

М.А. Масчан¹, Н.В. Полтавец²

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

² Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии

Контактная информация:

Масчан Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ

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

Статья поступила: 12.02.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром — тяжелое заболевание, в основе которого лежит расстройство регуляции иммунного ответа, приводящее к неконтролируемой активации цитотоксических Т лимфоцитов и макрофагов и, как следствие, тяжелому воспалительному повреждению органов. Причиной болезни является генетический дефект регуляторных механизмов или приобретенная дисфункция иммунной системы при тяжелых инфекциях, аутоиммунных заболеваниях и некоторых опухолях. Гемофагоцитарный синдром — угрожающее жизни состояние. Своевременная диагностика и интенсивная терапия являются ключом к излечению и требуют от врачей отделений интенсивной и неотложной педиатрии знаний о принципах диагностики и лечения данной патологии. В настоящей статье суммированы современные представления о биологии и клинике гемофагоцитарных синдромов, представлены данные авторов о генетической структуре когорты российских пациентов и даны рекомендации по выбору терапии.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, клинические проявления, диагностика, дети.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС) — тяжелое заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация эффекторов клеточного иммунитета. Активация цитотоксических Т лимфоцитов и тканевых макрофагов (гистиоцитов) сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и приводит, прямо или опосредованно, к тяжелой органной дисфункции. Причиной болезни может быть генетический дефект (как при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе) или приобретенное

расстройство механизмов регуляции иммунитета (как при вторичных гемофагоцитарных синдромах).

За полвека, прошедших с момента первых клинических описаний болезни, представление о гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе как о казуистически редком наследственном синдроме, представляющем интерес исключительно для детских гематологов, подверглось существенному пересмотру. В настоящее время постепенно формируется взгляд на гемофагоцитарный синдром как универсальный клинико-патологический фено-

М.А. Maschan¹, N.V. Poltavets²

¹ Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

² Medical Genetic Research Center, Moscow

Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics

Hemophagocytic lymphohistiocytosis, or hemophagocytic syndrome — is a serious disease, which is based on the disorder of regulation of the immune response that leads to an uncontrolled activation of cytotoxic T-lymphocytes and macrophages and, consequently, to a severe inflammatory organs damage. The cause of the disease is a genetic defect of regulatory mechanisms or acquired immune system dysfunction in severe infections, autoimmune diseases and certain tumors. Hemophagocytic syndrome — is a life-threatening condition. Early diagnostics and intensive care are the key to a cure and requires intensive medical and emergency pediatrics knowledge of the principles of diagnostics and treatment of this disease. This article summarizes the current understanding of biology and clinical hemophagocytic syndrome. The authors presented their data on the genetic structure of Russian patients cohort and provide recommendations on the choice of therapy.

Key words: hemophagocytic syndrome, clinical course, diagnostics, children.

мен, развитие которого может проходить в контексте широкого круга болезней различной этиологии. Такое расширенное понимание гемофагоцитарного синдрома выводит проблему в зону внимания общей педиатрии и, в первую очередь, неотложной и интенсивной. Это связано с тем, что развитие ГФС сопровождается тяжелыми метаболическими, гематологическими и неврологическими нарушениями, непосредственно угрожающими жизни пациента. Ранняя диагностика делает возможной эффективную терапию и, в конечном счете, излечение, однако в реальности поздняя диагностика и начало терапии являются скорее правилом, чем исключением. Зачастую диагноз устанавливается *post mortem*, либо вовсе ускользает от клиницистов и патологов. Сложность диагностики обусловлена недостаточным знанием врачей о распространенности и тяжести данной болезни, ограниченной доступностью ряда диагностических тестов, отсутствием патогномичных симптомов и необходимостью тщательного анализа клинических и лабораторных данных, с точки зрения их соответствия принятым диагностическим критериям.

Классификация и эпидемиология

Согласно классификации, принятой Обществом по изучению гистиоцитозов в 1997 г., гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится к группе гистиоцитозов с варибельным клиническим течением [1]. К первичным, то есть генетически детерминированным, относят собственно семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и ряд редких первичных иммунодефицитов (рис. 1). Заболеваемость семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом составляет 1 на 1 000 000 детей в возрасте до 15 лет в год. Клиническая манифестация заболевания развивается у большинства пациентов на первом году жизни, редко — при рождении, примерно у 20% пациентов первые клинические признаки заболевания появляются в возрасте старше 3 лет [2]. К вторичным гемофагоцитарным синдромам относят формы, развивающиеся у пациентов с инфекционными, опухолевыми, аутоиммунными и наследственными болезнями. Основные причины вторичных гемофагоцитарных синдромов суммированы на рис. 1. Эпидемиологическая характеристика вторич-

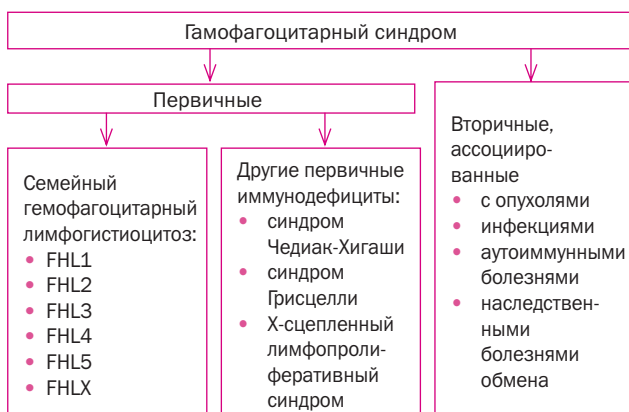
ных гемофагоцитарных синдромов не представляется возможной ввиду гетерогенности популяции, отсутствия универсальных диагностических критериев и качественных популяционных исследований [3].

Клинические и лабораторные проявления болезни Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Клинически гемофагоцитарный синдром проявляется стойкой лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии, гепатоспленомегалией, отеком синдромом, кровоточивостью, симптомами поражения центральной нервной системы. Начинается, как правило, остро. Триггером клинической манифестации являются банальные инфекции. На этапе первичной диагностики часто диагностируют «внутриутробную инфекцию», «сепсис», «менингоэнцефалит». Назначение антимикробной терапии не приводит к существенной положительной динамике состояния пациента. Временное улучшение может наблюдаться при назначении кортикостероидов «по тяжести состояния». Сохраняется лихорадка, прогрессирует гепатоспленомегалия, появляется геморрагический синдром, нарастает неврологическая симптоматика, включающая раздражительность, рвоту/срыгивание, отказ от еды, судороги, нарушения сознания, менингеальные симптомы [4]. В отдельных случаях начало заболевания проходит под маской изолированного энцефалита, энцефаломиелимита, повторные приступы которого ведут к формированию стойкого неврологического дефицита [5].

Клинические проявления заболевания дополняются характерными лабораторными изменениями, облигатно включающими цитопению периферической крови, с вовлечением 2 и более ростков кроветворения. Как правило, на ранних этапах выявляют анемию и тромбоцитопению, затем, по мере прогрессирования заболевания, развиваются лейкопения и нейтропения. Характерно развитие коагулопатии, проявляющейся гипофибриногенемией, реже — тотальной гипокоагуляцией. Среди показателей биохимического анализа крови наиболее характерны гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровней билирубина, лактатдегидрогеназы. Характерно повышение содержания ферритина сыворотки, порой до экстремальных значений (> 10 000 мкг/л). При анализе спинномозговой жидкости обнаруживают умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка. В миелограмме при стандартном окрашивании выявляют полиморфный клеточный состав с признаками активации моноцитов/макрофагов, явлениями фагоцитоза клеточных элементов (эритроцитов, реже — тромбоцитов и лейкоцитов), в финале болезни часто наблюдают глубокую аплазию костного мозга. Наиболее специфичным лабораторным проявлением гемофагоцитарного синдрома является снижение NK (натуральные киллеры) клеточной цитотоксичности, характерно также повышение содержания в сыворотке маркеров активации Т лимфоцитов и макрофагов — растворимых форм мембранных молекул sCD25 (sIL-2R) и sCD163, соответственно [6].

Рис. 1. Классификация гемофагоцитарных синдромов



Вторичный гемофагоцитарный синдром. Основные клинические и лабораторные проявления вторичного ГФС по определению идентичны первичному, но в клинике вторичного гемофагоцитарного синдрома такие классические проявления, как лихорадка, спленомегалия и коагулопатия, сосуществуют с клиникой основной болезни. Концептуально можно обозначить два сценария развития вторичного ГФС. В первом случае ГФС развивается у пациента с установленным ранее диагнозом основного заболевания, например ювенильного хронического артрита или неходжкинской лимфомы. В этой ситуации после установления диагноза ГФС основным вопросом становится эффективная интеграция терапевтических элементов, направленных на контроль ГФС, в общий план программной терапии. Более сложной, с точки зрения диагностики, ситуацией является развитие ГФС в дебюте основного заболевания, до появления типичных клинических симптомов и гистологической верификации злокачественного новообразования. В таком случае центральным вопросом становится дифференциальный диагноз первичных и вторичных форм. Крайне сложным вопросом является определение места инфекций в развитии ГФС. С одной стороны, инфекции, как правило, выполняют роль триггера при манифестации первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и развитии вторичного ГФС у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. С другой стороны, многие тяжелые инфекции могут сопровождаться развитием вторичного ГФС. Таким образом, идентификация инфекционного агента не указывает однозначно на генез ГФС и должна интерпретироваться лишь в широком контексте динамики клинических и лабораторных проявлений болезни [7–9].

Патогенез. Физиологическое развитие иммунного ответа на инфекцию включает механизмы, ограничивающие активацию эффекторов иммунной системы по мере установления контроля над инфекционным процессом. В основе патогенеза первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) лежит нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, обусловленное дефицитом перфорина или нарушением экзоцитоза гранул NK клеток и ЦТЛ [10, 11]. Взаимосвязь процессов клеточной цитотоксичности с механизмами негативной регуляции иммунного ответа остается предметом изучения. В качестве вероятных механизмов постулируются следующие: 1) неспособность цитотоксических клеток эффективно элиминировать инфицированные клетки приводит к персистирующей презентации антигена и продленной активации CD8 позитивных Т лимфоцитов; 2) активность NK клеток и цитотоксических Т лимфоцитов обеспечивает супрессию антиген-презентирующих клеток, участвующих в активации адаптивного иммунитета; 3) экзоцитоз цитотоксических гранул участвует в реализации «индуцированной активацией смерти клеток» — одного из механизмов негативного контроля иммунного ответа. Вторым важным этапом патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза является гиперцитокинемия [12]. В результате активации Th1/Tc1 лимфоцитов происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов,

таких как интерферон (IFN) γ , интерлейкины (IL) 2, 12, 18, которая не компенсируется продукцией противовоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, в первую очередь IFN γ , активируют моноциты/макрофаги, способствуют их аккумуляции в тканях и продукции моноцитарных цитокинов, таких как TNF α , IL 1, 6. Продукция медиаторов воспаления в органах вызывает тяжелое повреждение и органную дисфункцию. Провоспалительные цитокины непосредственно обуславливают ряд характерных проявлений гемофагоцитарного синдрома, таких как лихорадка, метаболические нарушения, а также, в значительной степени, подавление кроветворения. Вследствие активации макрофагов развивается также центральный патоморфологический феномен болезни — фагоцитоз зрелых форменных элементов крови.

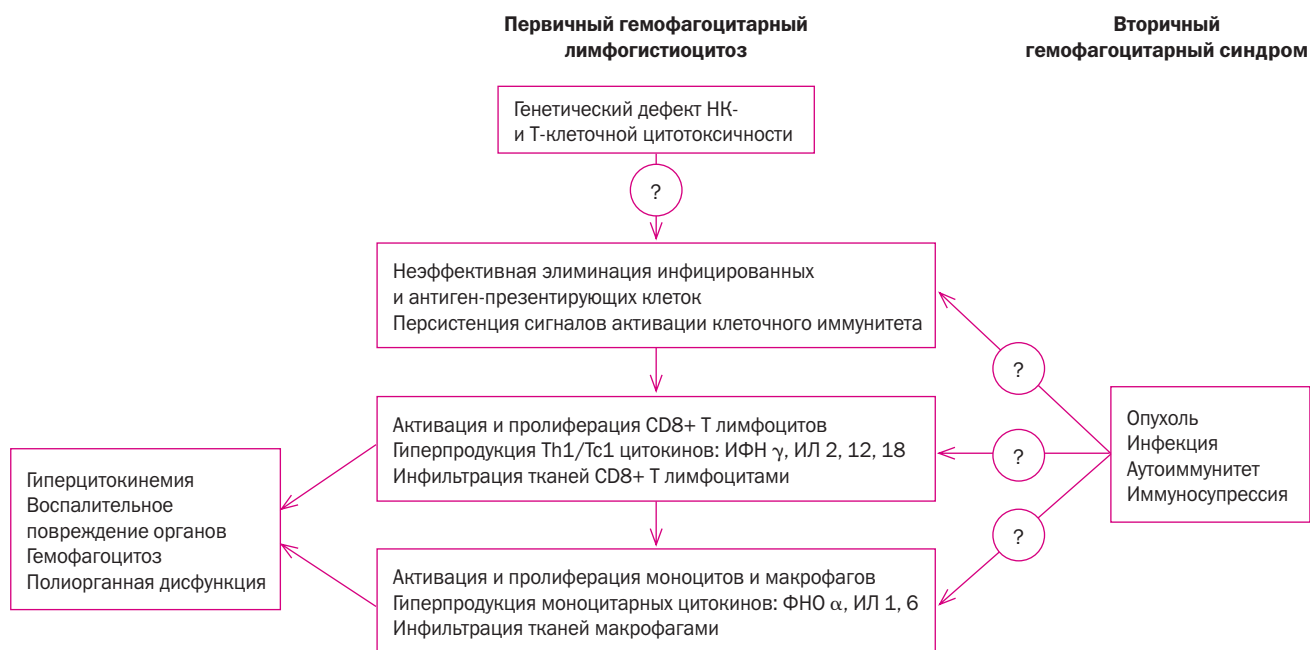
Биология вторичных гемофагоцитарных синдромов менее изучена ввиду сложности выделения гомогенной группы пациентов с данной патологией. Очевидно, что финальные этапы развития ГФС, такие как гиперцитокинемия, лимфогистиоцитарная инфильтрация органов, воспалительное повреждение и формирование органной дисфункции, являются универсальными для вторичных и первичных форм. Механизмы, ответственные за запуск патологического процесса, отличаются при различных вариантах вторичного ГФС. Так, отсроченная элиминация патогена, обусловленная иммуносупрессивной терапией или особенностями иммунореактивности пациента, обуславливает персистенцию активирующих сигналов при ГФС, ассоциированных с инфекцией. При злокачественных новообразованиях, особенно неходжкинских лимфомах, источником, активирующим цитокины, могут быть опухолевые клетки [3]. Аналогичная ситуация наблюдается при ГЛГ, ассоциированных с инфекцией вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ-ГЛГ). Патогенетически ЭБВ-ГЛГ представляет эктопическое инфицирование Т лимфоцитов и NK клеток вирусом Эпштейна–Барр, ведущее к клональной пролиферации и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [13]. Концептуальная схема патогенеза гемофагоцитарных синдромов представлена на рис. 2.

Следует подчеркнуть, что по мере расшифровки молекулярных механизмов развития гемофагоцитарных синдромов, идентификации генетических полиморфизмов и гипоморфных мутаций, ассоциированных с «мягким» клиническим фенотипом, граница между вторичными и генетически детерминированными лимфогистиоцитозами утрачивает четкость.

Генетика и молекулярная биология

В настоящее время идентифицированы пять генетических локусов, ассоциированных с развитием семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. В 4 локусах определены гены, мутации в которых ведут к развитию болезни. Продукты всех идентифицированных генов либо принимают участие в экзоцитозе цитотоксических гранул (*MUNC13D*, *STX11* и *STXBP2*), либо являются их функционально значимым компонентом (*PRF1*). Интересно, что молекулярные дефекты, ведущие к формированию

Рис. 2. Патогенез гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



близких по клиническому фенотипу первичных иммунодефицитов, таких как синдром Чедиака–Хигаси* и синдром Грисцелли**, также локализованы в механизме экзоцитоза везикул и цитотоксических гранул [14–16].

Молекулярно-генетическое исследование когорты 28 российских пациентов, выполненное в Медико-генетическом научном центре РАМН и Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии показало, что доминирующее положение занимают мутации гена *MUNC13D*, выявленные у 47% пациентов. Биаллельные мутации в генах *PRF1* и *STX* выявлены в одной семье каждая. Мутации в гене *STXBP* не выявлены. На основании анализа наследования высокополиморфных маркеров было показано, что частично может быть объяснен «эффектом основателя» — распространением в российской популяции двух характерных мутаций, с.3037 *insG* и с.2346_2349~~del~~, происхождение которых может быть прослежено до момента появления исходной спорадической мутации в недалеком прошлом.

Патоморфология

В костном мозге, селезенке, лимфатических узлах выявляется инфильтрация моноцитами/макрофагами. Инфильтрат содержит также существенное количество малых лимфоцитов. Феномен гемофагоцитоза удается выявить в 50–60% случаев. Поражение печени проявляется лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией портальных трактов, фокальными некрозами. Гистология

поражения нервной системы варьирует от лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации мозговых оболочек, периваскулярной инфильтрации до формирования очагов некроза вещества мозга с исходом в глиоз.

Диагностика

В диагностике гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза может быть концептуально выделено 3 этапа: 1) собственно установление диагноза гемофагоцитарного синдрома; 2) дифференциальный диагноз первичных и вторичных форм; 3) верификация генетического варианта первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза устанавливается на основании признанных международных диагностических критериев. Для установления диагноза необходимо выполнение 5 из 8 клинических и лабораторных критериев (табл.) [6]. Следует подчеркнуть, что обнаружение морфологического феномена гемофагоцитоза не является «необходимым и/или достаточным» условием для установления диагноза. Вспомогательными диагностическими признаками считаются неврологические симптомы в сочетании с умеренным мононуклеарным плеоцитозом и повышением концентрации белка в спинномозговой жидкости, а также повышение содержания АЛТ, АСТ, билирубина и ЛДГ.

Необходимо отметить, если в отношении диагностических критериев первичного ГЛГ существует международный консенсус, то в отношении диагностики вторичного

* Синдром Чедиака–Хигаси — наследственная болезнь, характеризующаяся наличием включений в лейкоцитах в виде крупных гранул, нарушением их фагоцитарной функции с понижением резистентности организма к гнойной инфекции, полным или частичным альбинизмом, фотофобией, гипергидрозом, гепатоспленомегалией; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

** Синдром Грисцелли — группа болезней, характеризующихся нарушением пигментного обмена. Различают 3 типа: 1 — сочетание гипопигментации с первичными неврологическими проявлениями при отсутствии признаков гемофагоцитарного синдрома; 2 — сочетание гемофагоцитарного синдрома с гипопигментацией; 3 — гипопигментация без неврологических нарушений и без гемофагоцитарного синдрома.

гемофагоцитарного синдрома сохраняются нерешенные вопросы. Это касается, в первую очередь, ГФС, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями, особенно ювенильным ревматоидным артритом. Так, существуют основания для повышения пороговых диагностических значений содержания тромбоцитов и фибриногена в этой группе пациентов в связи с тем, что для них исходно характерны гипертромбоцитоз и гиперфибриногенемия. В пользу первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза свидетельствует развитие заболевания на первом году жизни, семейный анамнез, указывающий на аутосомно-рецессивное наследование, персистенция дефектов клеточной цитотоксичности и развитие рецидива после достижения клинико-лабораторной ремиссии болезни.

Окончательная верификация формы первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза выполняется на основании лабораторного исследования функции NK клеток, которое должно включать исследование экспрессии перфорина и тест на дегрануляцию NK клеток на основании индуцированной экспрессии молекулы CD107 на мембране NK клеток и молекулярно-генетического анализа [6, 17].

Терапия

Лечение гемофагоцитарного синдрома включает интенсивную посиндромную сопроводительную терапию и специфическую терапию, направленную на контроль системного воспаления.

Принципы сопроводительной терапии не зависят от этиологии ГФС и включают агрессивную трансфузионную коррекцию гемостаза и анемии, раннюю эмпирическую терапию бактериальных и грибковых инфекций с учетом комбинированного иммунодефицита, обусловленного заболеванием и иммуносупрессивной терапией, а также применение органозамещающих технологий при развитии полиорганной недостаточности.

Контроль гиперактивации иммунной системы при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе obligatно включает последовательное проведение комбинированной иммуносупрессивной химиотерапии и трансплантацию кроветворных стволовых клеток. Базовыми препаратами являются дексаметазон, этопозид и циклоспорин А. Наиболее распространенным стандартным протоколом терапии является протокол HLH-2004, общая схема которого представлена на рис. 3. Альтернативный подход заключается в применении антитимоцитарного глобулина в комбинации с циклоспорином А в первой линии терапии. В любом случае, основным методом терапии является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в случае невыполнения которой 5-летняя выживаемость составляет не более 10%. При выборе донора стволовых клеток приоритет отдается родственным и неродственным HLA-совместимым донорам [6, 18–21].

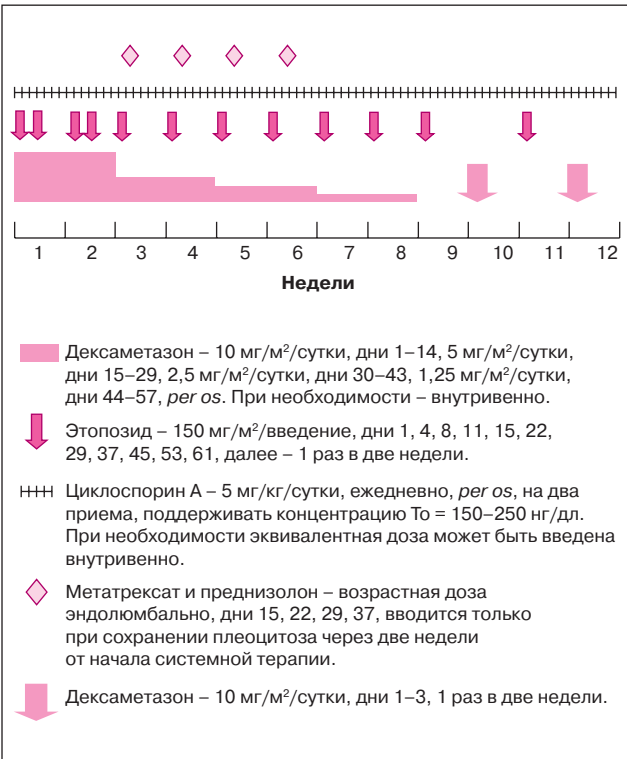
Вторичный гемофагоцитарный синдром. Подход к терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома определяется тяжестью его течения и природой основной болезни. В терапии ГФС, ассоциированного с инфекцией, важная роль принадлежит этиотропной терапии, которая определяется, безусловно, микробиологической идентификации

Таблица. Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, Histiocyte Society, 2004

Лихорадка $\geq 38,5^{\circ} > 7$ дней
Спленомегалия > 3 см из-под края реберной дуги
Цитопения ≥ 2 линиям гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л
Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия триглицериды $\geq 2,0$ ммоль/л или $\geq 3SD$, фибриноген $\leq 1,5$ г/л
Ферритин сыворотки ≥ 500 мкг/л
sCD25 ≥ 2500 Ед/л
Снижение активности NK клеток
Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

ей возбудителя. Состав иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии не стандартизирован, зависит от инфекционного агента и тяжести клинико-лабораторных проявлений ГФС [22–25]. В качестве препаратов первой линии, как правило, применяют кортикостероиды внутривенно, чаще метилпреднизолон в дозе 10–30 мг/кг в сут либо дексаметазон в дозе 10–20 мг/м² в сут. Вторым важным компонентом иммуномодулирующей терапии является поливалентный иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ) в курсовой дозе от 2 г/кг массы тела. Терапевтический эффект поливалентного ВВИГ обусловлен, вероятно, не только подавлением активации

Рис. 3. Схема терапии, протокол HLH-2004



моноцитов/макрофагов, но и оптимизацией контроля инфекционного процесса. Назначение кортикостероидов — неотложный и ответственный шаг, сложность которого обусловлена тем, что у пациентов с генерализованной инфекцией, особенно микобактериальной и грибковой инфекцией, кортикостероиды могут критически осложнить контроль инфекционного процесса. В этой связи следует подчеркнуть необходимость точной микробиологической диагностики и включения в этиотропную терапию первой линии наиболее эффективных препаратов в адекватных дозах. При тяжелом течении ГФС, прогрессивном развитии поражения ЦНС, полиорганной недостаточности, отсутствии ответа на терапию первой линии в течение 7–10 дней необходимо назначение более интенсивной иммуносупрессивной терапии препаратами этопозид и циклоспорин А. Необходимо подчеркнуть, что этопозид выступает в данном клиническом контексте эффективным иммуносупрессантом, достаточно специфичным в отношении активированных Т лимфоцитов. Отказ от применения этопозид на основании отсутствия «онкологического» диагноза необоснован и опасен, так как риск развития осложнений терапии этопозидом несопоставим с высокой вероятностью смерти пациента от неконтролируемой прогрессии ГФС. Специфической ситуацией является ЗБВ-ГЛГ, при котором план терапии первой линии идентичен приведенному для первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. В исследованиях этой патологии показано, что раннее применение этопозид в терапии ЗБВ-ГЛГ существенно увеличивает шансы пациента на выздоровление [26].

При гемофагоцитарном синдроме, ассоциированном со злокачественными опухолями, выбор терапии определяется программой химиотерапией соответствующей опухоли. Эффективный контроль опухоли обеспечивает также и подавление ГФС. Интеграция препаратов, активных при ГФС, в программную противоопухолевую терапию осуществляется на индивидуальной основе.

Терапия ГФС (синдрома активации макрофагов) в ревматологии основана на применении высоких доз кортикостероидов, в первую очередь метилпреднизолона, и поливалентного внутривенного иммуноглобулина. Вторым этапом часто становится назначение циклоспорина А [27]. Опыт применения этопозид в ревматологии ограничен, хотя единичные случаи указывают на исключительно высокую эффективность терапии данным препаратом.

Единичные сообщения о применении биологических препаратов, таких как ритуксимаб, алемтузумаб, этанерцепт, инфликсимаб, в терапии вторичных ГФС различной природы требуют дополнительного анализа и проведения спланированных клинических исследований.

Определенную вспомогательную роль в контроле гиперцитокинемии и метаболических расстройств могут играть методы экстракорпоральной коррекции, такие как гемофильтрация, и методы непрерывной замещающей терапии [28].

Гемофагоцитарный синдром как проблема неотложной педиатрии

Гемофагоцитарный синдром любой этиологии, безусловно, является неотложным состоянием. Пациент, как правило, находится в тяжелом состоянии, болезнь прогресси-

рует стремительно и в отсутствии терапии может привести пациента к смерти в течение 2 нед. Поздняя диагностика осложняет выбор и реализацию терапии, эффективность которой резко снижается у пациентов с полиорганной недостаточностью. К сожалению, опора на личный опыт при клинической диагностике данной патологии, равно как и других редких заболеваний, неэффективна, так как число пациентов в популяции недостаточно для формирования «эффекта узнавания» у практикующих педиатров и инфекционистов. Диагностика должна основываться на структурном подходе к формированию дифференциального диагноза и быстрой реализации алгоритма лабораторного и инструментального обследования. У пациентов раннего возраста с подозрением на сепсис, менингоэнцефалит, внутриутробную инфекцию, с синдромом полиорганной недостаточности неустановленной этиологии в сочетании с цитопенией периферической крови необходимо раннее включение гемофагоцитарного синдрома в круг дифференциального диагноза. На первом этапе обследования, предпочтительно в первые сутки, в набор диагностических тестов должны быть включены: коагулограмма с определением содержания фибриногена, ферритин сыворотки, триглицериды сыворотки (нотощак), пункция костного мозга и спинномозговая пункция. Раннее выполнение этого простого и доступного набора исследований позволяет быстро оценить ситуацию с точки зрения соответствия критериям диагностики ГФС и, при необходимости, принять решение о начале терапии кортикостероидами. Важно подчеркнуть, что для увеличения чувствительности диагностики необходимо повторное исследование основных показателей. Отработка диагностической версии гемофагоцитарного синдрома не отменяет необходимости эмпирической и направленной терапии инфекций.

Гемофагоцитарный синдром в отделении интенсивной терапии

В практике интенсивной терапии пациенты с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом представляют серьезную проблему. Сложность ведения таких пациентов обусловлена несколькими причинами. С точки зрения диагностики проблема заключается в том, что критерии диагностики гемофагоцитарного синдрома не являются высокоспецифичными [29, 30]. В частности, многие пациенты с синдромом системного воспалительного ответа/сепсисом, полиорганной недостаточностью могут соответствовать диагностическим критериям ГФС. Попытка установить четкую клиническую границу между этими синдромами, на наш взгляд, обречена на неудачу. Безусловно, сепсис — несопоставимо более частый диагноз, не предполагающий автоматического назначения иммуносупрессивной терапии. В клинической практике решающую роль в диагностике играют динамика процесса и эффект проводимой стандартной антимикробной и сопроводительной терапии. Сохранение и прогрессирование лихорадки, цитопении, коагулопатии и других диагностических признаков гемофагоцитарного синдрома на фоне адекватной антимикробной и сопроводительной терапии указывают на необходимость внимательного рассмотрения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза как основного диагноза.

С точки зрения собственно интенсивной терапии, необходимо подчеркнуть следующие принципиальные позиции: 1) посиндромная и органозамещающая терапия недостаточна и не будет иметь успеха без назначения патогенетической иммуномодулирующей/иммуносупрессивной терапии; 2) тяжелая комбинированная патология гемостаза осложняет проведение любых инвазивных манипуляций и требует агрессивной трансфузионной поддержки на основании точного мониторинга гемостаза в «реальном времени»; 3) основной причиной смерти пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом являются инфекционные осложнения, адекватный контроль которых возможен только

при реализации всех принципов ведения иммунокомпromетированных пациентов [31].

Заключение

Гемофагоцитарный синдром — тяжелое заболевание, представляющее серьезные трудности как в диагностике, так и терапии. ГФС излечим, успех терапии зависит не только от специалистов-гематологов, но и в значительной степени от педиатров, специалистов интенсивной терапии, инфекционистов, лабораторной службы. **Мы призываем коллег к общей работе и междисциплинарному контакту, направленному на изучение и лечение пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997; 3: 157–166.
2. Henter J.I., Arico M., Elinder G. et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 1998; 2: 417–433.
3. Janka G., Imashuku S., Elinder G. et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 1998; 2: 435–444.
4. Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Eur. J. Pediatr.* — 1983; 3: 221–230.
5. Weisfeld-Adams J.D., Frank Y., Havalad V. et al. Diagnostic challenges in a child with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHLH3) presenting with fulminant neurological disease // *Childs. Nerv. Syst.* — 2009; 2: 153–159.
6. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood. Cancer.* — 2007; 48: 124–131.
7. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection // *Emerg. Infect. Dis.* — 2000; 6: 601–608.
8. Henter J.I., Ehrnst A., Andersson J., Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections // *Acta. Paediatr.* — 1993; 4: 369–372.
9. Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome: a report of 50 children // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2000; 10: 1141–1149.
10. De Saint-Basile G., Fischer A. The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis // *Curr. Opin. Immunol.* — 2001; 5: 549–554.
11. 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; 5: 305–309.
12. Henter J.I., Elinder G., Soder O. et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* — 1991; 11: 2918–2922.
13. 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; 6: 1882–1888.
14. Cetica V., Santoro A., Gilmour K.C. et al. STXP2 mutations in children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 // *J. Med. Genet.* — 2010; 9: 595–600.
15. Horne A., Ramme K.G., Rudd E. et al. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Br. J. Haematol.* — 2008; 1: 75–83.
16. 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; 203: 165–179.

17. Oliveira J.B., Notarangelo L.D., Fleisher T.A. Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2008; 6: 499–509.
18. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Arico M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation // *Blood.* — 2002; 7: 2367–2373.
19. 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; 12: 4743–4748.
20. Jabado N., Le Deist F., Cant A. et al. Bone marrow transplantation from genetically HLA-nonidentical donors in children with fatal inherited disorders excluding severe combined immunodeficiencies: use of two monoclonal antibodies to prevent graft rejection // *Pediatrics.* — 1996; 3 (1): 420–428.
21. Mahlaoui N., Ouachee-Chardin M., de Saint-Basile G. et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients // *Pediatrics.* — 2007; 3: 622–628.
22. Fort D.W., Buchanan G.R. Treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome with immune globulin // *J. Pediatr.* — 1994; 2: 332.
23. Hot A., Madoux M.H., Viard J.P. et al. Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins // *Am. J. Hematol.* — 2008; 2: 159–162.
24. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002; 3: 259–272.
25. Tsuda H., Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor // *Br. J. Haematol.* — 1996; 3: 572–575.
26. Imashuku S., Hibi S., Ohara T. et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society // *Blood.* — 1999; 6: 1869–1874.
27. Stabile A., Bertoni B., Ansuini V. et al. The clinical spectrum and treatment options of macrophage activation syndrome in the pediatric age // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2006; 2: 53–59.
28. Di Carlo J., Lui W.Y., Frankel L. et al. The hemophagocytic syndrome: titrating continuous hemofiltration to the degree of lactic acidosis // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2006; 7: 599–610.
29. Castillo L., Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation // *Pediatr. Crit. Care. Med.* — 2009; 3: 387–392.
30. Spivack T., Chawla R., Marik P.E. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome mimicking severe sepsis // *J. Emerg. Trauma. Shock.* — 2008; 2: 119–122.
31. Creput C., Galicier L., Buyse S., Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Intensive Care. Med.* — 2008; 7: 1177–1187.