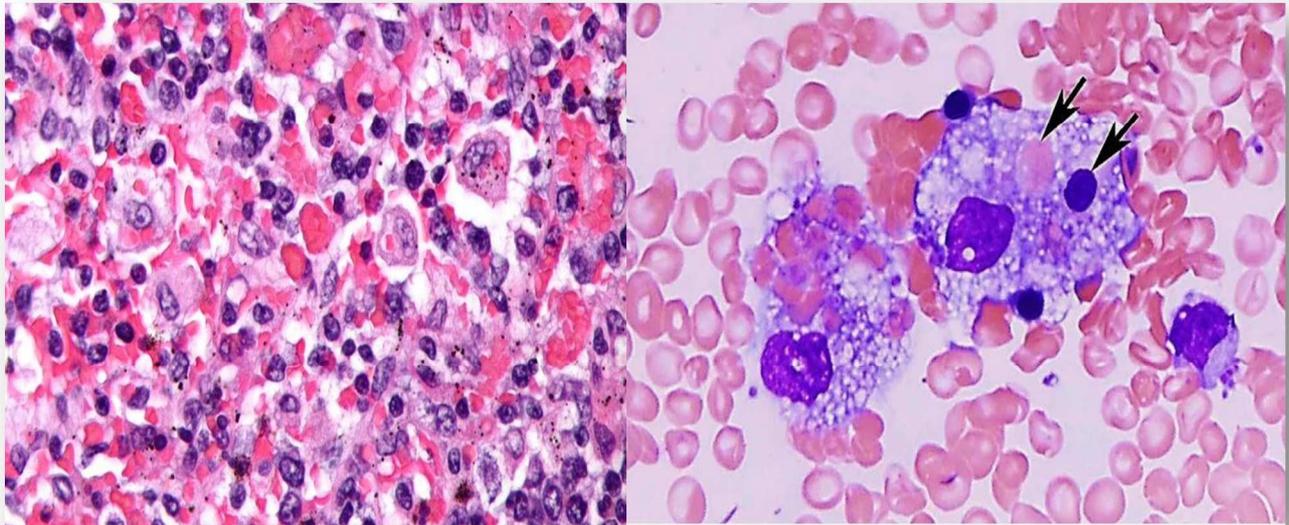




РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА
Информационно-библиографический отдел



**ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ:
сложности диагностики и лечение**

Библиографический обзор

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) (синонимы: гемофагоцитарный синдром (ГФС), синдром активации макрофагов (САМ) – редкое и тяжелое гематологическое заболевание, характеризующееся аномальным размножением особых клеток организма, которые начинают поглощать клетки крови в различных органах и тканях. В результате возникают тяжелые поражения органов, включая печень, селезенку, лимфатические узлы, кожу, легкие, головной мозг. ГЛГ не имеет патогномоничных клинических или лабораторных проявлений. Диагноз устанавливается на основании характерного сочетания симптомов и лабораторных признаков. Различают первичный (семейный, врожденный) и вторичный (приобретенный) ГЛГ. Заболевание варьируется от 1 случая на 50000 новорожденных до 1-2 на 1 миллион детей и подростков. В августе 2024 года экспертный совет фонда «Круг добра» включил вторичный ГЛГ в перечень заболеваний организации. Для лечения детей с врожденной формой заболевания, фонд закупает препарат под международным названием Эмапалумаб («Гамифант»). Теперь лекарственные препараты будут доступны и для лечения детей с приобретенной формой ГЛГ.

Республиканская научная медицинская библиотека, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения ДНР от 17.04.2024 № 697 «О взаимодействии с Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра», подготовила библиографический обзор литературы, освещающий проблемы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в который вошли статьи из профессиональных медицинских журналов за 2018-2024 гг.

Заказать полнотекстовые документы, предложенные в обзоре, можно по электронной почте: med_library_don@mail.ru.

1. **Клиническое наблюдение** гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / Ю. В. Шатохин, Е. В. Бурнашева, А. А. Мацуга [и др.] // Реализация приоритетных национальных проектов в первичном звене здравоохранения : сборник статей XIV конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России, Ростов-на-Дону, 16 ноября 2019 г. / Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 175-180.

Рассмотрены трудности диагностики ГЛГ в клинической практике. Отмечено, что обществом по изучению гистиоцитозов (протокол HLH-2004) разработаны диагностические критерии ГЛГ: 1) лихорадка $\geq 38,5^{\circ}\text{C} > 7$ дней, 2) спленомегалия > 3 см из под края реберной дуги, 3) цитопения в \geq двух линиях: гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л, 4) гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: триглицериды $\geq 2,0$ ммол/л, фибриноген $\leq 1,5$ г/л, 5) ферритин ≥ 500 мкг/л, 6) sCD25 ≥ 2500 Ед/л, 7) снижение активности НК-клеток, 8) гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе. Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие пяти из восьми критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и лактатдегидрогеназы (> 1000 МЕ/л) в сыворотке.

2. **Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз** в детской практике / Е. П. Батаева, О. Г. Максимова, И. И. Петрухина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2024. – № 1. – С. 179-187.

Освещены вопросы клинической и лабораторной диагностики ГЛГ у детей. Рассмотрен клинический пример фатально закончившегося случая ребенка грудного возраста, диагноз которому был выставлен посмертно по результатам молекулярно-генетического исследования. Отмечено, что даже в случае своевременно обнаруженной проблемы и постановки диагноза ГЛГ с последующей верно выбранной тактикой риск летального исхода остается высоким. Подчеркнуто, что в дополнении к постоянной настороженности специалистов относительно редких заболеваний, педантичности в сборе анамнеза и проведения физикального осмотра, не менее важным являются сплошное генетическое консультирование будущих родителей на стадии планирования семьи, а также своевременное молекулярно-генетическое исследование в случае минимальных подозрений на генетическую патологию.

3. **Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз** в педиатрической практике / Н. Г. Багдасарян, Г. С. Айвазян, Л. А. Аветисян [и др.] // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 66-69.

Представлен клинический случай девочки в возрасте 2,5 лет, госпитализированной по поводу тяжелой пневмонии с развившимся ГЛГ. Отмечено, что поскольку нет единого подхода к лечению вторичного ГЛГ, был проведен консилиум и принято решение начать лечение со стероидной терапии (Дексаметазона) и внутривенного введения иммуноглобулина (Октагамма), а при отсутствии эффекта в течение первой недели подключить цитостатики. Лечение начато сразу после обнаружения в мазке костного мозга активных макрофагов. Уже на пятые сутки терапии отмечалась положительная клиническая и параклиническая динамика, в связи с чем принято решение воздержаться от агрессивной иммуносупрессии. Через месяц, при отсутствии признаков дисфункции органов и нормализации показателей, ребенок был выписан из стационара. Подчеркнуто, что при ГЛГ имеется высокий риск летального исхода, поэтому очень важны ранняя диагностика и своевременно начатая терапия.

4. **Трудный диагноз:** случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка раннего возраста / К. В. Пшениснов, Ю. С. Александрович, М. А. Удальцов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 91-98.

Проведен ретроспективный анализ особенностей течения заболевания у ребенка в возрасте 6 месяцев, потребовавшего лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Представлен алгоритм дифференциальной диагностики сепсиса и ГЛГ у детей, особое внимание уделено критериям диагностики, отражены клинико-лабораторные отличия указанных заболеваний. Отмечено, что наличие лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и гипокоагуляции у ребенка раннего возраста на фоне стойкого фебрилитета

является основанием для проведения тщательной дифференциальной диагностики с целью исключения тяжелых системных заболеваний, манифестирующих как инфекции детского возраста и сепсиса.

5. Клинико-морфологическая диагностика вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / Ю. И. Семина, Л. В. Леонова, А. Г. Талалаев [и др.] // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 6. – С. 44-49.

Описано собственное наблюдение вторичного ГЛГ у девочки 14 лет, перенесшей вирусную инфекцию Эпштейна-Барр и умершей в результате тяжелой полиорганной недостаточности. Прижизненная диагностика была основана на типичной клинической картине заболевания, выявлении вируса методом полимеразной цепной реакции, определении уровня ферритина в крови. Отмечено, что критериями морфологической диагностики представленного заболевания являются использование иммуногистохимических реакций с моноклональными антителами к EBV, CD68; *in situ*-гибридизация с помощью зонда EBER. Возникшая необратимая тяжелая полиорганная недостаточность была обусловлена развитием висцерального кандидоза, характерного осложнения заболеваний с приобретенным дефектом клеточного звена иммунитета.

6. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / Н. А. Ефремова, Л. Г. Горячева, С. П. Каплина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 136-141.

Представлены два случая семейного ГЛГ у детей раннего возраста из одной семьи. Отмечено, что выявление патогенных мутаций является необходимым диагностическим критерием, позволяющим прогнозировать время дебюта и тяжесть клинических проявлений при первичных формах ГЛГ, однако их наличие может встречаться и у пациентов без признаков заболевания. В случае бессимптомного носительства патогенной мутации тактика ведения пациента определяется характером последней: так, пациенты с мутацией UNC13D могут находиться под динамическим наблюдением, тогда как мутации PRF1 и RAB27A имеют неблагоприятный прогноз, и пациенты, которым выполнена алло-ТГСК до развития клинической симптоматики ГЛГ, имеют лучшие показатели выживаемости.

7. Гемофагоцитарный синдром у ребенка с сепсисом, вызванным *Serratia proteamaculans* / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин, С. А. Любин, А. Х. Хаертынова // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 98-103.

Представлен клинический случай развития вторичного ГФС на фоне сепсиса, вызванного *Serratia proteamaculans*, у ребенка месячного возраста, завершившийся выздоровлением. ГФС у ребенка развился на 32-й день жизни и сопровождался лихорадкой, гепатолиенальным синдромом, анемией, тромбоцитопенией, повышением в крови уровня триглицеридов и ферритина. Отмечено, что клинико-лабораторные проявления ГФС и сепсиса во многом сходны, а потому развитие у ребенка цитопении, гепатоспленомегалии, желтухи, коагулопатии стало основанием для обследования на ГФС. Подчеркнуто, что положительная динамика ГФС произошла только в результате проведения комплекса мероприятий, направленных на терапию сепсиса – антибактериальной терапии имипенемом в сочетании с ципрофлоксацином, внутривенного введения IgM-обогащенного иммуноглобулина, инфузионной терапии и искусственной вентиляции легких.

8. Комарова, Н. А. Системный вариант ювенильного полиартрита, осложненный гемофагоцитарным синдромом (клинический случай) / Н. А. Комарова // Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии : материалы региональной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры детских болезней ТГМУ, Тверь, 22 сентября 2017 г. / под общей редакцией А. Ф. Виноградова, Ю .С. Апенченко. – Тверь, 2018. – С. 101-107.

Представлен клинический случай (девочка 1 год) течения системного варианта ювенильного артрита (сЮА), осложненного ГФС, описаны сложности дифференциальной

диагностики и лечения заболевания. Отмечено, что после подтверждения диагноза возникли серьезные проблемы: на попытки внутривенного введения габриглобулина, биологической терапии, в частности актемры (тоцилизумаба) девочка отвечала выраженными аллергическими реакциями. В связи с этим были назначены метипред в дозе 10 мг/сутки и сандиимун неорал. Данный случай усложнен за счет отягощенного анамнеза ребенка, наличия сопутствующей хирургической патологии, проводимой ранее по жизненным показаниям гормональной терапии в отношении стеноза гортани. Дискутабелен вопрос о первопричине гемофагоцитарного синдрома.

9. Гемофагоцитарный синдром: механизмы развития, клинические проявления, терапевтические технологии / И. А. Криулин, Е. И. Алексеева, Т. М. Дворянская, Р. Ф. Тепаев // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 6. – С. 94-102.

Представлены механизмы развития первичного, вторичного ГФС и системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА); клинические и лабораторные проявления ГФС; обобщены сведения о диагностических критериях, проанализированы терапевтические технологии, применяющиеся для лечения ГФС. Золотым стандартом диагностики ГФС является определение ферритина в сыворотке крови. Отмечено, что в настоящее время применяется многоступенчатая терапия этого заболевания с первоочередным использованием генно-инженерных биологических препаратов, обладающих наиболее быстрым и мощным эффектом в купировании проявлений ГФС. Для лечения вторичного ГФС, развивающегося на фоне аутоиммунных заболеваний, используется многоступенчатая иммуносупрессивная терапия с применением глюкокортикостероидов как внутривенно, так и перорально, циклоспорина А и внутривенного высокодозного иммуноглобулина.

10. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения / В. Г. Потапенко, А. В. Климович, М. Ю. Первакова [и др.] // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 52-64.

Дана клинико-лабораторная характеристика группы больных с вторичным ГФС. Отмечено, что основными причинами развития заболевания были гемобластозы, инфекции, аутоиммунные заболевания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Основными клиническими и лабораторными проявлениями вторичного ГФС оказались рефрактерная к противомикробной терапии лихорадка и выраженная гиперферритинемия. У большинства больных отмечалось бессимптомное нарушение работы печени. У половины пациентов были дыхательная недостаточность и различная неврологическая симптоматика. Отмечено, что при отсутствии эффекта от лечения триггерного состояния максимальный терапевтический результат достигнут после внутривенного введения больших доз человеческого иммуноглобулина, а также при применении этопозида. Общая выживаемость составила 27% при медиане наблюдения 540 дней.

11. Гемофагоцитарный синдром: течение, комплексная диагностика, исход / Н. В. Климова, А. А. Гаус, А. А. Кузнецов, И. В. Бажухина // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 2 (40). – С. 24-28.

Представлен клинический случай ГФС на фоне Эпштейна-Барр вирусной инфекции с точки зрения клинико-рентгенологической симптоматики. Установлено, что проявления Эпштейн-Барр вирусной инфекции, ассоциированной с ГФС, могут значительно различаться: от тяжелых вариантов, при которых требуется трансплантация костного мозга, до системного воспаления, которое можно купировать противовоспалительной и противовирусной терапией. Подчеркнуто, что у пациентов с эпизодами длительной и некупирующейся лихорадки, цитопенией, высоким уровнем ферритина, прогрессирующим лимфопролиферативным синдромом, а также при коагуляционных нарушениях с явлениями вялотекущего неспецифического мезаденита, вялотекущего панкреатита, гепатита, гепатоспленомегалии (по данным мультисрезовой компьютерной томографии) необходимо исключать ГФС, так как раннее начало лечения имеет максимальную эффективность.

12. **Карпович, Г. С.** Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с герпетической инфекцией / Г. С. Карпович, А. Е. Шестаков, Е. И. Краснова // РМЖ. – 2022. – Т. 5, № 3: Мать и дитя. – С. 262-269.

Обсуждаются вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения ГЛГ. Выявлена связь вторичного ГЛГ с герпесвирусными инфекциями. Обозначено, что ГЛГ характеризуется рядом неспецифических признаков, что осложняет диагностику данного состояния, особенно на ранних стадиях, приводя к неоднозначному прогнозу. Представлены собственные клинические наблюдения развития вторичного ГЛГ, индуцированного герпесвирусной микст-инфекцией у двух пациенток детского возраста. Приведенные клинические наблюдения характеризуются одновременно и как проявления острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом, и как симптомы ГЛГ, удовлетворяющие диагностическим критериям заболевания, представленным в статье. Подчеркнуто, что для выбора адекватной терапии необходимо проведение качественной комплексной диагностики с привлечением гематологов, ревматологов, онкологов.

13. **Филиппов, П. Г.** Острая ВИЧ-инфекция и гиперактивация иммунной системы: клинический случай развития гемофагоцитарного синдрома / П. Г. Филиппов, О. Л. Огиенко, О. А. Тишкевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 98-104.

Представлено описание клинического случая ВИЧ-инфекции с летальным исходом в острой стадии, обусловленным выраженной гиперактивацией иммунной системы с развитием ГФС. В данном клиническом примере отмечено развитие ГФС с резким повышением С-реактивного белка, проявлением тромбгеморрагического синдрома, васкулита. Указано, что острая ВИЧ-инфекция не имеет патогномичных клинических симптомов и в большинстве случаев не диагностируется. При любом остром неясном, предположительно инфекционном процессе при наличии синдрома системного воспаления, тромбгеморрагического синдрома или васкулита необходимо задумываться о наличии острой ВИЧ-инфекции. Это может потребовать проведения повторных исследований методами иммуноферментного анализа, иммунного блота, а в ряде случаев – методом полимеразной цепной реакции.

14. **Вторичный гемофагоцитарный синдром** как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение / В. Г. Потапенко, М. М. Антонов, Н. В. Виноградова [и др.] // Онкогематология. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 89-97.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 30 лет с вторичным ГФС как осложнения висцерального лейшманиоза. Через 1,5 месяцев после возвращения из Испании у пациентки появилась гектическая ежедневная лихорадка до 40°C. При обследовании выявлены панцитопения, цитолитический синдром, гиперферритинемия и гипертриглицеридемия, иммуноглобулины класса G к капсидным антигенам вируса Эпштейна-Барр, увеличение размеров печени и селезенки. Пациентке диагностирован вторичный ГФС, предположительно ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр. Начато иммуносупрессивное лечение дексаметазоном, циклоспорином А и этопозидом. Через 20 дней у пациентки возобновилась лихорадка и было отмечено увеличение селезенки. Выполнена диагностическая спленэктомия. При морфологическом анализе биоптата удаленной селезенки выявлены лейшмании. После терапии амфотерицином В наступило выздоровление. Пациентка полностью вернулась к повседневной жизни.

15. **Матрос, Е. С.** X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, осложненный гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и болезнью Крона: клинический случай / Е. С. Матрос, А. И. Карицкая // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 63-68.

Описан клинический случай пациента с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом (ХЛП), осложненным ГЛГ и болезнью Крона, без предшествующего заражения вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Мальчик 15 лет, госпитализирован в больницу с жалобами на лихорадку, боль в животе, жидкий стул, потерю массы тела. В анамнезе: вторичный ГЛГ

(ремиссия), острая узловатая эритема. По результатам лабораторных и инструментальных исследований были установлены рецидив ГЛГ, болезнь Крона. Ребенок консультирован ревматологом, гематологом, гастроэнтерологом, генетиком, неврологом, клиническим фармакологом. Учитывая данные анамнеза, у пациента было заподозрено первичное иммунодефицитное состояние. Проведено молекулярно-генетическое исследование (определена делеция, включающая в себя ген XIAP) и верифицирован диагноз – первичный иммунодефицит: X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа, выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

16. **Потапнев, М. П.** Цитокиновый шторм: причины и последствия / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 2. – С. 175-188.

Рассмотрены индукторы цитокинового шторма (ЦШ), роль эндотелия кровеносных сосудов как источника цитокинов, масштабирующего воздействие очага воспаления на организм человека. Отмечено, что ГЛГ характеризуется избытком цитотоксических CD3+CD8+-Т-клеток и продуцируемого ими ИФН- γ . ГЛГ чаще встречается у детей до 4 лет, с классическими проявлениями, неврологической симптоматикой, сыпью на коже. Генетически выделяют 5 типов ГЛГ: для 1-го типа характерны нарушения на хромосоме 9q23; для 2-го типа – мутации гена PRF1, для 3-го типа – мутации MUN2C13-4, для 4-го и 5-го типов заболевания – мутации генов STX11 и STXBP2. По современным представлениям, сочетание антибиотиков, кортикостероидов и ингибиторов воспалительных цитокинов является базовой стратегией лечения ЦШ с угрозой инфекционных осложнений. С учетом наличия генетического дефекта наиболее оправдана трансплантация костного мозга.

Составитель:

Доценко Е. Г.

Ответственный за выпуск:

Ладвинская А. А.