

© Коллектив авторов, 2009

Е.Н. Охотникова¹, Ю.И. Глагуш², С.Б. Донская², В.Д. Дроздова³, К.В. Меллина¹,
Е.И. Усова¹, Т.П. Иванова², Е.В. Поночевная¹, О.Н. Кочнева², Р.В. Мостовенко²,
О.Ф. Зарудняя², А.С. Дорошенкова¹

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика,

²Украинская детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ»,

³Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины, г.Киев, Украина

В статье рассмотрены вопросы патогенеза гемофагоцитарного синдрома (ГФС), связь с вирусными инфекциями и в частности с EBV-инфекцией, а также классификация и дифференциально-диагностические признаки. Представлены 7 случаев ГФС у детей, подробно описаны как клинические симптомы, так и лабораторные данные наблюдаемых больных. Анализ клинических случаев показывает, что в настоящее время прогноз ГФС остается крайне тяжелым, что сопряжено как с биологическими особенностями болезни, так и с поздней диагностикой. К началу терапии пациенты часто находятся в тяжелом состоянии, обусловленном гематологической декомпенсацией и полиорганной недостаточностью. Однако развитие диагностических и лечебных технологий, в т. ч. молекулярно-биологической диагностики и трансплантации стволовых клеток, открывает обнадеживающие перспективы для данной категории пациентов.

Ключевые слова: дети, гемофагоцитарный синдром, вирусные инфекции, трансплантация стволовых клеток.

Authors consider problems of hemophagocytic syndrome (HPS) pathogenesis, its association with viral infections, in particular, with EBV-infection, and its classification and diagnostic criteria. 7 cases of HPS in children are presented, with detailed description of clinical presentations and laboratory data. Analysis of clinical cases shows that HPS prognosis remains very serious both because of biological peculiarities of this disease and because of late diagnosis. State of patient in moment of treatment start is often severe because of hematological decompensation and because of multiple organ failure. But development of new diagnostic and therapeutic techniques including molecular biological diagnosis and stem cells transplantation opens hopeful prospects for this category of patients.

Key words: hemophagocytic syndrome, viral infections, stem cells transplantation, children.

За последние 15–20 лет достигнут значительный прогресс в изучении биологических особенностей моноцитов и макрофагов, составляющих в рамках кроветворной системы уникальную клеточную линию – систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ) или макрофагальную систему. Клетки, объединенные в СМФ, составляют единую линию дифференцировки, включающую костно-мозговые предшественники, пул относительно незрелых клеток, циркулирующих в крови, – моноциты, органо- и тканеспецифические макрофаги

– конечную стадию дифференцировки. Ранние предшественники мононуклеарных фагоцитов ведут свое происхождение от полипотентной стволовой кроветворной клетки и являются быстро делящимся пулом клеток-предшественников грануломоноцитопоэза. СМФ в целом рассматривается как своеобразный биологический фильтр крови и лимфы, удаляющий из них микроорганизмы, опухолевые и инфицированные вирусами клетки, токсины, различные метаболиты, некоторые лекарственные препараты и циркулирующие

Контактная информация:

Охотникова Елена Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Адрес: 04112 Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Тел.: (044) 238-77-11, E-mail: oen8@mail.ru

Статья поступила 26.01.09, принята к печати 26.01.11.

иммунные комплексы (ЦИК). Основную роль в процессах очищения организма от этих продуктов играют мононуклеарные фагоциты печени и селезенки, хотя участие в нем принимают и макрофаги лимфоузлов, альвеолярные макрофаги, моноциты крови. Неконтролируемая активация макрофагов и обусловленный этим нерегулируемый фагоцитоз клеток крови и их предшественников является отличительной особенностью гемофагоцитарного синдрома (ГФС) – редкого наследственного или приобретенного заболевания, при котором клеточный иммунный ответ осуществляется посредством дефектной цитотоксической активности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК-клеток) [1, 2]. ГФС относится к группе гистиоцитарных синдромов, которая объединяет заболевания, характеризующиеся пролиферацией моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. По происхождению клеток главные формы детского гистиоцитоза сгруппированы в три класса [3].

Классификация гистиоцитарных синдромов

I класс: гистиоцитарные синдромы, связанные с патологией дендритных клеток:

- гистиоцитозы из клеток Лангерганса;
- ювенильная ксантогранулема.

II класс: гистиоцитарные синдромы, связанные с патологией макрофагов:

- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз:
 - генетический (семейно-наследственный);
 - спорадический;
- синус-гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией.

III класс: злокачественные заболевания (опухоли системы кроветворения):

- связанные с патологией моноцитов – моноцитарная лейкемия;
- связанные с патологией дендритных клеток – злокачественные гистиоцитозы;
- связанные с патологией макрофагов (диссеминированные или локализованные).

К ГФС относятся два различных состояния, которые по начальным клиническим симптомам трудно отличить друг от друга.

Семейно-наследственный (первичный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (СГЛГ) – аутосомно-рецессивное заболевание, в генезе которого важную роль играет мутация в гене перфорина, которая встречается в 20–40% случаев СГЛГ.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – синдром макрофагальной активации с гемофагоцитозом, который развивается в результате иммунной активации системы мононуклеарных фагоцитов (например, индуцированной тяжелой инфекцией). Это состояние описано у иммунокомпрометированных пациентов в ассоциации с вирусной (ВИЧ), бактериальной и паразитарной инфекциями, в связи с чем используется термин «гемофагоцитарный синдром, ассоциирован-

ный с инфекцией» (ИАГФС). Однако большинство больных ГЛГ не имеют доказанного иммунодефицита. Индуцировать развитие ГЛГ могут ревматические болезни, злокачественные опухоли, метаболические заболевания, длительное парентеральное питание (синдром накопления жира). Вторичный ГЛГ сложен по прогнозу: может спонтанно излечиваться, но может приводить и к неминимизируемой гибели. Пациенты, у которых не выявлены генетические мутации или наследственная патология, могут иметь неизвестные генетические дефекты. При этом у них обнаруживается персистирующее нарушение НК-клеточной активности, что может служить критерием неблагоприятного прогноза [4].

Клиническая картина ГЛГ характеризуется упорной лихорадкой, панцитопенией, гепатоспленомегалией с признаками функциональной недостаточности печени и выраженным геморрагическим синдромом, обусловленным как коагулопатией потребления на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), так и печеночной недостаточностью. Как правило, отмечаются гипертриглицеридемия, коагулопатия с гипофибриногенемией, печеночная дисфункция с повышением уровня ферритина и трансаминаз, а также неврологические симптомы, обусловленные повышением содержания белка и плеоцитозом в ликворе. У многих больных наблюдаются лимфоаденопатия, высыпания, желтуха и отеки. Характерными лабораторными признаками ГЛГ являются низкая активность НК-клеток, гиперпродукция цитокинов с их высоким содержанием в сыворотке и ЦНС (особенно повышается уровень растворимого рецептора интерлейкина 2 (CD25), что может быть обусловлено персистенцией стимулирующего фактора и/или нарушением иммунорегуляторных механизмов обратной связи).

Гистологическая картина представлена диффузной инфильтрацией органов и тканей активированными макрофагами с признаками гемофагоцитоза. Наиболее значительная инфильтрация наблюдается в зонах «физиологического дома» макрофагов, а именно в красной пульпе селезенки, синусоидах печени, синусах лимфоузлов, в костном мозге и ЦНС. Характерным гистологическим признаком является нарастающее по мере прогрессирования процесса истощение нормальной лимфоидной ткани.

Патологические признаки вторичного ГЛГ зависят от периода заболевания, что приводит к изменениям в последовательных биопсиях. В начале болезни костный мозг может быть гиперцеллюлярным с незначительной гистиоцитарной инфильтрацией. В аспирате костного мозга обычно хорошо виден эритрофагоцитоз. Позднее костный мозг становится гипоцеллюлярным, степень инфильтрации гистиоцитами переменна.

В лимфоузлах в начале болезни может обна-

руживаться интенсивная пролиферация иммунобластов с частичным стиранием архитектоники лимфоузла и количество гистиоцитов может быть низким. Позднее развивается лимфоидная деплеция и может возникать массивная синусоидальная инфильтрация внешне нормальными гистиоцитами, многие из которых демонстрируют эритрофагоцитоз.

В печени гистологическая картина подобна изменениям, которые обнаруживаются при хроническом персистирующем гепатите. Биопсия печени выявляет значительную портальную инфильтрацию лимфоцитами, иммунобластами и гистиоцитами, многие из которых имеют признаки эритрофагоцитоза.

Поражение костного мозга всегда очевидно при установлении диагноза ГФС, ассоциированного с инфекцией, и может быть выявлено в более поздние сроки при семейном ГЛГ. Первоначально при биопсии костного мозга можно выявить эритроидную гиперплазию без гемофагоцитоза, поэтому для подтверждения наличия СЛГ, особенно у больного ребенка с характерным семейным анамнезом, целесообразно исследовать биоптаты нескольких участков [5].

Дифференциальный диагноз между первичным и вторичным ГЛГ на основании начальных клинических признаков очень сложен, особенно при отсутствии семейного анамнеза. Необходимо проведение молекулярно-биологической диагностики.

Наиболее часто встречающимся вариантом ГФС у взрослых является ИАГФС. Вирусные инфекции, особенно обусловленные вирусом Эпштейна–Барра (EBV), могут инициировать как первичный, так и вторичный ГЛГ.

EBV-инфекция характеризуется контролем репликации вируса (при инфицировании В-лимфоцитов вирус активно продуцируется лишь в 20% клеток) и латентным его пребыванием в лимфоретикулярной системе. EBV способен также инфицировать другие клетки (Т-лимфоциты, естественные киллеры, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки). В ядре инфицированной клетки ДНК EBV может формировать либо кольцевую структуру – эписому, либо встраиваться в геном, обуславливая хромосомные поломки. В настоящее время нет единого мнения относительно природы персистенции вируса в Т-лимфоцитах и НК-клетках. Некоторые авторы полагают, что такое взаимодействие возникает на самых ранних этапах первичной EBV-инфекции и в норме является самоограничивающимся процессом за счет элиминации этих клеток из кровотока. Другие ученые считают, что это взаимодействие является патогенетическим механизмом в развитии EBV-ассоциированного ГЛГ [6].

Атипичных лимфоцитов (так называемых мононуклеаров), являющихся признаком острой EBV-инфекции, в препаратах периферической

крови мало или они отсутствуют, что коррелирует со снижением количества активированных CD8⁺-лимфоцитов, имеющих и при нормальном ответе на EBV. Таким образом, иммунодефицит или индуцированная иммуносупрессия могут играть ключевую роль в патогенезе ГЛГ. Многие инфекции, ассоциированные с ГЛГ, являются потенциальными стимуляторами иммунной системы, что в свою очередь требует комплексных взаимодействий иммунорегуляторных клеток для защиты больного. Нарушение иммунорегуляторных процессов может быть причиной патологического антивирусного ответа. А именно, секретируемые активированными Т-лимфоцитами лимфокины могут приводить к пролиферации и активации гистиоцитов, что является причиной прогрессирования заболевания.

Вирус-ассоциированный ГЛГ характеризуется лихорадкой и общими симптомами (миалгия, недомогание). При осмотре обнаруживаются увеличение печени и селезенки, генерализованная лимфоаденопатия. Лабораторные исследования демонстрируют аномальные печеночные тесты, коагулопатию, которая тем выраженнее, чем глубже нарушения печеночной функции. Нарушение общего состояния пациента может сопровождаться выраженной интоксикацией. Обычно имеет место панцитопения.

Несмотря на отсутствие морфологической атипичности у пролиферирующих макрофагов, течение ГЛГ, как правило, крайне неблагоприятное и характеризуется высокой летальностью. В качестве лечебных мероприятий у больных с ГФС до последнего времени рекомендовались противовирусные препараты, плазмаферез и симптоматическая терапия. В настоящее время тактика ведения этих больных пересмотрена, предлагается раннее начало цитостатической терапии. Для лечения EBV-инфекции и ИАГФС иногда используется ацикловир, но чаще все же применяется химиотерапия (глюкокортикостероиды, этопозид, циклоспорин А), которая «обрывает» развитие ИАГФС. Лечение выявленной острой EBV-инфекции неэффективно, так как часто именно она индуцирует ГФС. К сожалению, EBV-инфекция у детей в настоящее время может быть очень коварной, а по своей трагичности не только конкурирует с ВИЧ-инфекцией, но может и превосходить ее по своим последствиям.

Разрешение инфекции в случае ИАГФС у взрослых иногда заканчивается полным исчезновением гистиоцитарной инфильтрации и эритрофагоцитоза. II класс гистиоцитарных синдромов характеризуется явно вторичным накоплением гистиоцитов.

Семейный и вторичный ГЛГ у детей считаются клиническими аналогами ГФС, ассоциированного с вирусными инфекциями (ИАГФС), у взрослых. Поскольку в детской практике ИАГФС встречается редко, нам представляется целесообразным

Таблица 1

Данные анамнеза жизни и болезни наблюдаемых детей

Пациенты	Возраст на момент поступления	Пол	Данные анамнеза болезни	Данные анамнеза жизни
Р.И.	2,5 мес	Девочка	Впервые t^0 до 38,5 °С в 1,5 мес с выраженными катаральными явлениями; в 2 мес – гепатолиенальный синдром, анемия; затем повышение t^0 до 41 °С	II беременность, на 16-й неделе – ангина с антибиотикотерапией, II срочные роды, масса тела при рождении 3700 г, длина 53 см; мокнутие пупка в течение 2 нед; ребенок от I беременности (мальчик) умер в 1 год 4 мес за 2 мес до начала болезни второго ребенка – хронический миелоидный лейкоз?
Я.И.	3 мес	Девочка	Впервые фебрильная t^0 в 1 мес; в 2 мес – гепатолиенальный синдром; учитывая гипертермию и ригидность мышц затылка, предполагали менингит	II беременность на фоне кандидозного кольпита, II роды, масса тела при рождении 3300 г; грудное вскармливание до 1 мес; после перевода на молочную смесь – повышение температуры тела; от I беременности – девочка, здорова; у родной сестры бабушки по материнской линии и ее дочерей в возрасте 2 недель и 2 мес умирали дети – девочки, но есть здоровые дети – мальчики
Д.А.	4 года 5 мес	Девочка	В возрасте 4 лет 3 мес – ангина с высокой t^0 и сыпью, через 1 нед после окончания болезни – ветряная оспа; в 4 года 4 мес – t^0 39 °С, боль в животе и увеличение его размеров; подозревались фолликулярная ангина, инфекционный мононуклеоз	I беременность, срочные роды, масса тела при рождении 2900 г, длина тела 49 см; часто болела ОРЗ, 3 раза – лакунарная ангина, ветряная оспа – в 4 года 3 мес
Б.В.	7 лет 4 мес	Мальчик	В возрасте 4 лет – сепсис (?) невыясненной этиологии; в 7 лет 4 мес – левосторонняя сливная пневмония, увеличение печени и селезенки, гипертермия	I беременность, из однойяцевых близнецов, роды – кесарево сечение на 34–35-й нед гестации, масса тела при рождении 2350 г, длина 43 см; часто болел ОРЗ; ветряная оспа в 3 года; брат-близнец здоров
М.В.	10 лет 9 мес	Девочка	Болеет 1 месяц. После пищевой погрешности однократная рвота; на 3-й день болезни – 5-кратный жидкий стул; на 7-й день – t^0 тела до 40 °С, правосторонняя нижнедолевая пневмония; увеличение печени и селезенки, лейкопения	I беременность, срочные роды, масса тела при рождении 3500 г, длина 51 см; болела бронхитом, 2 раза пневмонией, острым мезаденитом; детскими инфекциями не болела
П.Д.	5 мес	Девочка	Болеет с 3-недельного возраста, первый симптом – субфебрильная t^0 тела. В 1 мес – сальмонеллез, гепатолиенальный синдром. Проведена системная антибактериальная и заместительная трансфузионная терапия	II беременность (анемия на поздних сроках), срочные роды, масса тела при рождении 3600 г, длина 53 см; с 19-го дня жизни повышение t^0 тела до 37,5 °С; в 3 нед установлен диагноз: криптогенный сепсис, вторичная тромбоцитопения; семейный анамнез не отягощен
В.М.	2 мес	Мальчик	Поступил с жалобами на бледность кожи, вялость, боли в животе, запоры	I беременность (анемия), срочные роды, масса тела при рождении 3750 г, длина 52 см; мокнутие пупочной ранки до 13 дней; в 10 дней бронхит

Таблица 2

Данные клинического обследования наблюдаемых детей

Клинические признаки	Пациенты	Результаты исследований
Гепато-спленомегалия*	Р.И.	Печень +1 см ниже пупка, селезенка +4 см ниже пупка
	Я.И.	Печень – до гребня подвздошной кости, селезенка – край гребня подвздошной кости
	Д.А.	Печень – до +8 см, селезенка – до +10 см
	Б.В.	Печень – до +7 см, селезенка – до +3 см
	М.В.	Печень – до +3 см, селезенка – до +8 см
	П.Д.	Печень +5 см, селезенка +2 см
	В.М.	Печень +3 см, селезенка +3 см
Геморрагический синдром	Р.И.	В местах инъекций – кровотечение, из зонда – «кофейная гуща»
	Я.И.	В местах инъекций – кровотечение
	Д.А.	Петехии в области голеностопных суставов и стоп, в местах инъекций – экстравазаты, гемorragии, в месте стерильной пункции – обширная гематома, кровотечение из трещины нижней губы
	Б.В.	Петехии в области голеностопных суставов, по задней поверхности туловища, в лопаточной области, в местах инъекций – гемorragии
	М.В.	Гематурия
	П.Д.	В местах инъекций – гематомы
Кожный синдром	В.М.	Единичные петехии в области наложения жгута, петехии на коже грудной клетки
	Р.И.	Бледность
	Я.И.	Бледность
	Д.А.	Выражена общая отечность
	Б.В.	Выражена общая отечность, больше в области лица
	М.В.	Синюшная пятнистая сыпь на нижних конечностях вдоль крупных сосудов, гиперемия щек в виде «бабочки», шелушение кожи на нижних конечностях, отечность голеней, голеностопных суставов
	П.Д.	Бледность, подкожная узелковая розовая сыпь
Лимфатические узлы всех групп	В.М.	Бледность
	Р.И.	Мелкие, множественные
	Я.И.	Мелкие, множественные
	Д.А.	Мелкие, множественные
	Б.В.	Шейные, подмышечные, паховые до 1,5 см
	М.В.	Мелкие, множественные
	П.Д.	Мелкие, множественные
В.М.	Мелкие, множественные	

*Размеры ниже края реберной дуги в см.

представить результаты анализа 7 клинических случаев собственных наблюдений.

Главные критерии диагностики СГЛГ хорошо установлены, тогда как диагностика вторичного ГФС является очень сложной. Хотя установление диагноза требует гистологической идентификации гемофагоцитоза в органах, выявленные изменения часто трудно оценить даже на основании данных биопсии костного мозга, лимфатических узлов или печени. Иммунологические тесты, демонстрирующие угнетение деятельности НК-клеток и увеличенный уровень рецептора интерлейкина 2, важны, но не являются определяющими [1].

В течение 2 лет (2006–2007 гг.) под нашим наблюдением находились на обследовании и лечении 7 детей с клиническим диагнозом ИАГФС. Приводим основные анамнестические и клинические данные наблюдаемых нами пациентов (табл. 1, 2).

Как видно по данным анамнеза, 3 детей относились к группе часто болеющих, у 2 – имелись четкие указания на отягощенный семейный анамнез. К моменту поступления в УДСБ «ОХМАТДЕТ» длительность болезни составляла около 1 месяца. У всех детей начало заболевания острое, манифестация в виде высокой лихорадки, инфекционных осложнений (ангина, пневмония). На этапе госпитализации в УДСБ «ОХМАТДЕТ» во всех случаях наряду с выраженной интоксикацией определялись гепатолиенальный и геморрагический синдромы, полилимфоаденопатия (табл. 3).

При анализе данных лабораторных исследований (табл. 3) характерными особенностями были панцитопения в периферической крови; нарушение функции печени (синдром цитолиза), гипопротеинемия; гипокоагуляционные изменения в коагулограмме; иммунный статус (гуморальный

Таблица 3

Результаты лабораторных исследований наблюдаемых детей

Вид исследования	Пациенты	Результаты исследований
Выявление возбудителей	Р.И.	Антитела IgG EBNA к EBV в крови, антитела IgG к CMV в крови
	Я.И.	Антитела IgG к <i>Toxoplasma gondii</i> в крови
	Д.А.	Антитела IgM VCA и IgG EA к EBV в крови, ДНК EBV в крови, антитела IgG к CMV в крови, ДНК CMV в моче
	Б.В.	ДНК EBV в крови, ДНК CMV в крови
	М.В.	Антитела IgG VCA и IgG EBNA к EBV в крови, антитела IgG к CMV в крови, высокоavidные антитела IgG к CMV в крови, ДНК CMV в крови, ДНК CMV в слюне, антитела IgG VCA и EBNA к EBV в крови
	П.Д.	Серологические маркеры TORCH-инфекций отрицательны
	В.М.	Антитела IgG EBNA к EBV в крови, антитела IgG к CMV в крови
Общий анализ крови	Р.И.	Панцитопения
	Я.И.	Панцитопения
	Д.А.	Панцитопения
	Б.В.	Панцитопения
	М.В.	Лейкопения, анемия
	П.Д.	Лейкопения, тромбоцитопения
	В.М.	Панцитопения
Биохимическое исследование крови	Р.И.	Трансаминаземия, гипопроотеинемия
	Я.И.	Гипербилирубинемия, повышение АЛТ и АСТ, гипертриглицеридемия, гипопроотеинемия
	Д.А.	Гипербилирубинемия, повышение АЛТ и АСТ, гипергаммаглобулинемия, гипопроотеинемия
	Б.В.	Гипербилирубинемия, гипергаммаглобулинемия, повышение АЛТ и АСТ, гипопроотеинемия
	М.В.	Гипербилирубинемия, стойкое повышение АЛТ и АСТ, гипопроотеинемия, гипергаммаглобулинемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы, ложно-положительный ревматоидный фактор, гиперферритинемия
	П.Д.	Без отклонений от нормы
	В.М.	Повышение АЛТ и АСТ
Иммунограмма	Р.И.	Снижение IgA
	Я.И.	Не проводили
	Д.А.	Повышение IgG, снижение уровня IgA
	Б.В.	Снижение IgA
	М.В.	Снижение IgA и IgM
	П.Д.	Снижение IgA и IgM, повышение уровня IgG
	В.М.	Повышение IgG, снижение количества НК-клеток, снижение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов
Коагулограмма	Р.И.	Гипофибриногенемия, уменьшение протромбинового времени, положительный фибриноген В
	Я.И.	Не проводили
	Д.А.	Удлинение протромбинового времени
	Б.В.	Удлинение протромбинового времени, увеличение тромбинового времени, положительный этаноловый тест, увеличение времени свертывания
	М.В.	Гипофибриногенемия, уменьшение протромбинового времени
	П.Д.	Увеличение тромбинового времени, положительные паракоагуляционные тесты
	В.М.	Гипофибриногенемия, положительный этаноловый тест

иммунитет) характеризовался гипергаммаглобулинемией за счет повышения IgG, снижение уровней IgA и IgM. Во всех случаях выявлена ассоциация с вирусной инфекцией.

По данным визуальных методов исследования (табл. 4) отмечалась явная прогрессия гиперпла-

стического синдрома (гепатолиенальный синдром, лимфоаденопатия), очаговое поражение паренхиматозных органов. Характерными были изменения в миелограмме: гистиоцитарно-макрофагальная реакция костного мозга с элементами гемофагоцитоза. Исследование биоптированного

материала информативно при развернутой клинике заболевания, но в этот период болезни возможности инвазивных манипуляций крайне ограничены в связи с тяжестью состояния пациента и риском развития осложнений, опасных для жизни (профузных кровотечений).

Лечение во всех представленных случаях было симптоматическим, так как к моменту установления диагноза дети имели противопоказания к проведению специфической терапии с использованием цитостатических и иммуносупрессивных препаратов (панцитопения, инфекционные осложнения, полиорганная недостаточность). Вследствие грубых иммунных нарушений и практически неконтролируемой пролиферации гистиоцитов терапия,

направленная на борьбу с инфекционными осложнениями, геморрагическим синдромом и профилактику полиорганной недостаточности, была неэффективной. Проведение специфической иммуносупрессивной терапии (протокол НЛН-2004) приводило к развитию органной декомпенсации в течение 2–3 месяцев и в итоге – к летальному исходу.

Таким образом, прогноз заболевания у детей дошкольного возраста был крайне неблагоприятным, что демонстрирует частота летальных исходов (6 из 7) (табл. 4). Лишь в одном случае длительность выживания на данный момент составила 2 года, что, возможно, объясняется, более старшим возрастом ребенка (10,5 лет). В этом случае

Таблица 4

Результаты инструментальных исследований наблюдаемых больных

Вид исследования	Пациенты	Результаты исследований
УЗИ органов брюшной полости	Р.И.	Печень увеличена, ПЗР правой доли 85–86 мм, левой – 54 мм; увеличена селезенка 105x55x80 мм; v. portae в области ворот 4,2 (6,0) мм, кровоток гепатопетальный усилен до 14 см/с (в норме до 9 см/с); v. lienalis 3,7 (4,5) мм, кровоток по ней гепатопетальный, 2-фазный, что может свидетельствовать о развитии внутриселезеночных AV-шунтов; в брюшной полости, больше по левому флангу, определяется умеренное количество свободной жидкости
	Я.И.	Печень увеличена: ПЗР правой доли 93 мм, левой – 60 мм; селезенка значительно увеличена (138x60x83 мм); в воротах печени, селезенки паракавально и парааортально – множественные лимфатические узлы, 10–12 мм в диаметре
	Д.А.	Печень увеличена, паренхима зернистая, гетерогенная, очаги высокой эхогенности в левой доле 4–7 мм, округлые, без капсул; v. portae 7–10 мм; в подпеченочном пространстве конгломерат лимфатических узлов низкой эхогенности, диаметр 8–11 мм; увеличена селезенка, сливающиеся гипоэхогенные очаги неправильной формы 8–16 мм, кровоток в них отсутствует; v. lienalis 4,3–8,4 мм; в брюшной полости свободная жидкость
	Б.В.	Печень увеличена, край острый; в воротах печени лимфатические узлы, диаметр 10–11 мм; увеличена селезенка
	М.В.	Печень увеличена, ПЗР правой доли – 158 мм, левой – 163 мм, паренхима однородна, повышенной эхогенности, сосудистый рисунок сохранен; v. portae – 9 мм; в воротах печени, паракавально множество лимфатических узлов, диаметр 8–10 мм; селезенка увеличена 160x54x110 – 178x70x116 мм, однородна; в проекции гепатодуоденальной связки – единичные лимфоузлы 14x6 мм; желчный пузырь, поджелудочная железа, почки – возрастных размеров и эхоструктуры Через 2 мес: увеличена печень: ПЗР правой доли – 149 мм, паренхима однородна, эхогенность снижена, сосудистый рисунок беден; v. portae – 9,5 мм; желчный пузырь заполнен анэхогенным содержимым, увеличен (105x32 мм), стенки не утолщены; визуализация поджелудочной железы затруднена из-за выраженного метеоризма; селезенка значительно увеличена (~230x95 мм), паренхима однородна; v. lienalis – 10 мм; почки: правая – 112x45 мм, левая – 114x45 мм, умеренно увеличены, контуры ровные, границы четкие, кортикомедулярная дифференцировка сохранена, в обеих почках визуализируются чашечки с максимальным диаметром 14 мм, щелевидные лоханки с эхогенными стенками; мочеточники не визуализируются

ПЗР – передне-задний размер.

Продолжение таблицы 4

Вид исследования	Пациенты	Результаты исследований
	П.Д.	Печень увеличена: ПЗР правой доли – 72 мм, паренхима однородна, повышенной эхогенности, сосудистый рисунок сохранен; v. portae – 7 мм; селезенка значительно увеличена (89x31x66 мм), однородна; желчный пузырь, поджелудочная железа, почки – возрастных размеров и эхоструктуры
	В.М.	Печень увеличена: ПЗР правой доли – 91 мм, левой – 68 мм, паренхима однородна, повышенной эхогенности, сосудистый рисунок сохранен; v. portae – 7 мм; селезенка значительно увеличена, однородна; желчный пузырь, поджелудочная железа, почки – возрастных размеров и эхоструктуры; вилочковая железа уменьшена в размерах Через 1 мес от момента заболевания: печень значительно увеличена: ПЗР правой доли 90 мм, паренхима мелкозернистая, умеренно диффузно повышенной эхогенности, v. portae транзитивно расширена; селезенка значительно увеличена 123x40x107 мм, параваскулярно уплотнены стенки сосудов, селезеночная вена расширена
Компьютерная томография (КТ)	Р.И.	Не проводили
	Я.И.	Не проводили
	Д.А.	КТ органов грудной, брюшной полостей и малого таза: подмышечные лимфатические узлы диаметром 1,0 см; в паренхиме печени множество округлых очагов низкой плотности, с четкими неровными контурами, диаметр до 1,6 см; в селезенке округлые очаги с неровными контурами до 5,2 см в диаметре; в плевральной полости свободная жидкость, легкие с двух сторон сжаты на $\frac{2}{3}$ их объема
	Б.В.	КТ органов грудной полости: нарушение вентиляции язычковых сегментов левого легкого, симптом «воздушной бронхограммы», слева в заднем синусе плевродиафрагмальное сращение, в подмышечных областях множество лимфатических узлов диаметром до 1,4 см, образующих конгломераты
	М.В.	КТ органов грудной и брюшной полостей: мелкие множественные подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон до 0,6 см в диаметре; в легких очагово-инфильтративных изменений не выявлено; трахея, главные, долевые бронхи проходимы; усиление и деформация сосудистого рисунка; перибронхиальный, периваскулярный отек, больше выраженный в нижних отделах; сердце увеличено в размерах, преимущественно за счет левых отделов; в полости перикарда жидкость, высотой до 1,1 см; жидкость в плевральной полости (больше слева) и по ходу горизонтальной плевры справа; печень увеличена в размерах, паренхима ее не изменена; периваскулярный отек, внутри- и внепеченочные желчные ходы не расширены; селезенка значительно увеличена в размерах (16,6x10x22 см), неоднородно накапливает контраст в портальную фазу; патологических изменений в поджелудочной железе, надпочечниках, почках не выявлено; в грудной, брюшной полости увеличенных лимфоузлов не выявлено; в костях туловища видимых деструктивных изменений не обнаружено
	П.Д.	Не проводили
	В.М.	МРТ головного мозга: признаки вентрикулодилатации
Миелограмма	Р.И.	Костный мозг богат клеточными элементами, эритрон раздражен без нарушения созревания внутри ряда
	Я.И.	Аплазия эритронов, сужение мегакариоцитарного ростка, а также сужение миелоидного ростка с нарушением созревания, асинхронией созревания, гипергрануляцией незрелых форм, повышение содержания гистиоцитарно-макрофагальных элементов, гемофагоцитоз, явление эритрофагоцитоза
	Д.А.	Гистиоцитарно-макрофагальные элементы в состоянии гемофагоцитоза
	Б.В.	Миелограмма не информативна (костный мозг разведен)

Продолжение таблицы 4

Вид исследования	Пациенты	Результаты исследований
Миелограмма	М.В.	В препарате обнаружены клетки, морфологически сходные с гистиоцитами типа дендритных клеток, проявляющие признаки гемофагоцитоза Через 3 нед: гранулоцитарный росток с преобладанием незрелых форм, сниженным количеством сегментоядерных нейтрофилов, гипергрануляцией; в препарате в небольшом количестве макрофаги с гемофагоцитозом Через 1 мес: повышенное число моноцитов и гистиоцитов (включая молодые формы) без признаков анаплазии; многие гистиоциты с азурной грануляцией, единичные стромальные макрофаги с гемофагоцитозом
	П.Д.	Гистиоцитарно-макрофагальные элементы с элементами гемофагоцитоза
	В.М.	Раздражение эритрона без признаков дизэритропоэза; гистиоцитарно-макрофагальная реакция; угнетение дифференцировки гранулоцитов
Биопсия	Р.И.	Не проводили
	Я.И.	Не проводили
	Д.А.	Не проводили
	Б.В.	Не проводили
	М.В.	Трепанобиопсия кости: очаговые скопления гистиоцитарных и плазматических клеток Биопсия кожи: в субэпителиальных слоях дермы васкулит, субэпителиальный склероз, в отдельном участке до глубоких слоев дермы скопления круглоядерных клеток Биопсия мышцы: без патологических изменений Биопсия кожи (через 1 мес): неравномерное распределение меланина в парабазальных клетках, акантоз, очаги субатрофии придатков кожи и эпидермиса; в дерме очаги дезорганизации соединительной ткани, выражен микроваскулит, явления микроваскулита и в подкожно-жировой клетчатке Биопсия лимфоузла: архитектура частично нарушена, отмечается выраженный гистиоцитоз; в кортикальной части фолликулы не представлены, местами определяются ксантомные клетки Биопсия кожи и подкожно-жировой клетчатки (через 1 мес): участок кожи с акантозом, диффузным фиброзом в дерме непосредственно под эпидермисом и очаговым фиброзом в подкожно-жировой ткани; признаки дистрофии в стенке сосудов и соединительной ткани; отдельно в подкожно-жировой ткани лимфоузел с явлениями синусового гистиоцитоза; структура лимфатического узла сохранена Иммуногистохимическое исследование: S100 – очаговая позитивная реакция в клетках краевых и мозговых синусов, CD68 (PG-M1) – позитивная реакция в клетках краевых и мозговых синусов, Lysozyme (RTU) – позитивная реакция в клетках краевых и мозговых синусов, CD20 (L24) – позитивная реакция в В-зоне лимфоузла
	П.Д.	Биопсия подкожных узлов: инфильтрация гистиоцитами
	В.М.	Через 3 нед после поступления: спленэктомия (патогистологическое заключение: гистиоцитарная инфильтрация селезенки с выраженной пролиферацией их популяции)
Исход, последствия болезни	Р.И.	умерла
	Я.И.	умерла
	Д.А.	умерла
	Б.В.	умер
	М.В.	жива, наблюдается 2 года, получает поддерживающую терапию метипредом
	П.Д.	умерла
В.М.	умер	

девочке проведена спленэктомия, после которой на фоне постоянной поддерживающей терапии метипредом самочувствие ребенка хорошее, посещает школу, однако отмечено рецидивирование подкожных узлов.

Для лечения пациентов с вторичным ГЛГ используются схемы протокольной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток, что значительно улучшает прогноз. Однако для части пациентов этой группы с учетом особенностей течения болезни химиотерапия может быть адаптирована.

На сегодняшний день ГЛГ является трудно диагностируемой патологией, сопровождающей

многие заболевания и влияющей на их прогноз. Дифференциальный диагноз между семейным ГЛГ и вторичным ГЛГ труден, а порой невозможен. Терапия вторичного ГЛГ зависит от этиологического фактора, а при наличии первичных генетических нарушений отсутствие специфической терапии приведет к фатальному исходу. Однако необоснованное назначение иммуносупрессивной терапии также может привести к тяжелым осложнениям. Поэтому такая терапия может быть назначена только после проведения необходимых диагностических мероприятий, что потребует взаимодействия врачей многих специальностей: педиатров, гематологов, хирургов, лаборантов, гистологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brusa S, Arico M, Allen M et al.* Haemophagocytic lymphohistiocytosis: proposal of the diagnostic algorithm based on perforin expression. *Br. J. Haematol.* 2002; 119 (1): 180–188.
2. *Stephan Ladisch, Elaine S. Jaffe.* The Histiocytoses. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Eds. P.A. Pizzo, D.G. Popeack. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006: 768–785.
3. *Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES et al.* Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997; 29: 157–166.

4. *Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA.* Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss. Med. Wkly.* 2005; 135: 299–314.
5. *Schaer DJ, Schaer CA, Schoedon G, Imhof A, Kurrer MO.* Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of heme oxygenase expression in sepsis. *Eur. J. Haematol.* 2006; 77 (5): 432–436.
6. *Henter JI, Horn AC et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in 90 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Results of the HLH-94 study. *Blood.* 2002; 100: 144.