

## Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные

*В.Г. Потапенко<sup>1,2</sup>, Н.А. Потихонова<sup>4</sup>, В.В. Байков<sup>2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1</sup>, И.А. Лисуков<sup>3</sup>, А.В. Климович<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>, М.О. Иванова<sup>2</sup>, В.М. Кравцова<sup>2</sup>, Э.И. Подольцева<sup>1</sup>, Н.В. Медведева<sup>1</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр. Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

<sup>2</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

<sup>4</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

### РЕФЕРАТ

**Актуальность и цели.** Гемофагоцитарный синдром представляет собой опасный гипервоспалительный синдром, причиной которого наиболее часто служит инфекция. Он является следствием избыточной активации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, что проявляется цитопенией, системной воспалительной реакцией, повреждением печени, селезенки. В связи с редкостью заболевания, сложностью диагностики этот синдром является малоизученным и часто остается нераспознанным. Цель работы — описательный анализ собственных наблюдений вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС) и представление литературных данных.

**Методы.** Анализ подвергнуты клинические и лабораторные данные 15 пациентов в возрасте 16–64 года (медиана 48 лет) со вторичным ГФС, которые наблюдались с 2009 по 2013 г. Вторичные ГФС были диагностированы у больных злокачественными лимфопролиферативными и инфекционными заболеваниями. Признаки ГФС выявлены при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях ( $n = 5$ ), хронической активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) ( $n = 3$ ), аллогенной трансплантации стволовых клеток крови ( $n = 3$ ), остром лейкозе ( $n = 1$ ), множественной миеломе ( $n = 1$ ), пневмонии ( $n = 1$ ), гломерулонефрите ( $n = 1$ ). Терапия ГФС проводилась 8 пациентам: этопозид ( $n = 1$ ), глюкокортикоиды ( $n = 1$ ), внутри-

## Secondary Hemophagocytic Syndrome in the Adult Patients. Literature Review and Authors' Experience

*V.G. Potapenko<sup>1,2</sup>, N.A. Potikhonova<sup>4</sup>, V.V. Baikov<sup>2</sup>, M.B. Belogurova<sup>1</sup>, I.A. Lisukov<sup>3</sup>, A.V. Klimovich<sup>1</sup>, S.V. Lapin<sup>2</sup>, M.O. Ivanova<sup>2</sup>, V.M. Kravtsova<sup>2</sup>, E.I. Podol'tseva<sup>1</sup>, N.V. Medvedeva<sup>1</sup>, B.V. Afanas'ev<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

<sup>2</sup> R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12 Rentgena str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>3</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>4</sup> Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

### ABSTRACT

**Background & Aims.** The hemophagocytic syndrome is a dangerous hyperinflammatory syndrome usually caused by an infection. It is a result of excessive cell activation in the mononuclear phagocyte system which is manifested itself through cytopenia, systemic inflammatory reaction, liver and spleen impairment. Since the disease is rare and its diagnosing is very complicated, this syndrome has not been studied thoroughly and is overlooked very often. The aim of this work is to describe authors' experience in dealing with the secondary hemophagocytic syndrome (HPS) and to present a literature review.

**Methods.** Clinical and laboratory data of 15 patients aged 16 to 64 (median age 48 years) with secondary HPS observed over the period from 2009 till 2013 were analyzed. Secondary HPS was diagnosed in patients with malignant lymphoproliferative and infectious diseases. HPS signs were found in lymphoproliferative disorders ( $n = 5$ ), chronic active EBV-infection ( $n = 3$ ), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ( $n = 3$ ), acute leukemia ( $n = 1$ ), multiple myeloma ( $n = 1$ ), pneumonia ( $n = 1$ ), and glomerulonephritis ( $n = 1$ ). 8 patients underwent treatment for HPS: etoposide ( $n = 1$ ), glucocorticoids ( $n = 1$ ), intravenous immunoglobulin ( $n = 2$ ), combination of rituximab + glucocorticoids ( $n = 2$ ), etoposide + cyclosporine A ( $n = 1$ ), as well as combined HLH-2004 chemotherapy ( $n = 1$ ). The median observation period was 42 months.

венный иммуноглобулин ( $n = 2$ ), комбинация ритуксимаба и глюкокортикоидов ( $n = 2$ ), этопозида и циклоспорина А ( $n = 1$ ), а также комбинированная химиотерапия по программе HLH-2004 ( $n = 1$ ). Медиана наблюдения за больными составила 42 мес.

**Результаты.** У включенных в ретроспективный анализ 15 взрослых пациентов самыми частыми фоновыми заболеваниями при вторичном ГФС были злокачественные лимфопролиферативные заболевания и хроническая ВЭБ-инфекция. Ранняя диагностика сложна, т. к. принятые в настоящее время критерии болезни характерны для ГФС поздней стадии. Все это диктует необходимость разработки более чувствительных и универсальных диагностических критериев.

**Заключение.** В онкогематологической клинике вторичный ГФС является тяжелым осложнением, требующим проведения дифференциальной диагностики с другими критическими состояниями и интенсивной терапии. При ГФС, связанным с онкогематологическими заболеваниями, пациенты нуждаются в тщательном наблюдении в процессе и после окончания противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** вторичный гемофагоцитарный синдром, лимфома, вирус Эпштейна—Барр, этопозид, трансплантация стволовых клеток крови.

**Results.** Among 15 adult patients enrolled into the retrospective analysis, malignant lymphoproliferative disorders and chronic EBV-infection were most common underlying disorders in case of secondary HPS. Early diagnosing is very complicated, because diagnostic criteria accepted at present are typical for the late-phase HPS. The above factors require development of more sensitive and universal diagnostic criteria.

**Conclusion.** In oncohematological practice, the secondary HPS is a severe complication requiring differential diagnosing with other critical conditions and intensive care. In case of HPS associated with oncohematological disorders, patients require close monitoring throughout the antitumor treatment period and after it.

**Keywords:** secondary hemophagocytic syndrome, lymphoma, Epstein-Barr virus, etoposide, hematopoietic stem cells transplantation.

**Получено:** 9 декабря 2014 г.

**Принято в печать:** 7 февраля 2015 г.

**Received:** December 9, 2014

**Accepted:** February 7, 2015

*Для переписки:* Всеволод Геннадьевич Потапенко, СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр. Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110; тел.: +7(812)230-19-33; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

*Для цитирования:* Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В., Белогурова М.Б., Лисуков И.А., Климович А.В., Лапин С.В., Иванова М.О., Кравцова В.М., Подольцева Э.И., Медведева Н.В., Афанасьев Б.В. Вторичный гемофагоцитарный синдром в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(2): 169–184.

*For correspondence:* Vsevolod Gennad'evich Potapenko, Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110; Tel.: +7(812)230-19-33; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

*For citation:* Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baikov V.V., Belogurova M.B., Lisukov I.A., Klimovich A.V., Lapin S.V., Ivanova M.O., Kravtsova V.M., Podol'tseva E.I., Medvedeva N.V., Afanas'ev B.V. Secondary Hemophagocytic Syndrome in the Adult Patients. Literature Review and Authors' Experience. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(2): 169–184 (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — это опасный гипервоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при которой возникает гиперцитокинемия со значительным, но неэффективным иммунным ответом. Это следствие врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы справиться с пусковым механизмом — чаще инфекционным агентом. ГФС — следствие избыточной активации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ), что проявляется цитопенией, системной воспалительной реакцией, повреждением печени, селезенки. Клетки, входящие в СФМ, образуют единую линию дифференцировки, включающую клетки-предшественницы костного мозга, а также пул моноцитов и макрофагов. СФМ в целом представляет собой своеобразный биологический фильтр крови и лимфы, удаляющий опухолевые и инфицированные вирусами клетки, микроорганизмы, токсины, различные

метаболиты и циркулирующие иммунные комплексы. Гистиоциты (син.: макрофаги) выполняют и антигенпрезентирующие функции.

Впервые типичные клинические проявления болезни с картиной гемофагоцитоза в костном мозге были описаны в 1952 г. J.W. Farquhar и A.E. Claireaux. В 1999 г. S.E. Stepp были впервые изучены мутации, встречающиеся при ГФС [1, 2].

ГФС включен в классификацию гистиоцитозов — разнородной группы заболеваний. В 1987 г. была предложена первая классификация гистиоцитозов у детей. В 1997 г. она была пересмотрена и дополнена гистиоцитозами разного биологического поведения, что сделало ее более удобной для применения, в т. ч. и у взрослых (табл. 1) [3].

В классификации ВОЗ (2008) в раздел «Опухоли из макрофагов и дендритных клеток» включены саркомы: гистиоцитарная, из интердигитирующих клеток, из фолликулярных дендритных клеток, лангергансоклеточная [4]. Кроме того, к этому разделу относятся опухоли из

**Таблица 1.** Классификация гистиоцитозов

Гистиоцитозы разного биологического поведения	
Связанные с дендритными гистиоцитами:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гистиоцитоз из клеток Лангерганса</li> <li>• Вторичная пролиферация дендритных клеток</li> <li>• Ювенильная ксантогранулема (фенотип дермальных гистиоцитов)</li> <li>• Солитарные гистиоцитомы с различным фенотипом дендритных клеток</li> </ul>
Связанные с макрофагами:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемофагоцитарный синдром (семейный и спорадический)</li> <li>• Вторичные гемофагоцитарные синдромы (связанные с инфекционным процессом, опухолью или другим хроническим заболеванием)</li> <li>• Болезнь Розаи—Дорфмана</li> <li>• Солитарная гистиоцитома</li> </ul>
Злокачественные болезни	
Связанные с моноцитами:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкозы (M4, M5a и M5b по FAB-классификации, хронический миеломоноцитарный лейкоз)</li> <li>• Экстремедуллярные моноцитонидные опухоли или саркомы</li> <li>• Гистиоцитарные опухоли/саркомы (локализованные или диссеминированные из дендритных гистиоцитов)</li> <li>• Макрофагальные опухоли/саркомы (локализованные или диссеминированные)</li> </ul>

фибробластических ретикулярных клеток, из дендритных клеток неопределенного типа, а также диссеминированная ювенильная ксантогранулема.

Клинические проявления ГФС неспецифичны. На начальных этапах возможны лихорадка, повышение в крови уровня острофазовых маркеров, в дальнейшем присоединяется нарастающая двухростковая или панцитопения. Часто наблюдается гепато- и спленомегалия\*.

ГФС и системные воспалительные реакции любого другого генеза сходны. В связи с этим проявления ГФС нередко сложно отличить от септического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, других критических состояний, при которых, в свою очередь, могут в той или иной степени присутствовать признаки ГФС. При отсутствии адекватной и своевременной терапии больные умирают от нарастающей полиорганной недостаточности или других причин, связанных с проявлением ГФС [5–7]. В связи с редкостью заболевания, сложностью диагностики этот синдром является малоизученным и часто остается нераспознанным.

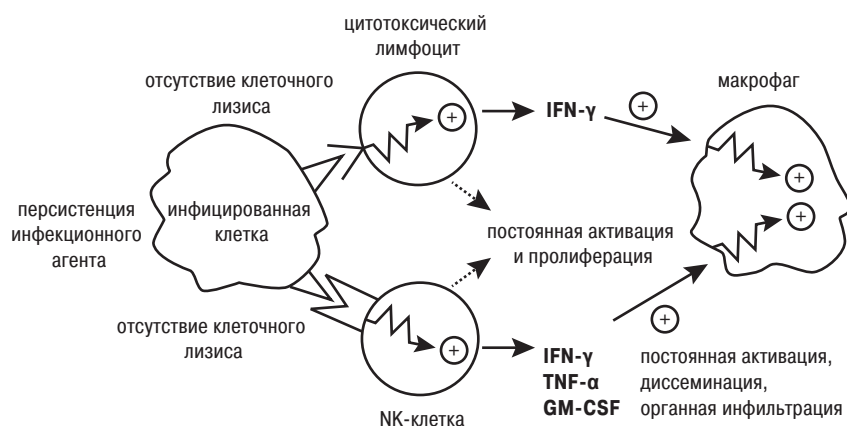
### ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

ГФС может быть врожденным (первичным) и вторичным (ассоциированным). Первичный ГФС чаще проявляется в раннем детском возрасте, хотя описаны случаи более позднего дебюта у подростков и даже у взрослых пациентов [5]. У большинства пациентов с врожденным ГФС удается выявить мутации определенных генов (см. табл. 2). При ГФС взрослых, вероятно, тоже существует некоторая генетическая предрасположенность, хотя патогномичные мутации выявляются реже. На практике довольно сложно отличить поздний дебют врожденного или исключить врожденный ГФС у пациентов, имеющих провоцирующие факторы. По всей вероятности, и в первом и, по-видимому, во втором случае главной причиной развития ГФС все же являются те или иные генетические мутации. Избыточную активность клеток СФМ может спровоцировать любое нарушение иммунной системы, вызванное инфекцией, воздействием лекарственных средств (цитостатических, парентерального питания, иммуносупрессивных и др.), трансплантацией органов и тканей [8].

Принципиальный механизм развития врожденного и ассоциированного ГФС не различается: нарушается функциональная активность Т-клеток и естественных киллеров (НК). Это приводит к потере способности Т/НК-клеток адекватно реагировать на инфекцию, опухоль или другие причины. В результате по механизму обратной связи НК- и Т-клетки начинают пролиферировать и выделять большое количество провоспалительных цитокинов, которые активируют моноцитарно-макрофагальную систему. Развивается тяжелая системная воспалительная реакция, приводящая к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Общая схема патогенеза на примере ГФС, связанного с вирусом Эпштейна—Барр, показана на рис. 1 [9].

### КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

Диагноз вторичного ГФС установить сложно, поскольку его проявления часто относят к симптомам вызвавшего его заболевания. В настоящее время с этой целью используют критерии врожденного ГФС, предложенные



**Рис. 1.** Патогенез развития гемофагоцитарного синдрома на примере неадекватного взаимодействия с инфекционным агентом (цит. по [9])

GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IFN- $\gamma$  — интерферон- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухолей  $\alpha$ .

**Fig. 1.** Pathogenesis of hemophagocytic syndrome illustrated by improper interaction with an infectious agent (cited according to [9])  
GM-CSF — granulocyte-macrophage colony stimulating factor; IFN- $\gamma$  — interferon gamma; TNF- $\alpha$  — tumor necrosis factor alpha.

\* Морфофункциональные изменения печени являются результатом гиперплазии лимфоцитов и мононуклеаров и встречаются у подавляющего большинства больных ГФС. Их проявления варьируют от клинически бессимптомного течения с изменениями в крови до развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома.



**Таблица 2.** Критерии диагностики гемофагоцитарного синдрома

Критерии HLH-2004 [10]	Модификация А.Н. Filipovich [11]
Обнаружение мутаций генов <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>Munc18-2</i> , <i>STX11</i>	Обнаружение мутаций генов <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>Munc1-2</i> , <i>STX11</i> , <i>STXBP2</i>
или	или
Присутствие 5 из 9 признаков:	Присутствие 3 из 4 признаков:
1. Персистирующая лихорадка выше 38,5 °С в течение более 7 дней	1. Лимфаденопатия
2. Спленомегалия	2. Спленомегалия
3. Гепатомегалия	3. Неврологические симптомы
4. 2- или 3-ростковая цитопения, т. е.	4. Гепатомегалия
• гемоглобин < 90 г/л	или
• тромбоциты < 100 × 10 <sup>9</sup> /л	Наличие как минимум 1 из 4 признаков:
• нейтрофилы < 1 × 10 <sup>9</sup> /л	1. Морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, печени, селезенке или лимфатических узлах
5. Гипертриглицеридемия (≥ 3 ммоль/л, или ≥ 265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (< 1,5 г/л)	2. Повышение уровня ферритина
6. Морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах	3. Повышение уровня растворимого sCD25 в крови
7. Низкое или полное отсутствие активности NK-клеток	4. Снижение функции NK-клеток или
8. Ферритин > 500 нг/мл	Другие проявления возможного ГФС:
9. Повышение уровня растворимого sCD25 в крови	• гипертриглицеридемия
	• гипофибриногенемия
	• гипонатриемия

международной группой по изучению гистиоцитозов (HLH-2004) [10]. Отдельные критерии диагноза первичного ГФС малоспецифичны, многие из них неприменимы при подозрении на вторичный ГФС у пациентов, получающих, например, химиотерапию по поводу онкогематологического заболевания. В модификации А.Н. Filipovich диагностические признаки разделены на более и менее значимые, что делает такую систему критериев, возможно, более удобной, особенно если рассматривать вторичные варианты ГФС (табл. 2) [10, 11].

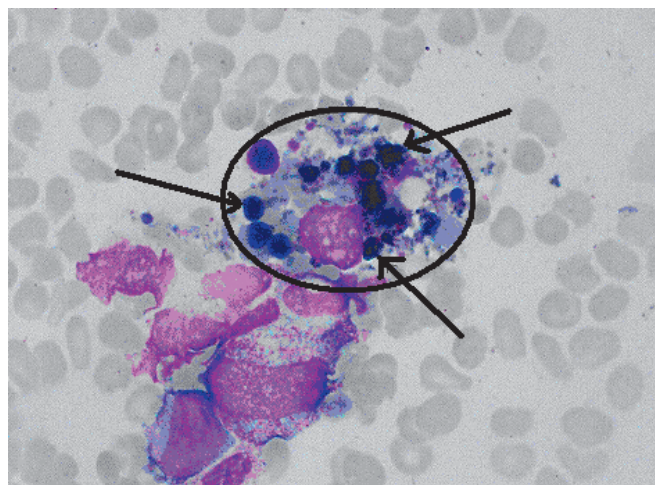
### Клинические проявления

Течение вторичного ГФС варьирует от легкого, с минимальной выраженностью симптомов до крайне тяжелого, когда время на установление диагноза и начало лечения ограничивается днями.

Лихорадка (постоянная или интермиттирующая) представляет собой один из главных клинических симптомов ГФС. Она всегда устойчива к противомикробному лечению. В то же время одним из признаков, свидетельствующих в пользу ГФС, служит нормализация температуры тела в результате иммуносупрессивной терапии [5, 6, 12].

Поражение печени встречается у подавляющего большинства больных, варьируя от бессимптомного течения с изменениями в крови до развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома. Описано спонтанное возникновение веноокклюзионной болезни [5, 13–15]. Степень увеличения селезенки варьирует от выраженной до умеренной, когда спленомегалия выявляется лишь при инструментальных исследованиях.

Частота кожных проявлений варьирует от 6 до 65 %. Поражение кожи может протекать в форме генерализованной макулопапулезной сыпи, эритродермии, отека, панникулита, кореподобной сыпи и пурпуры. Некоторые проявления аналогичны таковым при болезни Кавасаки.



**Рис. 2.** Аспират костного мозга. Фагоцитирующий макрофаг (стрелками указаны фагоцитированные клетки). Окраска гематоксилином и эозином, ×1000

**Fig. 2.** Bone marrow smear. Phagocytosing macrophage (arrows point to phagocytized cells). Hematoxylin and eosin stain, ×1000

При гистологическом исследовании кожи обнаруживается лимфогистиоцитарная инфильтрация дермы с явлениями гемофагоцитоза [5, 12].

Поражение легких при ГФС также может иметь различную степень выраженности, вплоть до развития тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких. При рентгенографии отмечается картина альвеолярного и интерстициального отека легких по типу респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Смертность пациентов при поражении легких составляет до 88 %. Нарастание дыхательной недостаточности — тревожный признак, свидетельствующий о неадекватном контроле над ГФС или присоединении суперинфекции [5, 14].

У 30–35 % пациентов развиваются симптомы поражения ЦНС: судороги, менингизм, снижение уровня сознания, паралич черепно-мозговых нервов, психомоторное возбуждение, атаксия, гипотония, раздражительность. У половины больных с психоневрологическими симптомами в ликворе выявляется плеоцитоз, гиперпротеинария (увеличение содержания белка в ликворе), гемофагоцитирующие клетки. При МРТ обнаруживаются очерченные очаги демиелинизации. У детей описаны кровоизлияния в сетчатку, воспаление зрительного нерва и инфильтрация сосудистой оболочки глаза. Встречается также периферическая нейропатия и выраженная общая слабость, непропорциональная степени анемии [5, 6, 12, 14, 16].

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Обнаружение гемофагоцитирующих клеток в биоптате костного мозга считается одним из самых ненадежных и малоспецифичных критериев ГФС, т. к. это — физиологический процесс, сопровождающий острые воспалительные реакции, опухоли системы крови, гемолиз, а также наблюдающийся при иммуносупрессивной и цитостатической терапии. На рис. 2 представлен фагоцитирующий макрофаг.

Нерешенным остается вопрос о том, какое количество гемофагоцитов в костном мозге считать достаточным

для установления диагноза, поэтому само по себе обнаружение данных клеток без других критериев не может служить достоверным подтверждением наличия ГФС. В то же время диагноз ГФС правомочен и при отсутствии морфологических признаков гемофагоцитоза, если имеются остальные критерии [3, 17–21]. Достоверность морфологического исследования костного мозга составляет около 50 %. Столь невысокий показатель, возможно, объясняется тем, что изменения в костном мозге появляются при длительном течении ГФС. Морфологическая картина гемофагоцитоза иногда обнаруживается только при повторной биопсии костного мозга, печени, лимфатических узлов, исследовании ликвора, а также в ткани селезенки после спленэктомии. При этом, учитывая частое нарушение свертываемости крови при ГФС, повторные инвазивные процедуры сопряжены с высоким риском геморрагических осложнений.

Биохимические признаки поражения печени — один из важнейших симптомов ГФС, хотя и малоспецифичный. Все пациенты с ГФС имеют признаки поражения печени, выраженные в той или иной степени и проявляющиеся умеренным цитолитическим, холестатическим синдромами, белково-синтетической недостаточностью разной степени выраженности. Поражение печени более часто характеризуется подострым течением с гипокоагуляцией, в т. ч. бессимптомной [5, 11]. При гистологическом исследовании выявляется портальная гистиоцитарная и лимфоцитарная (чаще Т-клеточная) инфильтрация, нередко с признаками активации клеток СФМ печени: увеличенные клетки Купфера, иногда с явлениями гемофагоцитоза [22].

Повышение в сыворотке  $\alpha$ -цепи растворимого рецептора интерлейкина-2 (sCD25) — признак повышенной активности Т-клеток. Уровень sCD25 имеет диагностическое значение для ГФС, если он превышает 2400 МЕ/мл. Методика определения sCD25 до настоящего времени не стандартизована, поэтому до начала работы в каждой лаборатории необходимо определить собственные нормы. Чтобы унифицировать трактовку результатов, предложено считать увеличение sCD25 диагностическим при превышении нормы (соответствующей данному возрасту, в конкретной лаборатории), более чем в 2 раза [2, 5, 6, 10, 11, 23–25]. Тем не менее этот признак представляется спорным, поскольку опубликованных данных об отличиях содержания sCD25 в сыворотке у разных возрастных групп нам не встретилось. По-видимому, как показано в исследовании Y. Gotoh и соавт., уровень sCD25 у детей выше, чем у взрослых, однако начиная с 15 лет возрастные различия уже отсутствуют [26]. Вывод об отсутствии различий содержания sCD25 в сыворотке по полу и возрасту у 282 здоровых взрослых доноров делают и S. Rothkrantz-Kos и соавт., на основании исследования сыворотки путем иммуноферментного анализа [27].

Растворимая фракция CD163 (sCD163) — это белковая часть рецептора, которая участвует в элиминации дефектных эритроцитов (гемоглобин-гаптоглобинового комплекса). Уровень sCD163 резко повышается при усиленной активности макрофагов. Определять концентрацию sCD163 желателен совместно с измерением уровня ферритина и sCD25, хотя в мониторинге больных sCD163 имеет меньшее значение [5].

В связи с тем, что развитие ГФС сопряжено с функциональной недостаточностью НК-клеток, для уста-

новления диагноза необходимо определить степень их активности. Первичный и, порой, вторичный ГФС обычно сопровождаются снижением функциональной активности НК-клеток [23–25, 28].

На практике измерение sCD25, sCD163, функциональной активности НК-клеток — это трудоемкий и дорогостоящий процесс, поэтому желателен использовать более доступный показатель. Таким маркером является уровень сывороточного ферритина (СФ). Быстрое нарастание концентрации СФ считается одним из самых важных и достоверных признаков ГФС, хотя диагностическая ценность этого параметра все же остается предметом дискуссий.

Ферритин представлен в организме несколькими изоформами. Одна из них — гликозилированная, относительно бедная железом, уровень которой медленно повышается при перегрузке железом. Другая изоформа, негликозилированная, способна повышаться в десятки и даже тысячи раз за считанные часы и отражает острую реакцию организма. В норме фракция гликозилированного ферритина составляет 50–80 %, при ГФС эта фракция не превышает 20 % [29]. В связи с тем, что фракционный анализ ферритина редко доступен в обычной практике, определяют общий СФ, оценивая скорость и степень изменения его концентрации. Резкое повышение СФ может наблюдаться в дебюте онкологических заболеваний, при острых воспалительных процессах, быть следствием химиотерапии, поэтому вопрос о пороговом показателе ферритина остается открытым. Критерии диагностики, используемые в протоколе HLH-2004, включают превышение СФ > 4 норм ( $\geq 500$  нг/мл) как диагностически значимое. В то же время значения до 14 норм (3000 нг/мл), особенно у пациентов в критическом состоянии, признаются физиологическими, свидетельствующими об адекватном иммунном ответе. В связи с этим указанное как критерий первичного ГФС повышение СФ > 500 нг/мл может использоваться для диагностики наследственного (первичного) ГФС, но для выявления вторичного, очевидно, неприемлемо. В некоторых центрах диагностически значимым считается повышение СФ от 1000 до 10 000 нг/мл, в сомнительных случаях дополнительно определяют уровень sCD25 и sCD163 [30–33]. Концентрация СФ > 10 000 нг/мл описана только при болезни Стилла, перегрузке железом и ГФС [5, 8, 34–36]. При ГФС гиперферритинемия имеет 90%-ю чувствительность и 96%-ю специфичность [37]. Повышение уровня СФ, sCD25 и sCD163 считается ранним достоверным признаком начинающегося ГФС [23–25]. Особенно важно измерение СФ в динамике, поскольку резкое нарастание концентрации (как правило, в 1–2-й день) предшествует клиническому ухудшению состояния пациента [25].

#### ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

При выборе терапии необходимо учитывать течение ГФС. Если состояние пациента стабильное, то от агрессивной тактики можно воздержаться, продолжая поиск причины ГФС [5]. Если же состояние пациента критическое, то он нуждается в незамедлительном начале лечения как при первичном, так и вторичном ГФС. Цель терапии — наиболее раннее и эффективное торможение избыточной воспалительной реакции, которую иногда удается купировать глюкокортикоидами, но чаще цитостатическими препаратами в различных комбинациях [10, 38–40].

При наследственном (первичном) ГФС химиотерапия дает временный эффект и единственным радикальным методом считается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Если ГФС вторичный, то при его резистентном течении аллоТГСК остается единственным вариантом терапии [5, 6, 8, 11].

В качестве базовых препаратов в лечении ГФС в зависимости от причины применяют этопозид, дексаметазон и циклоспорин А. В настоящее время основным в лечении таких пациентов является протокол HLH-1994, исходно предназначенный для педиатрической практики, или его более поздняя модификация — HLH-2004. Внедрение протокола HLH-1994 позволило существенно улучшить результаты лечения детей с первичным ГФС: по данным разных авторов, общая 3-летняя выживаемость составила 50–70 %. У взрослых пациентов результаты лечения несколько хуже [12, 30, 38, 41]. В обоих протоколах лечение начинается с индукционного курса продолжительностью 8 нед., состоящего из дексаметазона и этопозида, с последующей поддерживающей терапией по показаниям [30, 42, 43].

Вторичный ГФС более гетерогенный как по течению, так и по вариантам используемой терапии, хотя доказано, что раннее назначение этопозида (даже при вероятном, но не доказанном ГФС) — один из главных факторов, влияющих на показатели выживаемости пациентов [44]. Принципиально важно начинать лечение этопозидом в максимально ранний срок [5, 6, 8, 30, 45, 46]. Прогноз для пациентов со вторичным ГФС крайне неблагоприятный, особенно при наличии органной недостаточности, цитопении (в т. ч. постцитостатической), поэтому необходимость срочного начала лечения этопозидом у таких больных сопряжена с опасностью тяжелых осложнений.

В качестве терапии резерва используются плазмаферез, иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения, ритуксимаб, антилимфоцитарный глобулин.

Ритуксимаб применяют в случаях, когда необходимо элиминировать опухолевые или аутореактивные В-клетки. Одной из частых причин ГФС является инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), персистирующим в В-клетках, поэтому удаление инфицированных клеток может привести к выздоровлению. Однако при первичном ГФС из-за генетических нарушений возможно поражение ВЭБ-инфекцией Т- и НК-клеток, что ведет к неэффективности ритуксимаба [6, 15, 47–49]. Применение ритуксимаба целесообразно, если есть доказательства, что ВЭБ поражены исключительно В-клетки. Лечение проводится под контролем количества копий вирусной ДНК в крови [8, 15, 47–51]. Несмотря на отдельные публикации, общепринятых рекомендаций по применению ритуксимаба для лечения ГФС к настоящему моменту не существует [50, 52, 53].

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) является малотоксичным и достаточно эффективным средством для лечения вторичного ГФС, кроме ВЭБ- и опухолеассоциированного. В остальных случаях (коллагенозы, инфекции) его применение оказывало положительное действие в 60–80 % случаев. Максимально раннее назначение препарата повышает его эффективность, вместе с тем нет единого подхода к выбору доз. Представленные в литературе данные разнородны и основаны на лечении

малого числа пациентов. Чаще ВВИГ применяется в иммуносупрессивной дозе 1,6 г/кг/сут в течение 3 дней [8].

#### **Терапия резистентного гемофагоцитарного синдрома**

Прогноз пациентов с ГФС, устойчивым к этопозиду и циклоспорину А, остается неблагоприятным. В некоторых исследованиях описан положительный опыт применения плазмафереза, антиtimoцитарного глобулина [5, 8, 11]. Однако эффект обычно временный. В ревматологической практике описан положительный результат применения инфликсимаба, этанерцепта. Спленэктомия и высокоактивная антиретровирусная терапия иногда помогают при связи ГФС с ВИЧ-инфекцией. Есть отдельные сообщения о положительном действии флударабина, метотрексата, даклизумаба, интерферона- $\alpha$  [8].

АллоТГСК в настоящее время признается единственным методом, позволяющим излечить первичный или устойчивый к терапии вторичный ГФС. Желательно проведение аллоТГСК в фазе ремиссии, т. к. режим кондиционирования, цитокиновые реакции, связанные с приживлением, способны усугубить течение ГФС [5, 6, 10, 11, 30, 38, 54, 55].

### **ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ**

#### **Гемофагоцитарный синдром и ревматологические заболевания**

Патогенез ГФС на фоне аутоиммунных заболеваний имеет ряд особенностей. В ревматологической практике для данного состояния употребляют термин «синдром макрофагальной активации». Этот синдром является одним из самых опасных осложнений системной красной волчанки, болезни Стилла взрослых, ревматоидного артрита и других заболеваний соединительной ткани. У данной категории пациентов менее выражена панцитопения, но обычно наблюдается гепатоспленомегалия, гипокоагуляция, лихорадка, печеночная недостаточность. Лечение глюкокортикоидами, как правило, эффективно, хотя в тяжелых случаях применяют цитостатические препараты, моноклональные антитела, аллоТГСК. Повышение уровня sCD25 и sCD163 — это ранний и достоверный маркер синдрома макрофагальной активации [5, 31, 32, 56–58].

#### **Гемофагоцитарный синдром и онкологические заболевания**

ГФС — одно из редких осложнений злокачественных новообразований. Описаны ГФС на фоне герминогенных опухолей, нейробластомы [59–61], хотя чаще он встречается при В- и Т-клеточных лимфомах [58, 62]. При В-клеточных лимфомах течение ГФС менее агрессивное, чем при Т-клеточных [4, 34, 58, 63, 64]. Пациенты с неходжкинскими лимфомами и ГФС имеют более выраженную гепатоспленомегалию (иногда еще до появления нодальных поражений), лихорадку, необъяснимую цитопению, коагулопатию. Крупных исследований течения лимфом при ГФС не проводилось, хотя анализ небольших групп пациентов показал, что при наличии ГФС лимфома принимает более агрессивное течение. В таких клинических ситуациях, возможно, оправдана ранняя интенсификация химиотерапии [4, 58, 65–68].

Острые лейкозы также могут осложняться ГФС. При лейкозах М4 и М5 по FAB-классификации могут наблюдаться те или иные признаки ГФС [3].



Течение ГФС, связанного со злокачественными новообразованиями, не всегда зависит от эффективности лечения опухоли. В тяжелых случаях ГФС сам по себе требует терапии, параллельно с лечением основного заболевания [34, 53, 58, 69].

#### **Гемофагоцитарный синдром и инфекционные заболевания**

ГФС может проявляться на фоне бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных (особенно висцерального лейшманиоза) инфекций [14, 16, 17, 19, 70–72]. Регулярный контроль СФ, цитологическое исследование костного мозга позволяют заподозрить ГФС и помимо этиотропного лечения вовремя начать иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды, ВВИГ, циклоспорин А). При отсутствии динамики в течение 1–2 дней оправдано назначение этопозида [8, 10, 17, 19, 27, 40, 69, 73, 74].

#### **Гемофагоцитарный синдром и ВЭБ-инфекция**

ВЭБ-инфекция широко распространена. По разным оценкам, частота инфицированности населения в разных странах может составлять до 95 % [75]. У некоторых людей, вероятнее всего в результате генетического дефекта, отсутствует возможность адекватного иммунного ответа, что ведет к тяжелому течению острой инфекции или к хронизации заболевания. Острая или хроническая активная ВЭБ- (ХАВЭБ) инфекция считается одной из самых частых причин развития патологической макрофагальной активации.

ХАВЭБ-инфекция — это лимфопролиферативное заболевание как результат патологического иммунного ответа на ВЭБ [30, 58, 76]. Такие пациенты нуждаются в цитостатической терапии для купирования патологической реакции [12, 30, 45, 77, 78]. При рефрактерном или рецидивирующем течении ХАВЭБ-инфекции необходимо ставить вопрос об аллотГСК [30, 49, 75]. Как показывают многолетние наблюдения, результатом ХАВЭБ-инфекции становится декомпенсация и смерть пациента от печеночной или полиорганной недостаточности, кровотечений, инфекций, а также вторичных опухолей системы крови [13, 19, 30, 64, 79, 80]. У пациентов с ГФС и ХАВЭБ-инфекцией выявлены общие черты в патогенезе и течении заболевания, поэтому лечение проводится по аналогичным принципам [64, 78, 81, 82].

#### **Гемофагоцитарный синдром и трансплантация органов**

Трансплантация сама по себе, а также вся сопутствующая терапия вызывают тяжелый дисбаланс в иммунной системе реципиента. ГФС является одной из редких причин ухудшения состояния и смерти больных. Описаны случаи развития ГФС у реципиентов трансплантатов печени [83–85], легких [14]. В работе А. Кагас и соавт. представлена одна из самых крупных групп (17 пациентов) с ГФС после трансплантации почки. У всех больных диагноз ГФС установлен прижизненно, документирована связь с инфекцией, среднее время развития от момента трансплантации составило 52 дня. Несмотря на проводимую иммуносупрессивную и противoinфекционную терапию, летальность составила 47 % [33].

#### **Гемофагоцитарный синдром и ТГСК**

ТГСК также может осложняться ГФС. В работе А. Fukunaga и соавт. описаны 2 пациента с онкогематологическими заболеваниями, которым выполнена транс-

плантация стволовых клеток пуповинной крови [86]. У обоих пациентов в посттрансплантационный период появились признаки недостаточности трансплантата и выраженные морфологические признаки гемофагоцитоза в миелограмме. Терапия малыми дозами этопозида, винкристина и преднизолона позволила в течение 7 дней купировать патологическую макрофагальную активацию; оба пациента оставались под наблюдением (1008 и 232 дня на момент публикации соответственно), показатели крови стабильные [86].

В ретроспективном исследовании Т. Asano и соавт. при анализе осложнений у детей, которым трансплантация выполнена по поводу первичных иммунодефицитных состояний, онкогематологических заболеваний, апластической анемии в период с 1998 по 2008 г., выявлено 37 случаев с критериями ГФС (в т. ч. с 26-го по 30-й день после аллотГСК). Общая 3-летняя выживаемость была значительно выше у пациентов с купированным ГФС (56 %), чем с некупированным (14 %) [87].

В проспективное исследование А. Abdelkefi и соавт., выполненное с целью проанализировать эпидемиологию ГФС у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, включен 171 реципиент (103 — аутоТГСК и 68 — аллотГСК). Трансплантации выполнялись по поводу острого лимфобластного лейкоза, апластической анемии, множественной миеломы. Выявлено 6 (8,8 %) случаев ГФС у реципиентов аллогенных стволовых клеток и 1 — у реципиента аутологичных. У всех пациентов отмечались устойчивая лихорадка, нарастающая панцитопения, гиперферритинемия, фагоцитирующие макрофаги 3 % и более в миелограмме. У 4 пациентов документирована связь с инфекцией (ВЭБ, цитомегаловирус). В качестве направленной на ГФС терапии из 7 пациентов у 3 использовался ВВИГ и у 1 — глюкокортикоиды. У 3 больных лечение не проводилось (ГФС разрешился самостоятельно). Эффект достигнут у 3 пациентов, из которых лечение ГФС получали только 2 [88].

### **СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

#### **Пациенты**

В работе проведен ретроспективный анализ данных 15 пациентов, находившихся под наблюдением в городском онкогематологическом центре Санкт-Петербургской городской клинической больницы № 31 или консультированных специалистами центра в других стационарах в период с 2009 по 2013 г. Признаки ГФС появились на фоне злокачественных лимфопролиферативных заболеваний ( $n = 5$ ), хронической активной ВЭБ-инфекции ( $n = 3$ ), аллотГСК ( $n = 3$ ), острого лейкоза ( $n = 1$ ), множественной миеломы ( $n = 1$ ), внебольничной пневмонии ( $n = 1$ ), гломерулонефрита ( $n = 1$ ). Больные были в возрасте 16–64 года (медиана 48 лет), 8 женщин и 7 мужчин.

Терапия ГФС проводилась 8 пациентам. Лечение включало этопозид ( $n = 1$ ), глюкокортикоиды ( $n = 1$ ), ВВИГ ( $n = 2$ ), комбинации ритуксимаба и глюкокортикоидов ( $n = 2$ ), этопозида и циклоспорина А ( $n = 1$ ), комбинированную химиотерапию HLH-2004 ( $n = 1$ ).

#### **Диагноз**

Проявления ГФС соответствовали критериям HLH-2004 [10], а также модификации А.Н. Filipovich [11].

**Таблица 3.** Соответствие клинических и лабораторных проявлений гемофагоцитарного синдрома критериям HLH-2004

Пациент		Заболевание		Проявления ГФС											
№	Пол	Возраст, лет	Основное	ГФС-ассоциированное	Лихорадка	Спленомегалия	Морфофункциональные изменения печени*	2-ростковая или панцитопения	Гипертриглицеридемия	Гипофибриногенемия	Морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге	Гипокоагуляция	Гипонатриемия	Гиперферритинемия	
1	М	25	ЛБ II	Л-ГФС	+	+	+	+	НД	НД	НД	—	—	+	
2	Ж	66	ДВКЛ IVB	Л-ГФС	+	+	+	+	—	—	+	—	—	+	
3	Ж	53	ФЛ IVB	Л-ГФС	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	
4	Ж	19	ДВКЛ IVB	Л-ГФС	+	+	+	+	НД	—	+	—	+	+	
5	Ж	63	ФЛ IVB	Л-ГФС	+	—	—	+	—	НД	+	+	—	+	
6	М	43	МДС, 5q-, анрТКМ	ПТ-ГФС	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
7	Ж	52	ОМЛ, М4, анрТКМ	ПТ-ГФС	+	—	+	+	НД	—	+	+	+	+	
8	М	28	В-ОЛЛ, анрТКМ	ПТ-ГФС	+	—	+	+	+	—	+	+	—	+	
9	М	16	ХАВЭБ	ВЭБ-ГФС	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	
10	М	24	ХАВЭБ	ВЭБ-ГФС	+	+	+	+	+	—	+	—	—	+	
11	Ж	35	ХАВЭБ	ВЭБ-ГФС	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	
12	Ж	61	ХМНВГН	ГН-ГФС	+	—	+	+	+	+	НД	+	—	+	
13	М	65	ММ IIIВ	М-ГФС	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	
14	Ж	64	ОМЛ, М4	ЛЗ-ГФС	+	+	+	+	+	—	+	—	—	+	
15	М	48	Пневмония	И-ГФС	+	—	—	+	—	—	+	+	—	—	

В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз; анрТКМ — аллогенная неродственная трансплантация костного мозга; ВЭБ-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с вирусом Эпштейна—Барр; ГН-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с гломерулонефритом; И-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией; Л-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с лимфомой; ЛБ — лимфома Беркитта; ЛЗ-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с лейкозом; М-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с миеломой; МДС, 5q- — миелодиспластический синдром с делецией длинного плеча хромосомы 5; ММ — множественная миелома; ОМЛ, М4 — острый миелоидный лейкоз, вариант М4 по FAB-классификации; НД — нет данных; ПТ-ГФС — посттрансплантационный гемофагоцитарный синдром; ФЛ — фолликулярная лимфома; ХАВЭБ — хроническая активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр; ХМНВГН — хронический морфологически неverifiedированный гломерулонефрит.

\* Морфофункциональные изменения печени, как проявление ГФС.

**Таблица 4.** Проявление гемофагоцитарного синдрома на этапе установления диагноза

Признак ГФС	Число пациентов, n (%)
Лихорадка	15 (100)
2-ростковая или панцитопения	14 (93)
Гиперферритинемия	14 (93)
Биохимические признаки поражения печени	13 (86)
Спленомегалия	9 (60)
Гипокоагуляция	9 (60)
Гипертриглицеридемия	9 (60)
Морфологическая картина гемофагоцитоза в аспирате костного мозга	11 (73)
Гипонатриемия	7 (46)
Гипофибриногенемия	4 (26)

Диагноз хронической ВЭБ-инфекции установлен на основании длительной гепатоспленомегалии, лихорадки, лимфаденопатии, картины гепатита, астении, серологического профиля антител к ВЭБ, картины костного мозга [89]. Онкогематологические заболевания установлены согласно критериям классификации ВОЗ [4]. Соответствие критериям диагноза ГФС приведено в табл. 3.

#### Клинико-лабораторная картина

Главными признаками, позволившими заподозрить ГФС, были выраженная гиперферритинемия, необъяснимая цитопения, лихорадка. Выраженность клинико-лабораторных признаков ГФС варьировала в широких пределах. Частота их представлена в табл. 4.

Повышение СФ было зарегистрировано у 13 (86 %) пациентов, из них у 3 (20 %) — от 500 до 3000 нг/мл, у 5 (35 %) — от 3000 до 10 000 нг/мл, у 4 (28 %) — от 10 000 до 30 000 нг/мл, у 1 (7 %) — более 30 000 нг/мл. У 1 пациента исследование СФ в дебюте не проводилось. Измерение фракционного состава изоформ ферритина выполнено у пациентов № 2, 6 и 8. Выявлено резкое снижение уровня гликозилированного ферритина.

У всех включенных в анализ 15 больных установлен диагноз ГФС. По витальным функциям состояние 11 из них было стабильным, у 4 — декомпенсированным.

В табл. 5 приведены основные результаты лабораторных исследований у пациентов с подозрением на ГФС. Лабораторные и клинические параметры подвержены значительным колебаниям.

Как видно из данных табл. 5, фаза декомпенсации характеризуется нарастанием печеночной недостаточности, панцитопенией, появлением рефрактерной к трансфузиям эритроцитов анемии, резким увеличением концентрации СФ.

Органные поражения отмечены у 13 (87 %) пациентов. Поражение нервной системы выявлено у 12 (80 %) больных в виде нарушения эмоциональной сферы, полинейропатии, тяжелой астении, генерализованных судорог (судорожный статус развился у 2 больных). МРТ головного мозга у 4 (26 %) пациентов (№ 2, 11, 13 и 14) — без остро возникших патологических изменений; анализ спинномозговой жидкости выполнен у 3 (20 %) пациентов (№ 2, 10 и 14), отклонений цитоза, общего белка ликвора не выявлено.



Таблица 5. Лабораторные данные пациентов с подозрением на гемофагоцитарный синдром

№	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	МНО	Фибриноген, г/л	АлАТ, МЕ/л	АсАТ, МЕ/л	Билирубин, мкмоль/л	ЩФ, МЕ/л	Триглицериды, г/л	Натрий, ммоль/л	Ферритин, нг/мл
1	95	2,31	1,05	1,00	13	НД	НД	190	78	28,6	168	НД	139	12 970
2.1	72	2,10	0,12	0,60	189	0,93	НД	54	54	19,6	397	1,45	139	2335
2.2	26	1,02	0,06	0,40	7	1,00	6,80	66	88	54,0	НД	1,50	141	7612***
3	69	4,47	0,21	3,79	29	0,95	9,38	22	27	48,8	281	4,90	124	11 376
4	62	5,49	0,54	4,40	95	0,86	8,80	11	27	33,6	162	НД	140	4810
5.1	89	3,98	0,87	2,70	153	НД	НД	22	15	17,8	86	1,95	132	3387
5.2	68	1,40	0,20	0,60	75	4,3	НД	11	11	25,0	113	2,35	141	58 000
6	40	6,20	0,60	1,10	28	1,7	0,00	81	67	117,0	593	7,15	121	11 140***
7.1	147	3,60	1,05	2,80	136	0,89	3,60	98	61	11,2	174	НД	131	6640
7.2	47	2,46	0,50	1,64	45	1,74	НД	73	154	27,8	НД	НД	140	78 440
8*	71	0,20	—	—	3	1,62	4,90	57	54	18,7	80	4,29	146	24 510***
9	134	2,70	0,72	1,94	257	1,60	1,20	52	70	14,4	161	1,35	131	НД
10.1	125	3,41	1,02	2,03	180	НД	НД	87	79	12,0	НД	НД	142	1056
10.2	94	10,10	1,01	8,90	114	НД	1,78	119	573	63,8	НД	3,10	140	28 810
11**	76	2,30	0,89	4,50	84	2,30	0,90	32	259	456,0	263	1,61	128	1438
12	102	9,50	0,28	8,70	117	2,08	1,10	827	1450	223,0	НД	НД	142	95 160
13.1	84	3,30	0,85	2,20	72	1,02	3,50	102	63	20,1	237	3,10	125	12 200
13.2	113	6,80	0,068	6,10	96	1,55	3,40	14	93	43,2	НД	НД	152	НД
14	66	0,50	0,40	—	27,2	0,91	4,77	48	73,5	30,3	136	3,25	140	1100
15	56	9,20	0,18	8,55	22,2	1,60	2,80	20	17	17,7	57,9	1,59	141	173
<b>Норма</b>	<b>120-145</b>	<b>4-9</b>	<b>1,2-3,0</b>	<b>2,0-5,5</b>	<b>180-320</b>	<b>0,85-1,15</b>	<b>1,6-4,6</b>	<b>0-50</b>	<b>0-40</b>	<b>0-20</b>	<b>80-120</b>	<b>0,6-1,86</b>	<b>135-145</b>	<b>10-250</b>

ПРИМЕЧАНИЕ. Для пациентов № 2, 5, 7, 10 и 13 приведены данные в фазе компенсации и декомпенсации.

АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; НД — нет данных; ЩФ — щелочная фосфатаза.

\* С учетом сроков возникновения ГФС (до 15 дней после аллотГСК) причиной панцитопении может служить применение цитостатических препаратов.

\*\* Выявлено также умеренное снижение функциональной активности НК-клеток.

\*\*\* Уровень гликозилированного ферритина в наблюдении № 2 — 17 %, № 6 — 20 %, № 8 — 17 % (норма 50–80 %).

Спленомегалия (+5 см из-под края реберной дуги) отмечалась у 3 пациентов с ХАВЭБ и у пациента № 6 с посттрансплантационным ГФС.

Поражение легких выявлено у 3 (20 %) больных, что проявлялось дыхательной недостаточностью. Рентгенологическая картина трактовалась как РДСВ (пациент № 13), венозное полнокровие легких (№ 9), инфильтрация межочечной ткани, токсико-аллергический альвеолит (№ 7). У пациента № 9 с ХАВЭБ после начала лечения по протоколу HLH-2004 дыхательная недостаточность разрешилась, рентгенологическая картина в легких нормализовалась.

Клинически значимой патологии со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем не выявлено.

Потребность в заместительной терапии эритроцитарной массой в фазе стабилизации сохранялась у 12 (80 %) пациентов (кроме № 2, 10 и 12). Признаков гемолиза и/или кровотечения ни у одного из больных зафиксировано не было. Множественные переливания эритроцитарной массы (до 30 доз за 60 дней) у 9 (75 %) из 12 пациентов не приводили к существенному и стабильному приросту гемоглобина. У 3 пациентов (№ 2, 5 и 7) устойчивость к гемотрансфузиям развилась при прогрессировании ГФС.

Геморрагический синдром у 8 (53 %) больных проявлялся кожными экхимозами, умеренными носовыми, тяжелыми желудочно-кишечными, легочными кровотечениями. У 1 (№ 9) из 3 пациентов без тромбоцитопении зафиксирован геморрагический синдром.

Так, у пациента № 13 с ГФС, связанным с миеломой, площадь подкожного кровоизлияния занимала всю поверхность спины, боковые поверхности и часть живота. Причиной его смерти стало массивное легочное кровотечение. У пациентов № 6 и 11 также отмечались эпизоды профузного желудочно-кишечного кровотечения. Поиск источников кровотечения как эндоскопически, так и при аутопсии грубых органических дефектов (язвенных, воспалительных, опухолевых) не выявил.

Пациент № 9 в связи с геморрагическим синдромом на фоне гипофибриногенемии получил 21 дозу свежезамороженной плазмы за 45 дней без существенного эффекта (фибриноген сохранялся на уровне 1,2 г/л). Нормализация уровня фибриногена соответствовала клиническому ответу на химиотерапию по поводу ВЭБ-ГФС.

В табл. 6 представлены проявления геморрагического синдрома, поражения нервной и дыхательной систем, трансфузионная потребность пациентов с признаками ГФС.

#### Лечение и исходы

**Наблюдение № 1.** ГФС, связанный с лимфомой (Л-ГФС; химиорезистентная лимфома Беркитта), проявившийся двухростковой цитопенией, морфофункциональными изменениями печени, специфичными для ГФС, носовыми кровотечениями, гиперферритинемией (12 970 нг/мл) и лихорадкой. Пациент получил однократно дексаметазон 40 мг и ритуксимаб 600 мг. Несмотря на продолжение быстрого увеличения размеров конгломерата лимфатических узлов, зафиксированы нормали-

**Таблица 6.** Проявления геморрагического синдрома, поражения нервной и дыхательной систем, трансфузионная потребность пациентов с признаками гемофагоцитарного синдрома

№	Вид ГФС	Геморрагический синдром	Поражение легких	Поражение нервной системы	Резистентность к трансфузиям компонентов крови
1	Л-ГФС	Умеренные носовые кровотечения	Нет	Тяжелая астения	Есть
2.1	Л-ГФС	Нет	Нет	Полинейропатия, тяжелая астения	В гемотрансфузиях не нуждалась
2.2		Нет	Нет	Частичная потеря зрения, снижение слуха, полинейропатия, тяжелая астения	Есть
3	Л-ГФС	Кожный геморрагический, умеренные носовые кровотечения	Нет	Тяжелая астения, эпизоды спутанности сознания	Есть
4	Л-ГФС	Нет	Нет	Нет	Есть
5.1	Л-ГФС	Нет	Нет	Эпизоды возбуждения	Нет
5.2		Нет	Нет	Судорожный синдром	Есть
6	ПТ-ГФС	Эпизод ЖКК	Нет	Энцефалопатия*, тяжелая астения, эпизоды спутанности сознания и галлюцинаций	Есть
7.1	ПТ-ГФС	Нет	Нет	Тяжелая астения	Нет
7.2		ЖКК	КТ-картина токсико-аллергического альвеолита, ДН IV степени	Тяжелая астения	Есть
8*	ПТ-ГФС	Нет	Нет	Галлюциноз	Есть
9	ВЭБ-ГФС	Экхимозы в паховых, аксиллярных, голеностопных областях	Двусторонний гидроторакс, венозное полнокровие, ДН IV степени	Менингизм	Есть (гипофибриногенемия без ответа на множественные трансфузии свежзамороженной плазмы)
10.1	ВЭБ-ГФС	Нет	Нет	Нет	В гемотрансфузиях не нуждался
10.2		Нет	Нет	Судорожный синдром	В гемотрансфузиях не нуждался
11	ВЭБ-ГФС	Носовое кровотечение, кожный геморрагический синдром, ЖКК	Нет	Тяжелая астения, депрессия	Есть
12	ГН-ГФС	Нет	Нет	Нет	В гемотрансфузиях не нуждалась
13.1	М-ГФС	Нет	Нет	Депрессия	Нет
13.2		Выраженные экхимозы, диффузное легочное кровотечение	Пневмония смешанного бактериального генеза, РДСВ	Выраженная энцефалопатия, депрессия	Есть
14	ЛЗ-ГФС	Нет	Нет	Судорожный синдром	Есть
15	И-ГФС	Носовое кровотечение, кожный геморрагический синдром, кровохарканье	Нет	Нет	Есть

ПРИМЕЧАНИЕ. Для пациентов № 2, 5, 7, 10 и 13 приведены данные в фазе компенсации и декомпенсации.

ВЭБ-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с вирусом Эпштейна—Барр; ГН-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с гломерулонефритом; ДН — дыхательная недостаточность; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; И-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией; КТ — компьютерная томография; Л-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с лимфомой; ЛЗ-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с лейкозом; М-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с миеломой; ПТ-ГФС — посттрансплантационный гемофагоцитарный синдром; РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых.

\* Энцефалопатия (дезориентация, эпизоды галлюцинаций) возникла на фоне нарастания печеночной недостаточности.

зация температуры тела, улучшение гематологических показателей (лейкоциты  $2,31 \rightarrow 6,05 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты  $1,05 \rightarrow 1,43 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $95 \rightarrow 102$  г/л, тромбоциты  $12 \rightarrow 52 \times 10^9/\text{л}$ ), нормализация уровня билирубина крови при сохранении цитолитического синдрома. Смерть наступила от кровотечения из-за прорастания опухолью крупных сосудов шеи через 2 нед. после введения препаратов.

**Наблюдение № 2.** Л-ГФС (диффузная В-крупноклеточная лимфома [ДВКЛ]) проявлялся в дебюте в виде астенического синдрома, морфофункциональными изменениями печени, специфичными для ГФС, гиперферритинемии и резистентной к трансфузиям эритроцитов анемией. Было проведено 6 курсов химиотерапии в режиме R-СНОР21 с достижением частичного ответа, трансфузионной независимости, снижением уровня СФ. После окончания химиотерапии сохранялись умеренная панцитопения, умеренный цитолитический синдром, на-

растающая периферическая полинейропатия, тяжелая астения. Однократно вводился ВВИГ 0,4 мг/кг, без эффекта. Через 9 мес. после окончания химиотерапии констатировано прогрессирование лимфомы (изолированное поражение костного мозга без увеличения лимфатических узлов и признаков опухолевого поражения ЦНС) с одновременным нарастанием неврологической симптоматики (полинейропатии, снижения слуха и зрения). Эффекта от проведенной химиотерапии не отмечено. Смерть наступила от не связанной с основным заболеванием причины.

**Наблюдение № 3.** Л-ГФС (исходно — фолликулярная лимфома, цитологический тип 1–2 с трансформацией в тип 3). Проведено 8 курсов химиотерапии. Л-ГФС проявлялся лихорадкой, двухростковой цитопенией, поражением печени, гиперферритинемией, тяжелой астенией, сопровождавшейся нижним парапарезом. Терапии ГФС не проводилось; течение болезни было стабильным

весь период наблюдения пациентки. Смерть наступила от прогрессирования основного заболевания.

**Наблюдение № 4.** Л-ГФС (ДВКЛ). В результате терапии по программе R-СНОР была достигнута полная ремиссия. В связи с ранним рецидивом проводились повторные курсы интенсивной химиотерапии с нестойким ответом. На фоне очередного прогрессирования ДВКЛ отмечены двухростковая цитопения, гиперферритинемия, лихорадка, рефрактерная к нестероидным противовоспалительным средствам, антибактериальной, противогрибковой, химиотерапии (несмотря на значительную регрессию опухоли). После однократного введения ВВИГ (0,8 мг/кг) достигнута стойкая апирексия. Ко времени смерти от прогрессирования основного заболевания активность ГФС была минимальной.

**Наблюдение № 5.** Л-ГФС (фолликулярная лимфома, цитологический тип 1–2). В течение 4 лет получила 18 курсов иммунохимиотерапии, на фоне которых отмечались периоды длительных цитопений и минимального цитолитического синдрома. После 4 курсов СНОР по поводу трансформации в крупноклеточную CD20-негативную неходжкинскую лимфому достигнута полная ремиссия, однако в ранний постцитостатический период отмечены лихорадка, рефрактерная к противомикробной терапии, панцитопения, быстрое повышение концентрации СФ (с 14 148 до 58 000 нг/мл за 3 дня). В дальнейшем развился судорожный статус. Вводился ВВИГ в дозе 0,4 мг/кг/сут. Смерть наступила на 5-й день от появления лихорадки на фоне отека головного мозга.

**Наблюдение № 6.** Миелодиспластический синдром с del(5q–). Выполнена аллотГСК. На 39-й день после аллотГСК и восстановления донорского кроветворения появились признаки ГФС: гиперферритинемия (11 140 нг/мл), поражение печени, лихорадка, тяжелая астения. Терапия малыми дозами этопозида (50 мг/сут) начата на 167-й день после установления диагноза посттрансплантационного ГФС. Наблюдались гепатоспленомегалия, панцитопения, выраженная печеночная недостаточность, что существенно ограничивало терапевтические возможности. Через 3 дня лечения отмечалось некоторое уменьшение печеночной недостаточности, энцефалопатии, однако побочные эффекты этопозида (диарея, быстрое усугубление панцитопении, рецидив фебрильной нейтропении) послужили основанием к прекращению терапии. Смерть наступила от нарастающей полиорганной недостаточности, тромбоемболии легочной артерии.

**Наблюдение № 7.** Острый миелобластный лейкоз (M4 по FAB-классификации). Выполнена аллотГСК. После аллотГСК в связи с рецидивом острого миелоидного лейкоза были введены донорские лимфоциты с достижением второй ремиссии. Однако затем появились признаки посттрансплантационного ГФС: нарастающая одышка, лихорадка, поражение печени, полиорганная недостаточность, тяжелая астения, апатия. С подозрением на тромботическую микроангиопатию пациентка получала ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, 4 еженедельных введения — без эффекта. Дыхательная недостаточность, вероятно, была связана с поражением легочной ткани на фоне реакции «трансплантат против хозяина». Летальному исходу от полиорганной недостаточности предшествовало нарастание панцитопении, а также быстрый рост СФ в течение 7 дней (с 8130 до 78 440 нг/мл).

**Наблюдение № 8.** Острый лимфобластный лейкоз. Выполнена аллотГСК. В ранний посттрансплантационный период появились признаки ГФС: лихорадка, устойчивая к противомикробным препаратам широкого спектра действия, галлюциноз, нарастающая полиорганная недостаточность, гиперферритинемия (24510 нг/мл). Смерть наступила от полиорганной недостаточности. Диагноз ГФС установлен ретроспективно, лечение не проводилось.

**Наблюдение № 9.** Пациент в 13 лет перенес инфекционный мононуклеоз в тяжелой форме. В возрасте 15 лет при повторном обращении с активацией ВЭБ-инфекции у больного отмечались кровоточивость, лихорадка, умеренная панцитопения, выраженная одышка в покое. Установлен диагноз ХАВЭБ-ГФС. В течение 3 дней вводили преднизолон 5 мг/кг/сут, в связи с отсутствием эффекта на 4-й день после установления диагноза начато лечение по протоколу HLH-2004. На 3-й день терапии нормализовалась температура тела, на 4-й день исчезла одышка. Нормализация размеров печени и селезенки отмечена на 134-й день, разрешение цитолитического синдрома — на 164-й; уровень СФ, оцененный на 213-й день лечения, был нормальным. Проведен полный курс лечения в соответствии с протоколом. С учетом хорошего ответа на терапию аллогенную трансплантацию костного мозга не проводили.

**Наблюдение № 10.** У больного в течение 10 нед. до постановки диагноза ХАВЭБ-ГФС отмечались лимфаденопатия, спленомегалия, лихорадка, послужившие поводом для госпитализации в инфекционный стационар. Морфологически в биоптате лимфатического узла признаков злокачественного лимфопролиферативного заболевания не выявлено. Проводилась антибактериальная терапия. На 23-й день госпитализации развился судорожный статус, отек мозга с необходимостью в искусственной вентиляции легких. Потребности в гемотрансфузиях не было. Уровень СФ 28 810 нг/мл. В течение 3 дней проводилось лечение преднизолоном 2,5 мг/кг/сут, в дальнейшем лечение дополнено этопозидом (150 мг/сут). Через 4 ч после введения этопозида зафиксировано снижение уровня СФ до 15 560 нг/мл, однако пациент умер при нарастающих явлениях отека головного мозга.

**Наблюдение № 11.** ХАВЭБ-ГФС. Отмечались панцитопения, кровотечения (носовые, ректальные), умеренные проявления цитолитического и холестатического синдромов, энцефалопатия, лихорадка, СФ 1434 нг/мл. Частое злоупотребление пациентки алкоголем не позволяло исключить и токсический генез описанных изменений. Химиотерапия не проводилась. После отказа от алкоголя состояние улучшилось, однако спленомегалия, эпизодические повышения температуры тела, умеренная цитопения, симптомы гепатита сохраняются. Уровень СФ без динамики.

**Наблюдение № 12.** Пациентка с 1989 г. наблюдалась по поводу гломерулонефрита. В 1991 г. была проведена трансплантация трупной почки в связи с тяжелой почечной недостаточностью. В течение 20 лет состояние было стабильным, получала иммуносупрессивную терапию циклоспорином А. В ноябре 2011 г. в течение 2 дней появились фебрильная лихорадка, цитолитический синдром, двухростковая цитопения, гипокоагуляция, гиперферритинемия (95 160 нг/мл),



кардиогенный шок из-за распространенного острого инфаркта миокарда, в результате которого наступила смерть. Диагноз поставлен ретроспективно, лечение ГФС не проводилось.

**Наблюдение № 13.** У пациента с множественной миеломой отмечались устойчивая анемия, лихорадка, гепатит, гиперферритинемия (12 200 нг/мл), в связи с чем установлен диагноз ГФС, связанного с множественной миеломой. На этапе декомпенсации (при стабилизации множественной миеломы) отмечалось нарастание геморрагического синдрома. Причиной смерти стало массивное легочное кровотечение без выявленного источника. Терапия ГФС не проводилась, т. к. диагноз был установлен ретроспективно.

**Наблюдение № 14.** У пациентки с диагнозом острого миеломонобластного лейкоза (M4 по FAB-классификации) появились лихорадка, анемия, спленомегалия, гиперферритинемия, поражение печени, морфологическая картина гемофагоцитоза, в связи с чем установлен диагноз ГФС, связанного с лейкозом. Течение ГФС у пациентки не оценено из-за смерти в результате сепсиса на этапе индукции первой ремиссии острого лейкоза.

**Наблюдение № 15.** У пациента на фоне пневмонии появились геморрагический и анемический синдромы, гепатоспленомегалия, тяжелая панцитопения, устойчивая к трансфузиям эритроцитов анемия, лихорадка, морфологическая картина гемофагоцитоза в аспирате костного мозга, в связи с чем установлен диагноз ГФС, связанного с инфекцией. Параллельно с антибактериальными препаратами вводился дексаметазон по 40 мг в течение 4 дней. После достижения контроля над инфекцией самочувствие больного нормализовалось, спленомегалия исчезла. Сохраняются умеренная анемия легкой степени, рецидивирующие носовые кровотечения.

В табл. 7 приведены сроки появления признаков ГФС от дебюта основного заболевания, вид и эффективность лечения, продолжительность жизни после установления диагноза, причины смерти.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У изученных нами 15 взрослых пациентов самыми частыми фоновыми заболеваниями при вторичном ГФС были злокачественные лимфопролиферативные заболевания и ХАВЭБ-инфекция, что соответствует данным литературы [30, 34, 58, 75].

Проявления ГФС (за исключением уровня СФ) у описанных пациентов в целом неспецифичны, в связи с чем диагностика вторичного ГФС сложна и требует осторожности клинициста. Как показано в наших наблюдениях, в соответствии с критериями А.Н. Filipovich диагноз ГФС можно было установить у 12 пациентов, а по критериям HLH-2004 — только у 4. Следует отметить, что многие лабораторные отклонения могут быть обусловлены разными причинами, например цитостатическим и другими токсическими воздействиями, воспалительным и/или опухолевым процессом. Ранняя диагностика сложна, т. к. принятые в настоящее время критерии характерны для ГФС поздней стадии. Все это диктует необходимость разработки более чувствительных и универсальных диагностических критериев.

Большинство авторов указывают, что уровень СФ является важным и, в сочетании с остальными, достаточно

специфичным признаком ГФС, особенно при резком снижении фракции гликозилированного ферритина [5, 6, 8, 9, 11]. У 3 больных проведено исследование фракционного состава СФ и подтверждено значительное преобладание негликозилированной формы ферритина, при этом степень гликозилирования не зависит от общей концентрации СФ. В наших наблюдениях уровень СФ у разных пациентов был подвержен значительным колебаниям, что соответствует литературным данным [30, 34, 68]. Так, в фазе компенсации средний уровень СФ составил  $5228 \pm 4616$  нг/мл, в фазе декомпенсации —  $38\,099 \pm 32\,736$  нг/мл. Зафиксированное дважды (в других случаях определение СФ проводилось реже) стремительное повышение СФ ( $\geq 3$  раз за 2–3 дня) коррелировало с быстрым фатальным ухудшением состояния пациента, что позволяет в дальнейшем рассматривать динамику уровня СФ как потенциально скрининговый, мониторинговый и прогностический маркер. На рис. 3 и 4 показана динамика нарастания концентраций СФ у пациентов № 3 и 7.

Степень увеличения селезенки, описанная при первичном ГФС, по литературным данным, значительная. Как правило, селезенка выступала из-под края реберной дуги и была доступна при пальпации. При вторичном ГФС в наших наблюдениях селезенка была увеличена незначительно, у 5 (55 %) из 9 пациентов спленомегалия определялась лишь инструментально.

Устойчивая к повторным трансфузиям анемия без признаков гемолиза и активного неконтролируемого кровотечения является, помимо гиперферритинемии, характерным признаком вторичного ГФС, что подтверждается в описанной нами группе больных. При усугублении анемии наряду с другими причинами необходимо учитывать возможность декомпенсации ГФС.

Поражения нелимфоидных органов — нервной системы и легких — частое проявление ГФС [90]. В описанной нами группе у 66 % пациентов были выявлены те или иные признаки поражения нервной системы. Наиболее типичные — тяжелая астения, не соответствующая степени анемии ( $n = 5$ ), и судорожный синдром ( $n = 3$ ). У всех пациентов нарастание неврологической симптоматики отмечалось одновременно с другими признаками фатальной декомпенсации ГФС.

При поражении легочной ткани летальность, по данным литературы, достигает 88 % [5]. Рентгенологически фиксируемые изменения в легких неспецифичны. Характерное для ГФС наличие плеврального выпота и/или альвеолярно-интерстициальной инфильтрации по типу РДСВ [90] наблюдалось у 3 пациентов. Генез диффузного легочного кровотечения у одного из них не вполне ясен.

Влияние ГФС на течение В-клеточных неходжкинских лимфом требует изучения. В работе М. Miyahara и соавт. (группа из 7 пациентов с ДВКЛ) высказано предположение, что развитие ГФС является фактором плохого прогноза (у всех пациентов с ДВКЛ отмечались резистентность к проводимой терапии и/или развитие раннего рецидива) [65]. Возможно, пациенты с ГФС, связанным с лимфомой, нуждаются в ранней интенсификации терапии НХЛ.

Сроки клинических проявлений избыточной макрофагальной активации при ГФС варьируют от нескольких недель до нескольких лет. Течение ГФС, связанного со злокачественными заболеваниями системы крови, может

Таблица 7. Течение и лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома

№	Тип ГФС	Статус основного заболевания ко времени установления диагноза ГФС	Лечение основного заболевания	Длительность лечения до выявления ГФС, дни	Лечение ГФС	Продолжительность жизни после установления диагноза, дни	Причина смерти
1	Л-ГФС	ЛБ, прогрессирование, первичная химиорезистентность	Программная ХЛТ	290	Дексаметазон 40 мг+ ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> 1 введение	14	Прогрессирование основного заболевания
2	Л-ГФС	ДВКЛ в дебюте	Программная ХТ	1	ВВИГ 0,4 мг/кг однократно	533	Аспирация рвотных масс
3	Л-ГФС	ФЛ цитологического типа 2, трансформация в тип 3, первичная химиорезистентность	Программная ХТ	292	Нет	43	Прогрессирование основного заболевания
4	Л-ГФС	ДВКЛ, вторичная химиорезистентность	Программная ХТ	647	Нет	114	Прогрессирование основного заболевания
5	Л-ГФС	ФЛ цитологического типа 2, прогрессия и трансформация в тип 3	Программная ХТ	1608	ВВИГ 0,4 мг/кг однократно	71 <sup>а</sup>	ГФС, ПОН
6	ПТ-ГФС	МДС, 5q-	анрТКМ	39 <sup>б</sup>	Малые дозы этопозид <sup>в</sup>	190	ГФС, ТЭЛА
7	ПТ-ГФС	ОМЛ, М4, вторая полная ремиссия	Программная ХТ, анрТКМ, ИДЛ	226 <sup>б</sup> 112 <sup>г</sup>	Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> 4 введения, преднизолон 60 мг/сут	24	ГФС, ПОН
8	ПТ-ГФС	В-ОЛЛ, вторая полная ремиссия	Программная ХТ, анрТКМ	16 <sup>б</sup>	Нет	< 1	ГФС, ПОН
9	ВЭБ-ГФС	ХАВЭБ	НЛН-2004	0	НЛН-2004	2805+ (на 14.07.14 г.)	Остается под наблюдением
10	ВЭБ-ГФС	ХАВЭБ	Нет	65	Этопозид, циклоспорин А <sup>а</sup>	36 <sup>в</sup>	ГФС, отек головного мозга, ПОН
11	ВЭБ-ГФС	ХАВЭБ	Нет	90	Нет	725+ (на 14.07.14 г.) *	Остается под наблюдением
12	ГН-ГФС	ХМНВГН	Трансплантация трупной почки 21 год назад	21 год	Нет	< 1	ГФС, ОИМ
13	М-ГФС	ММ, химиорезистентность к первой линии	Программная ХТ	44	Нет	74	ГФС, легочное кровотечение
14	ЛЗ-ГФС	ОМЛ, М4, первый острый период	Программная ХТ	0	Нет	3	Катетер-ассоциированный сепсис
15	И-ГФС	Пневмония	Импипенем/циластатин	2	Пульс-терапия декса-метазоном 40 мг/сут	1265+ (на 14.07.14 г.) <sup>з</sup>	Остается под наблюдением

В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз; анрТКМ — аллогенная неродственная трансплантация костного мозга; ВЭБ-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с вирусом Эпштейна—Барр; ГН-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с гломерулонефритом; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; И-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией; ИДЛ — инфузия донорских лимфоцитов; Л-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с лимфомой; ЛБ — лимфома Беркитта; ЛЗ-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с лейкозом; М-ГФС — гемофагоцитарный синдром, связанный с миеломой; МДС, 5q- — миелодиспластический синдром с делецией длинного плеча хромосомы 5; ММ — множественная миелома; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОМЛ, М4 — острый миелоидный лейкоз, вариант М4 по FAB-классификации; ПОН — полиорганная недостаточность; ПТ-ГФС — посттрансплантационный гемофагоцитарный синдром; ТЭЛА — тромбозомболия легочной артерии; ФЛ — фолликулярная лимфома; ХАВЭБ — хроническая активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр; ХЛТ — химиолучевая терапия; ХМНВГН — хронический морфологически неverifiedированный гломерулонефрит; ХТ — химиотерапия.

<sup>а</sup> Из них 5 дней в стадии декомпенсации.

<sup>б</sup> В связи с тем, что ГФС у данных пациентов появился после анрТКМ, отсчет времени начат со дня трансплантации.

<sup>в</sup> Терапия начата на 167-й день после установления диагноза ПТ-ГФС.

<sup>г</sup> Указан срок от ИДЛ.

<sup>а</sup> Терапия начата на 25-й день после установления диагноза ВЭБ-ГФС.

<sup>в</sup> Из них 2 дня в стадии декомпенсации.

\* У данной пациентки выявлено снижение активности НК-клеток. Лечение не проводится.

<sup>з</sup> Терапии не получает, рецидивирующие носовые кровотечения.

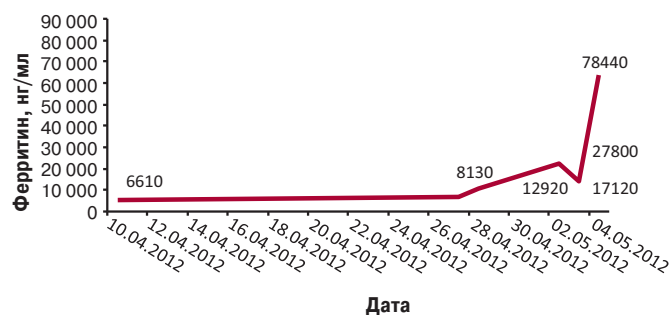


Рис. 3. Динамика нарастания концентраций сывороточного ферритина у пациента № 3

Fig. 3. Serum ferritin concentration growth dynamics in patient #3

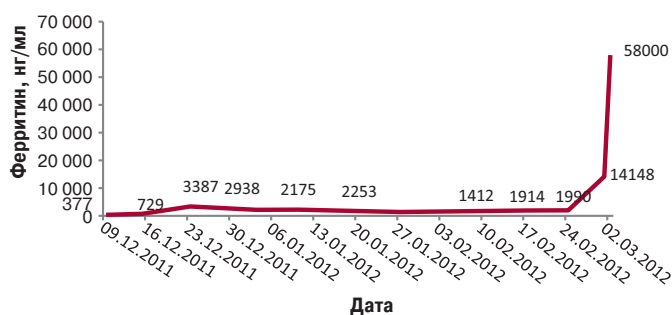


Рис. 4. Динамика нарастания концентраций сывороточного ферритина у пациента № 7

Fig. 4. Serum ferritin concentration growth dynamics in patient #7

не зависеть от статуса основного заболевания, поэтому пациенты с ГФС даже при достижении объективного ответа на терапию нуждаются в тщательном наблюдении в процессе и после окончания противоопухолевого лечения.

Позднее (в т. ч. ретроспективное) установление диагноза ГФС в описанной нами группе больных, наиболее вероятно, было ведущей причиной высокой летальности, т. к. среднее время начала лечения от появления признаков ГФС составило 75 дней. При решении вопроса о лечении выбор препаратов должен проводиться с учетом основной причины, вызвавшей ГФС. Чрезвычайно важным представляется максимально раннее (дни, а не недели!) начало адекватной терапии, даже в тех случаях, когда диагноз ГФС имеет предположительный характер [58, 91].

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** В.Г. Потапенко.

**Сбор и обработка данных:** В.Г. Потапенко, Н.А. Потихонова, А.В. Климович, С.В. Лапин, В.М. Кравцова, Э.И. Подольцева.

**Предоставление материалов исследования:** В.Г. Потапенко, Н.А. Потихонова, С.В. Лапин.

**Анализ и интерпретация данных:** В.Г. Потапенко, Н.А. Потихонова, А.В. Климович.

**Подготовка рукописи:** В.Г. Потапенко, В.В. Байков, И.А. Лисуков, А.В. Климович, М.Б. Белогурова, М.О. Иванова.

**Окончательное одобрение рукописи:** Н.В. Медведева, Б.В. Афанасьев.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность врачам и заведующим отделениями, под наблюдением которых находились описываемые пациенты: И.А. Самородовой, Н.А. Котовой, Э.Н. Дулаевой, И.А. Скороход, С.М. Алексееву, Л.А. Шац, А.М. Сегаль, С.В. Мишиной, К.Л. Райхельсон, Ю.В. Забутовой, М.И. Набилковой (СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»), И.П. Федуняку, А.М. Алексееву, А.М. Антонову (Городская инфекционная больница № 30 им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург), Е.И. Дарской, А.Д. Кулагину, Ю.С. Осипову, Ю.В. Рудницкой, И.С. Моисееву, В.Н. Вавилову, И.В. Ишматовой, О.В. Неблицкой, С.Н. Бондаренко (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), Д.А. Горностаеву, А.В. Новицкому (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), И.М. Слащевой, С.М. Моисееву (Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова).

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carroll W.L., Finlay J.L., Sudbury M.A. Cancer in children and adolescents. Jones & Bartlett, 2010: 254–6.

2. Chu T., D'Angio G.J., Favara B. et al. Histiocytosis syndromes in children. Lancet. 1987; 1: 208–9.

3. 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; 29(3): 157–66.

4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press, 2008.

5. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S. et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011; 118(15): 4041–52.

6. Janka G.E. Hemophagocytic syndromes. Blood Rev. 2007; 21(5): 245–53.

7. Gotze K.S., Hoffmann D., Schatzl H.M. et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following treatment with a novel mTOR inhibitor for relapsed chronic lymphocytic leukemia leukemia cells. Haematologica. 2007; 92(9): 1282–3.

8. Emmenegger U., Schaer D.J., Larroche C. et al. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. Swiss. Med. Wkly. 2005; 135: 299–314.

9. Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Br. J. Haematol. 2001; 114: 761–9.

10. Henter J.J., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr. Blood Cancer. 2007; 48(2): 124–31.

11. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. Hematology. 2009; 2009: 127–31.

12. Trottestam H., Horne A., Arico M. et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 2011; 118(17): 4577–84.

13. Охотникова Е.Н., Меллина К.В., Усова Е.И. и др. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. 2008; 2(13): 61–70.

[Okhotnikova E.N., Mellina K.V., Usova E.I. et al. Hemophagocytic syndrome in pediatric practice. *Klinicheskaya immunologiya, allergologiya, infektologiya*. 2008; 2(13): 61–70. (In Russ.)]

14. Diaz-Guzman E., Dong B., Hobbs S.B., Kesler M.V., Hayes D. Jr. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after lung transplant: report of 2 cases and a literature review. Exp. Clin. Transplant. 2011; 9(3): 217–22.

15. Охотникова Е.Н., Меллина К.В., Усова Е.И. и др. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике (Обзор литературы). Здоровье ребенка. 2008; 4(13): 131–8.

[Okhotnikova E.N., Mellina K.V., Usova E.I. et al. Hemophagocytic syndrome in pediatric practice (literature review). *Zdorov'e rebenka*. 2008; 4(13): 131–8. (In Russ.)]

16. Karapinar B., Yilmaz D., Balkan C. et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr. Crit. Care Med. 2009; 10(3): 285–90 (abstract).

17. Schaer D.J., Schaer C.A., Schoedon G., Imhof A., Kurrer M.O. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of heme oxygenase expression in sepsis. Eur. J. Haematol. 2006; 77(5): 432–6.

18. Besset S., Schnell D., Azoulay E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis mimicking septic shock. Chest. 2012; 141(3): 835; author reply 836.

19. Raschke R.A., Garcia-Orr R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. Chest. 2011; 140(4): 933–8.

20. Gupta A., Tyrrell P., Valani R. et al. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr. Blood Cancer. 2008; 51(3): 402–4.

21. Wang Z., Chen X., Wu L., Tian L.P., Wang J.S. Significance of hemophagocytosis in diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2009; 17(4): 1064–6 (abstract).

22. Favara B.E. Histopathology of the liver in histiocytosis syndromes. Pediatr. Pathol. Lab. Med. 1996; 16(3): 413–33.

23. Wang Z., Wang Y.N., Feng C.C., Tian L.P., Chen X. Diagnostic significance of NK cell activity and soluble CD25 level in serum from patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2008; 16(5): 1154–7 (abstract).

24. Wang L.L., Hu Y.X., Chen W.F. et al. Significance of soluble interleukin-2 receptor and NK cell activity in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2012; 20(2): 401–4 (abstract).

25. Wang Z., Wang Y.N., Feng C.C., Tian L.P., Chen X. The early diagnosis and clinical analysis of 57 cases of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009; 48(4): 312–5 (abstract).

26. Gotoh Y., Okamoto Y., Uemura O. et al. Determination of age-related changes in human soluble interleukin 2 receptor in body fluids of normal subjects as a control value against disease states. Clin. Chim. Acta. 1999; 289(1–2): 89–97 (abstract).

27. Rothkrantz-Kos S., Drent M., Schmitz M.P. et al. Biochemical parameters in monitoring severity of sarcoidosis. Chapter 4: Analytical evaluation and determination of reference values of soluble interleukin-2-receptor and serum amyloid-A. 2004. <http://www.ildcare.nl/index.php?id=256>.

28. Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. Klin. Padiatr. 2009; 221(5): 278–85.



29. Crook M.A. Hyperferritinaemia; laboratory implications. *Ann. Clin. Biochem.* 2012; 49(Pt. 3): 211–3.
30. Park H.S., Kim D.Y., Lee J.H. et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann. Hematol.* 2012; 91(6): 897–904.
31. Dhote R., Simon J., Papo T. et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003; 49(5): 633–9.
32. Mayordomo-Colunga J., Rey C., Gonzalez S., Concha A. Multiorgan failure due to hemophagocytic syndrome: A case report. *Cases J.* 2008; 1(1): 209.
33. Karras A., Thervet E., Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation.* 2004; 77(2): 238–43.
34. Han A.R., Lee H.R., Park B.B. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann. Hematol.* 2007; 86(7): 493–8.
35. Wijsman C.A., Roeters van Lennep J.E., von dem Borne P.A., Fogtelo A.J. A diagnostic difficulty: two cases of haemophagocytic syndrome in adults. *Neth. J. Med.* 2009; 67(1): 29–31.
36. Machaczka M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis—a contemporary medical problem. [Article in Polish]. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2012; 32(187): 59–63 (abstract).
37. Allen C.E., Yu X., Kozinetz C.A., McClain K.L. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 50(6): 1227–35.
38. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Arico M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367–73.
39. Shin H.J., Chung J.S., Lee J.J. et al. Treatment Outcomes with CHOP Chemotherapy in Adult Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J. Korean Med. Sci.* 2008; 23(3): 439–44.
40. Goede J.S., Peghini P.E., Fehr J. Oral Low Dose Etoposide in the Treatment of Macrophage Activation Syndrome. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104: Abstract 3817.
41. Bhattacharyya M., Ghosh M.K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis—recent concept. *J. Assoc. Physicians India.* 2008; 56: 453–7 (abstract).
42. Imashuku S., Hibi S., Kuriyama K. et al. Management of severe neutropenia with cyclosporin during initial treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk. Lymphoma.* 2000; 36(3–4): 339–46.
43. Ishii E., Ohga S., Imashuku S. et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005; 53(3): 209–23.
44. Emmenegger U., Reimers A., Frey U. et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss. Med. Wkly.* 2002; 132: 230–6.
45. 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; 19(10): 2665–73.
46. Imashuku S., Kuriyama K., Sakai R. et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: A report from the HLH study center. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 41(2): 103–9.
47. Bosman G., Langemeijer S.M., Hebeda K.M. et al. The role of rituximab in a case of EBV-related lymphoproliferative disease presenting with haemophagocytosis. *Neth. J. Med.* 2009; 67(8): 364–5.
48. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev. Med. Virol.* 2006; 16(4): 251–61.
49. Imashuku S., Teramura T., Tauchi H. et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2004; 89(2): 183–8.
50. Balamuth N.J., Nichols K.E., Paessler M., Teachey D.T. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 29(8): 569–73 (abstract).
51. Bosman G., Langemeijer S.M., Hebeda K.M. et al. The role of rituximab in a case of EBV-related lymphoproliferative disease presenting with haemophagocytosis. *Neth. J. Med.* 2009; 67(8): 364–5.
52. So M.W., Koo B.S., Kim Y.J. et al. Successful rituximab treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis and autoimmune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* 2013 Feb 7 (abstract). DOI 10.1007/s10165-013-0838-7.
53. Stebbing J., Ngan S., Ibrahim H. et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multi-centric Castleman's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154(3): 399–405.
54. Масчан М. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференциальная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей: Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2011.  
[Maschan M. *Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika i differentsial'naya terapiya gistiotsitarnykh proliferativnykh zabolevaniy u detei* (Molecular genetic diagnosis and differentiated therapy of histiocytic proliferative diseases in children): Dr. Diss. (Med.) Moscow, 2011.]
55. Filipovich A., McClain K., Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(1 Suppl.): S82–9.
56. Shabbir M., Lucas J., Lazarchick J., Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol. Oncol.* 2011; 29(2): 100–6.
57. Ramanan A.V., Schneider R. Macrophage activation syndrome—what's in a name! *Rheumatol.* 2003; 30(12): 2513–6.
58. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011; 2011: 178–83.
59. Sada E., Shiratsuchi M., Kiyasu J. et al. Primary mediastinal non-teratomatous germ cell tumor associated with hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2009; 49(2): 117–20.
60. Chaudary I.U., Bojal S.A., Attia A. et al. Mediastinal endodermal sinus tumor associated with fatal hemophagocytic syndrome. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2011; 4(3): 138–41 (abstract).
61. Kounami S., Nakayama K., Yoshiyama M. et al. Early-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis after the start of chemotherapy for advanced neuroblastoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 29(1): 99–103 (abstract).
62. Karapinar B., Yilmaz D., Balkan C. et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10(3): 285–90.
63. Takahashi N. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS). *Nihon Rinsho.* 2000; 58(3): 665–8 (abstract).
64. Chang C.S., Wang C.H., Su I.J., Chen Y.C., Shen M.C. Hematophagic histiocytosis: a clinicopathologic analysis of 23 cases with special reference to the association with peripheral T-cell lymphoma. *J. Formos Med. Assoc.* 1994; 93: 421–8.
65. Miyahara M., Sano M., Shibata K. et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann. Hematol.* 2000; 79(7): 378–88.
66. Takahashi N., Miura I., Chubachi A., Miura A.B., Nakamura S. 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; 74(3): 303–8 (abstract).
67. Abe Y., Hara K., Shiratsuchi M. et al. Two cases of B cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Rinsho Ketsueki.* 2001; 42(1): 35–40.
68. Shimazaki C., Inaba T., Okano A. et al. Clinical characteristics of B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (B-LAHS): comparison of CD5+ with CD5- B-LAHS. *Intern. Med.* 2001; 40(9): 878–82.
69. Janka G., Imashuku S., Elinder G., Schneider M., Henter J.I. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1998; 12(2): 435–44 (abstract).
70. Matzner Y., Behar A., Beer E., Gundes A., Hershko C. Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979; 43: 398–402.
71. 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; 10(3): 387–92.
72. Karapinar B., Yilmaz D., Balkan C. et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10(3): 285–90.
73. Buyse S., Teixeira L., Galicier L. et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intens. Care Med.* 2010; 36(10): 1695–702 (abstract).
74. Takahashi N., Chubachi A., Kume M. et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int. J. Hematol.* 2001; 74(2): 209–13 (abstract).
75. Cohen J.I., Jaffe E.S., Dale J.K. et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood.* 2011; 117(22): 5835–49.
76. Ishii E., Ohga S., Imashuku S. et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int. J. Hematol.* 2007; 86(1): 58–65.
77. Xiao L., Xian Y., Dai B.T. et al. Clinical features and outcome analysis of 83 childhood Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-2004 protocol. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2011; 32(10): 668–72 (abstract).
78. Maia D.M., Peace-Brewer A.L. Chronic, active Epstein-Barr virus infection. *Curr. Opin. Hematol.* 2000; 7(1): 59–63.
79. Kunitomi A., Kimura H., Ito Y. et al. Unrelated bone marrow transplantation induced long-term remission in a patient with life-threatening Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Clin. Exp. Hematol.* 2011; 51(1): 57–61.
80. Ohshima K., Suzumiya J., Sugihara M. et al. Clinicopathological study of severe chronic active Epstein-Barr virus infection that developed in association with lymphoproliferative disorder and/or hemophagocytic syndrome. *Pathol. Int.* 1998; 48(12): 934–43 (abstract).
81. Katano H., Ali M.A., Patera A.C. et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood.* 2004; 103(4): 1244–52.

- 82.** 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; 98(6): 1882–8.
- 83.** Taniai N., Akimaru K., Kawano Y. *et al.* Hemophagocytic syndrome after living-donor liver transplantation for fulminant liver failure: a case report. *Hepato-gastroenterology*. 2005; 52(63): 923–6.
- 84.** Yoshizumi T., Taketomi A., Kayashima H. *et al.* Successful treatment for a patient with hemophagocytic syndrome after a small-for-size graft liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55(82–83): 359–62.
- 85.** Soyama A., Eguchi S., Takatsuki M. *et al.* Hemophagocytic syndrome after liver transplantation: report of two cases. *Surg. Today*. 2011; 41(11): 1524–30.
- 86.** Fukunaga A., Nakamura F., Yoshinaga N. *et al.* Successful treatment with combined chemotherapy of two adult cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis in recipients of umbilical cord blood cell transplantation. *Int. J. Hematol*. 2011; 93(4): 551–4 (abstract).
- 87.** Asano T., Kogawa K., Morimoto A. *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr. Blood Cancer*. 2012; 59(1): 110–4.
- 88.** Abdelkefi A., Ben Jamil W., Torjman L. *et al.* Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study. *Int. J. Hematol*. 2009; 89(3): 368–73.
- 89.** Okano M., Kawa K., Kimura H. *et al.* Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Am. J. Hematol*. 2005; 80: 64–9.
- 90.** Horne A., Trottestam H., Arico M. *et al.* Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol*. 2008; 140(3): 327–35.
- 91.** Gupta S., Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Exp. Rev. Clin. Immunol*. 2010; 6(1): 137–54 (abstract).
-