зрения последствий неконтролируемого развития заболевания, гемофагоцитарный синдром является одним из наиболее серьезных неотложных состояний в педиатрии, поэтому при наличии полного симптомокомплекса гемофагоцитарного синдрома и отсутствии однозначных указаний на устранимую первопричину, показано начало иммуносупрессивной химиотерапии по протоколу HLH-2004.

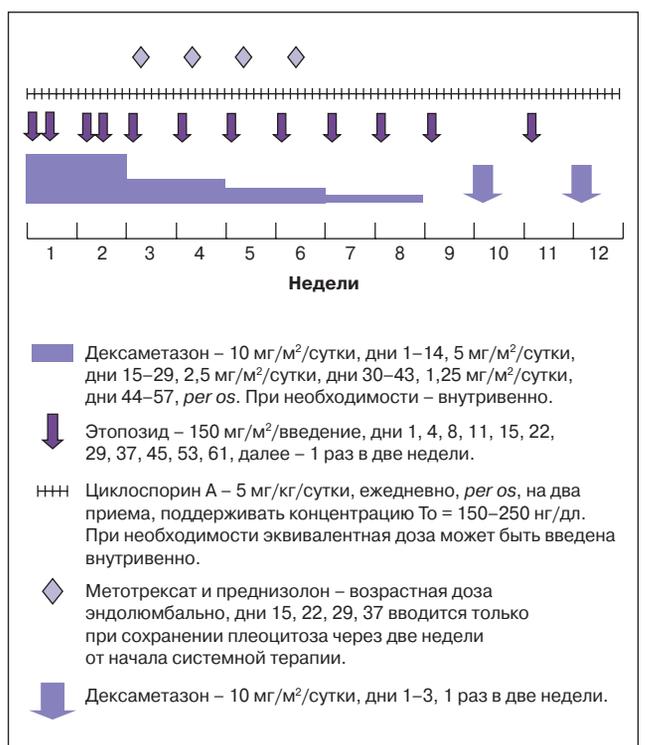
Терапия

Современная стратегия терапии семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза obligatно включает последовательное проведение комбинированной иммуносупрессивной химиотерапии и трансплантацию кроветворных стволовых клеток. Наиболее распространенная схема терапии предложена Международным обществом по изучению гистиоцитозов в протоколе HLH-94, с незначительными изменениями в протоколе HLH-2004 [28, 26]. Базовыми препаратами являются дексаметазон, этопозид и циклоспорин А. Циклоспорин А может применяться в виде внутривенной инфузии (Сандиммун) либо в виде микроэмульсии (Сандиммун Неорал). Единственным принципиальным отличием протокола HLH-2004 от более ранней

версии является начало терапии циклоспорином А с первых дней лечения. Общий план терапии представлен на рис. 2. Спинномозговые пункции с интратекальным введением метотрексата и преднизолона выполняются в том случае, если контроль за патологическим процессом на территории ЦНС не достигается системной терапией. Комбинированное применение этих препаратов позволяет установить полный либо частичный контроль за клиническими и лабораторными проявлениями заболевания более чем у 90% пациентов [29]. Альтернативный подход к терапии состоит в комбинированной иммуносупрессии антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А [30]. К сожалению, достижение ремиссии является лишь первым шагом на пути к излечению. В случае, если не удастся своевременно выполнить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, вероятность рецидива и смерти от заболевания приближается к 100%. При своевременном выполнении трансплантации общая выживаемость составляет более 60% [29]. Следует отметить, что качество жизни пациентов, перенесших трансплантацию может существенно страдать в связи с проявлениями хронической реакции трансплантат-против-хозяина и неврологическим дефицитом, сформировавшимся в исходе специфического поражения ЦНС.

При подготовке к трансплантации принципиальными вопросами являются выбор донора, а также режима кондиционирования. Оптимальные результаты трансплантации достигаются при использовании родственного совместимого донора; близки по эффективности трансплантации от неродственного совместимого донора. Результаты трансплантации от частично-совместимых неродственных и родственных (гаплоидентичных) доноров существенно уступают трансплантациям от гистосовмес-

Рис. 2. Схема терапии, протокол HLH-2004



Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

САНДИММУН® Неорал® (SANDIMMUN® NEORAL®)

Сандиммун® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин, Сандиммун® Неорал®, Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксидирированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы, профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ), для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорино или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксидирированному касторовому маслу (например, Кремфор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадиопином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от

грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, веролюпус, сирополмус, репаглинд, производные фибровой кислоты; кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метопролол, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеза; иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой; продрявленный, тиклопидин, сульфинилазон, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagnesемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроangiопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке, Сандиммун® Неорал, Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке, Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия



000 «Новartis Фарма»

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.

Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.

<http://www.novartis.ru>



тимого сиблинга, однако, и в этом случае вероятность успеха превышает 40% [31–34]. Малое число выполненных трансплантаций неродственной пуповинной крови не позволяет объективно судить о преимуществах и недостатках данного источника стволовых клеток. При выполнении трансплантации от родственного совместимого сиблинга необходимо детальное обследование донора с целью исключения доклинической фазы заболевания. Следует подчеркнуть, что выполнение трансплантации от «неидеального» донора в «идеальное» время, то есть в период ремиссии или стабилизации заболевания, дает пациенту существенно больше шансов на благополучный исход, чем многомесячное ожидание «идеального» донора, приводящее к реактивации заболевания и смерти до трансплантации.

Традиционно в качестве стандартного режима кондиционирования предлагается миелоаблативный режим с включением бусульфана в дозе 16–20 мг/кг, циклофосфамида в дозе 200 мг/кг и этопозида в дозе 900 мг/м². Данная установка основана на историческом опыте, свидетельствующем о высокой частоте неприжизнения трансплантата, особенно при выполнении трансплантации вне ремиссии. В ряде публикаций последнего времени прослеживается тенденция к применению режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, основанных на применении нуклеозидных аналогов (флударабин) и антилимфоцитарных антител (АТГ, алемтузумаб). Принимая во внимание незлокачественную природу заболевания, распространение таких режимов кондиционирования представляется перспективным [10, 35].

Вторичный гемофагоцитарный синдром

В современных представлениях о вторичном гемофагоцитарном синдроме получили отражение результаты клинических наблюдений и лабораторных исследований в различных областях медицины. На протяжении нескольких десятилетий было убедительно продемонстрировано, что симптомокомплекс гемофагоцитарного синдрома может развиваться при различных приобретенных заболеваниях, включая инфекции, злокачественные новообразования, системные аутоиммунные заболевания, а также

при первичных иммунодефицитах и наследственной метаболической патологии [36]. Обобщить механизмы развития вторичных гемофагоцитарных синдромов не представляется возможным в связи с гетерогенностью данной нозологической группы и недостатком фундаментальных исследований в этой области. Общим финальным результатом патологической регуляции иммунной системы является, как и при первичных лимфогистиоцитозах, активация Т лимфоцитов и макрофагов и гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Ниже суммированы базовые представления об основных группах вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозах [36].

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией

Ассоциация ненаследственных форм гемофагоцитарного синдрома с течением инфекции была впервые описана в группе пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию после трансплантации солидных органов [37]. Развитие гемофагоцитарного синдрома может сопровождать вирусные инфекции, особенно инфекции герпес-вирусами, бактериями, микромицетами и простейшими [38]. В табл. 4 представлены основные патогены, ассоциированные с развитием гемофагоцитарного синдрома.

Подчеркнем, что для каждого инфекционного агента развитие гемофагоцитарного синдрома является редким, непрогнозируемым осложнением и его диагностика требует от врача-инфекциониста известной настороженности и твердых представлений о диагностических критериях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Возможны два клинических сценария развития гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с инфекцией: в первом случае гемофагоцитарный синдром развивается у пациента с установленным диагнозом инфекционного заболевания; во втором — инфекция манифестирует одновременно с гемофагоцитарным синдромом, выдвигая на первый план вопрос о дифференциальной диагностике первичного и вторичного гемофагоцитарного синдрома.

В клинике патогномичные проявления конкретной инфекционной патологии сочетаются с типическими чертами гемофагоцитарного синдрома. Вне зависимости от

Таблица 4. Микроорганизмы, ассоциированные с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом

Вирусы	Бактерии	Грибы	Простейшие
Вирус Эпштейна–Барр	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Leishmania</i>
Цитомегаловирус	<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Babesia</i>
Герпес симплекс	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
Варицелла зостер	<i>Coxiella burnetti</i> (лихорадка Q)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Герпес 6 типа	<i>Ehrlichia</i>	<i>Penicillium marneffeii</i>	
Герпес 8 типа	<i>Mycoplasma pneumonia</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>	
ВИЧ	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Trichophyton beigeli</i>	
Аденовирусы	<i>Rickettsia</i>		
Гепатит А	<i>Mycobacterium avium/intracellulare</i>		
Гепатит В	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
Гепатит С	<i>Borrelia burgdorferi</i> (болезнь Лайма)		
Парвовирус В19	<i>Leptospira</i>		
Краснуха (у взрослых)	<i>Spirocheta pallidum</i> (врожденный сифилис)		
Грипп А (H5N1)			
Парагрипп III тип			
Денге			

временного соотношения гемофагоцитарного синдрома и инфекционного процесса, центральным становится вопрос об оптимальном балансе этиотропной и иммуносупрессивной терапии. С одной стороны, этиотропной терапии может быть недостаточно для контроля гемофагоцитарного синдрома, который зачастую непосредственно угрожает жизни пациента, с другой стороны, интенсивная иммуносупрессия может критически осложнить контроль инфекционного процесса, особенно если речь идет о диссеминированной микобактериальной или грибковой инфекции. Единого регламентированного подхода к терапии гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с инфекцией не существует. С целью контроля гемофагоцитарного синдрома к этиотропной антимикробной терапии добавляют инфузию высокодозного иммуноглобулина в дозе 1–2 г/кг/курс [39]. В зависимости от тяжести гемофагоцитарного синдрома и темпов прогрессии после начала этиотропной терапии принимают решение о необходимости, сроках и объеме иммуносупрессивной терапии, которая обычно включает кортикостероиды в дозе от 2 до 30 мг/кг/сутки (по преднизолону) и циклоспорин А. Дополнительно, с целью контроля гиперцитокинемии может выполняться терапевтический плазмаферез. Исключение составляет гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ассоциированный с вирусом Эпштейн–Барр (ЭБВ-инфекция). Это необычное осложнение ЭБВ-инфекции относительно часто встречается в Юго-Восточной Азии. Патогенетически ЭБВ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром представляет собой эктопическое инфицирование Т лимфоцитов и НК клеток вирусом Эпштейн–Барр, ведущее к моноклональной пролиферации последних и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [40–42]. Для гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с ЭБВ-инфекцией характерно тяжелое прогрессирующее течение. Для контроля заболевания требуется полноценная терапия этопозидом, дексаметазоном и циклоспорином А в соответствии с рекомендациями протокола для первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, а в ряде случаев и трансплантация костного мозга [43, 44].

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный со злокачественными опухолями

Гемофагоцитарный синдром может сопровождать различные злокачественные опухоли, такие как острый лимфобластный лейкоз, герминогенно-клеточные опухоли, карциномы, чаще всего — неходжкинские лимфомы [45–47]. Развитие гемофагоцитарного синдрома может происходить во время проведения химиотерапии у пациентов с установленным ранее диагнозом злокачественного новообразования, либо являться первым клиническим проявлением опухолевого процесса. Патогенетически развитие гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с опухолью, может быть обусловлено ятрогенной иммуносупрессией, либо аномальной биологической активностью опухолевых клеток. Для детей и молодых взрослых наиболее характерна связь гемофагоцитарного синдрома с ЭБВ-ассоциированными НК/Т-клеточными лейкозами/лимфомами и анапластическими крупноклеточными лимфомами, для взрослых — с В-клеточными лимфомами [48–50]. Дифференциальный диагноз не представляет трудностей у пациентов с установленным диагнозом злокачественно-

го новообразования, однако, требует исключительно скрупулезного анализа гистологического материала при развитии ГФС в дебюте лимфомы, при отсутствии значимого объемного процесса. Современный иммуногистохимический, цитометрический анализ, исследование клональности, цитогенетические и молекулярно-биологические методы позволяют верифицировать диагноз даже при наличии минорной опухолевой популяции.

Терапия гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с опухолями, должна включать препараты, направленные на контроль гемофагоцитарного синдрома, то есть кортикостероиды, этопозид и циклоспорин А в различных комбинациях. Интеграция этих препаратов в программную химиотерапию, соответствующую нозологии, требует индивидуализации и зачастую отступление от стандартного протокола.

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями

В литературе, посвященной проблемам детской ревматологии, с середины 1980-х годов вошел в употребление термин «синдром активации макрофагов». Этим термином обозначали цитопению, идиопатическое поражение печени, сопровождающееся тяжелой коагулопатией у пациентов с системной формой ювенильного ревматоидного артрита. Морфологически в биоптате печени выявляли картину активного гепатита с лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией портальных трактов, а в костном мозге — гистиоцитарную инфильтрацию с явлениями гемофагоцитоза. С течением времени стало очевидно, что в совокупности клинических и лабораторных проявлений синдром активации макрофагов в значительной степени идентичен симптомокомплексу, известному в гематологии как гемофагоцитарный синдром [51–53].

Гемофагоцитарный синдром может сопровождать такие заболевания, как системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, системную склеродерму, однако, чаще всего встречается при системном ювенильном ревматоидном артрите [54]. Клинико-лабораторный симптомокомплекс гемофагоцитарного синдрома в целом соответствует классическому описанию, отличаясь в некоторых деталях, таких как частота поражения ЦНС, которое существенно чаще встречается при первичных формах. Гемофагоцитарный синдром может развиваться как в дебюте заболевания, так и во время иммуносупрессивной терапии. Относительный вклад дисфункции иммунной системы в рамках основного заболевания и ятрогенной иммуномодуляции в развитие синдрома активации макрофагов не ясен. Показано, что у части пациентов с системным ювенильным ревматоидным артритом выявляются транзиторные аномалии функции НК клеток, аналогичные таковым при семейном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [55]. По мере разрешения патологического процесса показатели клеточной цитотоксичности восстанавливаются до нормальных значений.

Дифференциальный диагноз гемофагоцитарного синдрома и обострения течения ювенильного ревматоидного артрита представляет определенную трудность, так как ряд клинических проявлений активности заболевания, таких как лихорадка и спленомегалия характерны как для системного ювенильного ревматоидного артрита в стадии

Таблица 5. Дифференциальный диагноз гемофагоцитарного синдрома и обострения системного ювенильного ревматоидного артрита

Проявление	Обострение ювенильного ревматоидного артрита	Гемофагоцитарный синдром
Лихорадка	Интермиттирующая	Постоянная
Сыпь	Преходящая, пятнистая	Геморрагическая
Гепатоспленомегалия	+	+
Лимфоаденопатия	+	+
Артрит	+	-
Серозит	+	-
Энцефалопатия	-	+
Лейкоциты/нейтрофилы	↑↑	↓↓
Гемоглобин	↓, микроцитоз	↓
Тромбоциты	↑↑	Норма или ↓
СОЭ	↑↑	Норма или ↓
Билирубин, АЛТ, АСТ	Норма или ↑	↑↑
Протромбиновый индекс/АЧТВ	Норма	↓↓
Фибриноген	↑↑	↓↓
Ферритин	↑	↑↑
Растворимый CD25, CD163	Норма или ↑	↑↑

обострения, так и для гемофагоцитарного синдрома. В табл. 5 суммированы дифференциально-диагностические признаки гемофагоцитарного синдрома и ювенильного ревматоидного артрита.

Терапия, как правило, включает внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина, кортикостероиды в режиме пульс-терапии и циклоспорин А. Этопозид резервируется для редких случаев агрессивного течения гемофагоцитарного синдрома и прогрессии на фоне проведения стартовой иммуносупрессивной терапии.

Заключение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — жизнеугрожающее нарушение регуляции иммунного ответа, требующее междисциплинарного взаимодействия на этапе установления диагноза и проведения современной иммуносупрессивной и сопроводительной терапии. Внедрение в педиатрическую практику единых диагностических критериев и алгоритма терапии позволит своевременно выявлять и лечить пациентов с этой тяжелой патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favara В.Е. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome // Semin. Diagn. Pathol. — 1992. — V. 9, № 1. — P. 63–74.
2. Новичкова Г.А., Минков М., Масчан М.А., Чернов В.М. Гистиоцитозы в кн. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. — М., 2007.
3. Arceci R.J. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes // Curr. Opin. Hematol. — 2008. — V. 15, № 4. — P. 359–367.
4. Farquhar J.W., Claireaux A.E. Familial haemophagocytic reticulosis // Arch. Dis. Child. — 1952. — V. 27, № 136. — P. 519–525.
5. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a lethal disorder of immune regulation // J. Pediatr. — 1997. — V. 130, № 3. — P. 337–338.
6. Henter J.I. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: importance of perforin in lymphocyte-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis // Med. Pediatr. Oncol. — 2002. — V. 38, № 5. — P. 305–309.
7. Voskoboinik I., Smyth M.J., Trapani J.A. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — V. 6, № 12. — P. 940–952.
8. Henter J.I., Elinder G., Soder O. et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Blood. — 1991. — V. 78, № 11. — P. 2918–2922.
9. Osugi Y. Hara J., Tagawa S. et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis // Blood. — 1997. — V. 89, № 11. — P. 4100–4103.
10. Jordan M., Filipovich A.H. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step // Bone Marrow Transplant. — 2008. — V. 42, № 7. — P. 433–437.
11. Dufourcq-Lagelouse R., Jabado N., Deist F. et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21–22 and evidence for heterogeneity // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — V. 64, № 1. — P. 172–179.
12. Ohadi M., Lalloz M.R., Sham P. et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3–22 by homozygosity mapping // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — V. 64, № 1. — P. 165–171.
13. Stepp S.E., Dufourcq-Lagelouse R., Deist F. et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Science. — 1999. — V. 286, № 5446. — P. 1957–1959.

14. Stadt U., Schmidt S., Kasper B. et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11 // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — V. 14, № 6. — P. 827–834.
15. 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. — V. 115, № 4. — P. 461–473.
16. Henter J.I., Elinder G., Soder O. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Acta Paediatr. Scand.* — 1991. — V. 80, № 4. — P. 428–435.
17. Arico M., Janka G., Fischer A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society // *Leukemia.* — 1996. — V. 10, № 2. — P. 197–203.
18. Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Eur. J. Pediatr.* — 1983. — V. 140, № 3. — P. 221–230.
19. Haddad E., Sulis M.L., Jabado N. et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* — 1997. — V. 89, № 3. — P. 794–800.
20. Henter J.I., Elinder G., Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society // *Semin. Oncol.* — 1991. — V. 18, № 1. — P. 29–33.
21. Egeler R.M., Shapiro R., Loechelt B. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1996. — V. 18, № 4. — P. 340–345.
22. Kogawa K., Lee S. M., Villanueva J. et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members // *Blood.* — 2002. — V. 99, № 1. — P. 61–66.
23. Marcenaro S., Gallo F., Martini S. et al. Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13–4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease // *Blood.* — 2006. — V. 108, № 7. — P. 2316–2323.
24. Nezelof C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a syndrome: correlation of clinicopathological data // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1989. — V. 6, № 3. — P. 207–211.
25. Henter J.I., Nennesmo, I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Pediatr.* — 1997. — V. 130, № 3. — P. 358–365.
26. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2007. — V. 48, № 2. — P. 124–131.
27. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment // *Int. J. Hematol.* — 1997. — V. 66, № 2. — P. 135–151.
28. Henter J.I., Arico M., Egeler R.M. et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — V. 28, № 5. — P. 342–347.
29. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Aric, M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation // *Blood.* — 2002. — V. 100, № 7. — P. 2367–2373.
30. Mahlaoui N., Ouachee-Chardin M. et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients // *Pediatrics.* — 2007. — V. 120, № 3. — e622–e628.
31. Adachi S., Kubota M., Akiyama Y. et al. Successful bone marrow transplantation from an HLA-identical unrelated donor in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Bone Marrow Transplant.* — 1997. — V. 19, № 2. — P. 183–185.
32. Baker K.S., Delaat C.A., Steinbuch M. et al. Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation // *Blood.* — 1997. — V. 89, № 10. — P. 3857–3863.
33. Jabado N., de Graeff-Meeder E.R., Cavazzana-Calvo M. et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors // *Blood.* — 1997. — V. 90, № 12. — P. 4743–4748.
34. Ouachee-Chardin M., Elie C. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients // *Pediatrics.* — 2006. — V. 117, № 4. — e743–e750.
35. Cooper N., Rao K., Gilmour K. et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* — 2006. — V. 107, № 3. — P. 1233–1236.
36. Janka G., Imashuku S., Elinder G. et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 1998. — V. 12, № 2. — P. 435–444.
37. 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. — V. 44, № 3. — P. 993–1002.
38. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection // *Emerg. Infect. Dis.* — 2000. — V. 6, № 6. — P. 601–608.
39. Asci G., Toz H., Ozkahya M. et al. High-dose immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with hemophagocytic histiocytic syndrome // *J. Nephrol.* — 2006. — V. 19, № 3. — P. 322–326.
40. Kasahara Y., Yachie A., Takei K. et al. Differential cellular targets of Epstein–Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection // *Blood.* — 2001. — V. 98, № 6. — P. 1882–1888.
41. Kasahara Y., Yachie A. Cell type specific infection of Epstein–Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002. — V. 44, № 3. — P. 283–294.
42. Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H. et al. Epstein–Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 92, № 3. — P. 1444–1450.
43. Imashuku S., Hibi S., Ohara T. et al. Effective control of Epstein–Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society // *Blood.* — 1999. — V. 93, № 6. — P. 1869–1874.
44. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T. et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — V. 19, № 10. — P. 2665–2673.
45. Myers T.J., Kessimian N., Schwartz S. Mediastinal germ cell tumor associated with the hemophagocytic syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — V. 109, № 6. — P. 504–505.
46. Nakamoto T., Ogawa S., Mano H. et al. Hemophagocytic syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type // *Am. J. Hematol.* — 1994. — V. 47, № 4. — P. 335–336.
47. Okada Y., Nakanishi I., Nomura H. et al. Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome // *Pathol. Res. Pract.* — 1994. — V. 190, № 7. — P. 718–724.
48. Takahashi N., Miura I., Chubachi A. et al. A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer (NK)-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal-type NK/T-cell lymphoma // *Int. J. Hematol.* — 2001. — V. 74, № 3. — P. 303–308.
49. Chin M., Mugishima H., Takamura M. et al. Hemophagocytic syndrome and hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma with isochromosome 7q and 8 trisomy // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004. — V. 26, № 6. — P. 375–378.
50. Shimazaki C., Inaba T., Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome // *Leuk. Lymphoma.* — 2000. — V. 38, № 1–2. — P. 121–130.
51. Grom A.A. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2003. — V. 15, № 5. — P. 587–590.
52. Morris J.A., Adamson A.R., Holt P.J. Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 1985. — V. 44, № 5. — P. 349–353.
53. Prieur A.M., Fischer A., Griscelli C. Still's disease and haemophagocytic syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 1985. — V. 44, № 11. — P. 806.
54. Cortis E., Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2006. — V. 95, № 452. — P. 38–41.
55. Grom A.A. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50, № 3. — P. 689–698.