



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ РЕМИССИИ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ НОРМАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА

А.А. Селькина¹, Г.Э. Лысенко¹, М.А. Булыгин¹, Е.В. Крюков¹, К.В. Козлов¹, В.Г. Арсентьев¹,
И.В. Пискарев¹, А.Б. Комиссаров², Ю.С. Сергеев¹, А.М. Шабалов¹, М.В. Куртуков¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

A clinical case of successful remission of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a result of the use of high doses of normal human immunoglobulin

A.A. Sel'kina¹, G.E. Lysenko¹, M.A. Bulygin¹, E.V. Kryukov¹, K.V. Kozlov¹, V.G. Arsent'ev¹, I.V. Piskarev¹,
A.B. Komissarov², Yu.S. Sergeev¹, A.M. Shabalov¹, M.V. Kurtukov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен клинический случай успешного применения высоких доз нормального иммуноглобулина человека у пациента с вторичным гемофагоцитарным синдромом, ассоциированным с аденовирусной инфекцией, находившегося в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург). У пациента 17 лет на фоне аденовирусной инфекции 55-го типа развилась полисегментарная пневмония, сопровождавшаяся острой дыхательной недостаточностью. В дальнейшем наблюдалось прогрессирование вирусно-бактериальной пневмонии, преренального почечного повреждения, развитие синдрома системного воспалительного ответа. Лечащим врачом был заподозрен вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Было принято решение о проведении стеральной пункции. По результатам исследования аспирата костного мозга выявлены характерные признаки гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза: выраженная активация макрофагально-гистиоцитарной системы; моноциты 25,6% с вакуолизированной цитоплазмой; макрофаги с фагоцитированными тромбоцитами и нормобластами. Пациенту на основании критериев HLH-2004 (устойчивая лихорадка, гиперферритинемия, морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, цитопения, спленомегалия) и HScore (244 из 337 баллов, 99% вероятность) установлен диагноз «Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с вирусной инфекцией». Проведенная терапия этопозидом 100 мг однократно и внутривенным иммуноглобулином в суммарной дозе 3 г/кг была успешной. При контрольном обследовании спустя 2 месяца пациент жалоб не предъявлял, клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования не выявили отклонений. Ранее в научной литературе клинических случаев гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанных с аденовирусом 55-го типа, описано не было.

Abstract

The article presents a clinical case of successful application of high doses of normal human immunoglobulin in a patient with secondary hemophagocytic syndrome associated with adenovirus infection, who was in the clinic of infectious diseases of the Military Medical Academy (St. Petersburg). A 17-year-old patient with adenovirus type 55 infection developed multisegmental pneumonia accompanied by acute respiratory failure. Further progression of viral-bacterial pneumonia, prerenal renal damage, development of systemic inflammatory response syndrome was observed. The attending physician suspected secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. A decision was made to perform a sternal puncture. The results of bone marrow aspirate examination revealed characteristic signs of hemophagocytic lymphohistiocytosis: marked activation of macrophage-histiocytic system; 25.6% monocytes with vacuolized cytoplasm; macrophages with phagocytized platelets and normoblasts. The patient was diagnosed as "secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with viral infection" on the basis of HLH-2004 criteria (persistent fever, hyperferritinemia, morphologic picture of hemophagocytosis in the bone marrow, cytopenia, splenomegaly) and HScore (244 out of 337 points, 99% probability). Therapy with etoposide 100 mg once and intravenous immunoglobulin at a total dose of 3 g/kg was successful. At the control examination two months later, the patient had no complaints, clinical, laboratory and instrumental methods of examination revealed no abnormalities. No clinical cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with adenovirus type 55 have been previously described in the scientific literature.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром, аденовирус, аденовирусная инфекция.

Введение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ или гемофагоцитарный синдром (ГФС)) – острое или подострое жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется гиперактивацией иммунной системы, приводящей к нерегулируемой выработке цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и макрофагов, что клинически проявляется поражением различных систем и органов. [1] Наиболее распространенными симптомами ГЛГ являются лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопения.

В 1939 г. в журнале «The Lancet». R. Scott и A. Robb-Smith впервые описали заболевание как «гистиоцитарный медуллярный ретикулоцитоз»; впоследствии в 1979 г. R.J. Risdall описал развитие вторичного ГЛГ и указал, что существуют различные этиологические факторы, приводящие к возникновению заболевания, в том числе инфекционные агенты [3, 4].

В настоящее время общепринятым является выделение 2 основных формы ГЛГ: первичной (семейной) и вторичной. Первичный ГЛГ – ауто-сомно-рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. В настоящее время выявлены 5 генетических локусов, ассоциированных с развитием первичного ГЛГ. Первичный ГЛГ характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом по сравнению со вторичным [5]. Большинство случаев вторичного ГЛГ связано с инфекционными агентами, аутоиммунными заболеваниями, а также злокачественными новообразованиями. Основными инфекционными агентами, способными спровоцировать вторичный ГЛГ, являются герпес-вирусы, причем вирус Эпштейна – Барр (EBV) является наиболее распространенным инфекционным триггером. Также вторичный ГЛГ может возникнуть на фоне других вирусных (ВИЧ-инфекция, грипп, аденовирусная инфекция), а также бактериальных или грибковых инфекций. Помимо этого, инфекционные агенты могут стать триггерным фактором у детей с первичным ГЛГ, что требует дальнейшей дифференциальной диагностики: является возникшее состояние первичным ГЛГ либо вторичным, вызванным инфекционным агентом. Другие менее распространенные причины, способные спровоцировать развитие вторичного ГЛГ, вклю-

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, hemophagocytic syndrome, adenovirus, adenovirus infection.

чают воздействие лекарств, вакцинацию, беременность, трансплантацию органов и стволовых клеток [1, 6].

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, проведенным в педиатрической популяции, заболеваемость первичным ГЛГ варьирует в пределах 0,33 – 75,0 случаев на 100 000 новорожденных. Средний возраст дебюта первичного ГЛГ у детей составляет 1 год 8 мес. Достоверная эпидемиологическая характеристика вторичного ГЛГ не представляется возможной ввиду неоднородности популяции полиэтиологичности заболевания и отсутствия универсальных диагностических критериев. [2]

В 2019 г. Североамериканским обществом по гистиоцитозу была предложена новая система классификации ГЛГ, которая относит синдромы, отвечающие на иммуносупрессивную терапию, к категории «ГЛГ-болезнь», а состояния, которые не отвечают или вряд ли ответят на иммуносупрессивную терапию, обозначаются как «мимикрирующие ГЛГ». «ГЛГ-болезнь» включает дополнительные подгруппы (табл. 1). [7]

Таблица 1

Классификация ГЛГ Североамериканского общества по гистиоцитозу

Вид, сокращение	Перевод
F – familial	Семейный, также называемый первичным
M – malignancy	Связанный со злокачественным новообразованием
Rh – rheumatologic	Связанный с ревматологическим заболеванием, также называемый синдромом активации макрофагов
Rx – iatrogenic	Наблюдаемый после иммунотерапии ятрогенный, также называемый синдромом высвобождения цитокинов
IC – immune compromise	Связанный с иммунокомпрометацией, вызванной первичным или ятрогенным иммунодефицитом
NOS – not otherwise specified	Не связанный с другими специфическими заболеваниями

Для постановки диагноза используются критерии, разработанные согласно рекомендациям научного общества изучения гистиоцитоза в 2004 г. (критерии HLH-2004). Для установления диагноза необходимо выполнение 5 из 8 критериев (табл. 2) [8].

Таблица 2

Критерии диагностики ГЛГ (НЛН-2004)

№	Критерий НЛН-2004
1	Лихорадка более 38,5°C
2	Спленомегалия
3	Цитопения, захватывающая не менее 2 ростков кроветворения периферической крови (гемоглобин менее 90 г/л, тромбоциты менее 100×10 ⁹ /л, нейтрофилы менее 1,0×10 ⁹ /л)
4	Гипертриглицеридемия (более 3 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л)
5	Гемофагоцитоз в костном мозге, селезёнке, печени, лимфатических узлах или других тканях
6	Отсутствие или низкая активность НК-клеток
7	Уровень ферритина в сыворотке крови более или равный 500 мкг/л
8	Уровень растворимого CD25 более или равный 2400 ЕД/мл

В 2014 г. Laurence Fardet et al. был разработан индекс HScore, включающий больше параметров для постановки диагноза вторичного ГЛГ, а именно: наличие иммуносупрессии; лихорадка; гепатоспленомегалия; цитопения; повышение лабораторных значений ферритина, триглицеридов и АСТ; понижение лабораторных значений фибриногена; гемофагоцитоз в образцах костного мозга. Каждому критерию присваивается значение, по результату рассчитывается общий балл. Более высокий балл соответствует более высокой вероятности ГЛГ [9]. В дальнейших исследованиях была показана большая диагностическая эффективность HScore по сравнению с НЛН-2004 у пациентов с подозрением на ГЛГ. Чувствительность и специфичность HScore составили 100% и 80% соответственно в педиатрической когорте и 90% и 79% соответственно у взрослых [10].

В основе лечения первичного ГЛГ лежат применение комбинированной иммуносупрессивной химиотерапии и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Международным обществом по изучению гистиоцитоза разработана наиболее распространенная схема терапии (протокол НЛН-2004), в которой основными препаратами являются: этопозид, дексаметазон и циклоспорин. Диагноз первичного ГЛГ является абсолютным показанием к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [8]. Утвержденных научно-практическим советом Минздрава России клинических рекомендаций по лечению ГЛГ

по состоянию на февраль 2025 г. нет. Для лечения детей в России используются клинические рекомендации, разработанные Национальным обществом детских гематологов и онкологов в 2014 г., в целом соответствующие рекомендациям НЛН-2004.¹ Единого подхода к терапии вторичного ГЛГ, ассоциированного с инфекционным заболеванием, в настоящее время нет. Общая тактика заключается в комбинации этиотропной терапии с иммуносупрессивной терапией, интенсивность которой должна варьировать в зависимости от клинической ситуации. Следует помнить, что иммуносупрессивная терапия может ухудшить течение инфекционного процесса, в связи с чем может быть добавлена инфузия внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в высоких дозах (2–3 г/кг/курс) [2].

В научной литературе описано множество случаев развития вторичного ГЛГ, вызванного EBV-инфекцией. Вторичный ГЛГ, связанный с аденовирусной (AdV) инфекцией, необычен и встречается редко [11]. Было опубликовано ограниченное количество сообщений, описывающих AdV-ассоциированное поражение легких, осложненное ГЛГ, где показан положительный эффект на фоне лечения ВВИГ, дексаметазоном, циклоспорином или пульс-терапией метилпреднизолоном [12, 13].

Аденовирусы 55-го типа возникли в результате рекомбинации аденовирусов 11-го и 14-го типов и впервые были выявлены в респираторных образцах, собранных в Китае в 1965–1981 гг. [14]. Большинство доступных генетических данных по hAdV-55 получено в Китае и Южной Корее, однако необходимо отметить, что аденовирусы 55-го типа имеют глобальное распространение. Генотипирование аденовирусов в Российской Федерации затруднено отсутствием тест-систем и требует проведения секвенирования. В Китае и Южной Корее регулярно регистрируются вспышки ОРВИ среди военнослужащих, вызванные hAdV-55 [15, 16]. Согласно китайским данным, hAdV-55 является одной из ведущих причин развития внебольничных пневмоний, сопровождающихся респираторным дистресс-синдромом. Однако клинических случаев гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанных с аденовирусом 55-го типа, ранее описано не было.

В настоящее время роль ВВИГ в терапии ГЛГ, ассоциированного с вирусной инфекцией, неясна, но несколько исследований показали благоприятный эффект от введения ВВИГ [11]. С.С. Chen et al. отметили ремиссию у 2 из 9 детей с ГЛГ, ассоцииро-

¹ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного синдрома. Режим доступа: <http://nod-go.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20гемофагоцитарного%20лимфогистиоцитоза.pdf> Дата обращения: 11.03.2024.

ваным с вирусной инфекцией, получавших только ВВИГ [17]. P. Goulder et al. сообщили об успешном лечении вторичного ГЛГ у мальчика в возрасте 1 года с использованием ВВИГ [18]. Малое количество исследований, показывающих успешное применение ВВИГ для лечения вторичного ГЛГ, определяет необходимость описания и демонстрации данного клинического случая с полной ремиссией на фоне проводимого лечения.

Клинический случай

Пациент М., 17 лет 8 месяцев, обратился в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии (ВМедА) в первый день заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, общую слабость, заложенность носа, першение в горле, малопродуктивный кашель. Анамнез жизни пациента без особенностей, из детских инфекций перенес ветряную оспу. Привит в соответствии с национальным календарем вакцинации. В текущем эпидсезоне от гриппа вакцинирован.

На момент поступления состояние удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела 38,0°C, частота дыхательных движений 17 в минуту, частота сердечных сокращений 94 уд/мин, SpO₂ 99%. Кожный покров бледно-розового цвета, умеренной влажности, чистый. Слизистая ротоглотки гиперемирована, миндалины чистые, без налетов. Носовое дыхание затруднено. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. По остальным органам и системам — без патологии. Установлен диагноз: острое респираторное заболевание по типу ринофарингита средней степени тяжести, период разгара. При поступлении в стационар в общем анализе крови нормоцитоз, однако обращал на себя внимание выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево (нейтрофилы 84%, лимфоциты 8%) при нормальном значении показателя лейкоцитов ($6,11 \times 10^9/\text{л}$). Общий анализ мочи — без патологии. Рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК) — инфильтративных и очаговых изменений не определяется. Получал симптоматическую терапию по основному заболеванию.

На 3-и сутки лечения в связи с отсутствием положительной динамики, нарастанием лихорадки выполнены повторные лабораторно-инструментальные исследования. На Rg ОГК выявлены инфильтративные изменения в S10 правого легкого. В клиническом анализе крови отмечена незначительная тромбоцитопения ($149 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($3,1 \times 10^9/\text{л}$) с сохраняющимся выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево (нейтрофилы 85%, лимфоциты 14,7%). Назначена антибактериальная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота 875 + 125 мг 2 раза в сутки). На 5-е сутки болезни состояние пациента ухудшилось, появи-

лись признаки острой дыхательной недостаточности (ОДН): SpO₂ — 92–93% на атмосферном воздухе, ЧДД 25–29 в минуту, фебрильная лихорадка, трудно купируемая жаропонижающими, диарея. По данным лабораторных исследований обращало на себя внимание повышение острофазных воспалительных показателей (С-реактивного белка до 144,9 мг/л, прокальцитонина до 4,64 нг/мл), а также креатинина до 120 мкмоль/л, мочевины до 16 ммоль/л. При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлена правосторонняя нижнедолевая сливная альвеолярная пневмоническая инфильтрация, правосторонний гидроторакс (рис. 1).



Рис. 1. Результат компьютерной томографии органов грудной клетки на 5-е сутки заболевания

С учетом тяжести состояния принято решение о переводе пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжесть состояния на момент поступления в ОРИТ определялась ОДН, развившейся вследствие прогрессирования вирусно-бактериальной пневмонии, преренальным почечным повреждением, синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). С целью уточнения диагноза начат диагностический поиск. Выполнена бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) на исследования. По данным микроскопии, в БАЛЖ нейтрофилов 80%, лимфоцитов 20%. При окраске по Граму — грамположительные кокки. В связи с клиническими признаками неэффективности проводимой антибактериальной терапии, тяжестью течения заболевания, наличием факторов риска резистентных микроорганизмов выполнена ее замена на цефтаролина фосамил (600 мг 2 раза в сутки) и левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) — гепатоспленомегалия. Сформулирован основной комбинированный диагноз: «1. Острое респираторное заболевание по типу

ринофарингита, тяжелое течение. 2. Внебольничная правосторонняя нижнедолевая (S6–S10) пневмония, тяжелое течение. Осложнение основного заболевания: ОДН I ст. Правосторонний параневмонический плеврит. Острое почечное повреждение, стадия II по KDIGO, преренальная форма. ССВО».

С момента поступления по 8-е сутки отмечалась стойкая фебрильная лихорадка, нарастание признаков астенического синдрома и ОДН; острое почечное повреждение регрессировало на фоне инфузионной терапии. Лабораторно – прогрессирование цитопении (рис. 2) и повышение активности сывороточных аминотрансфераз. По результату исследования в БАЛЖ выделены *S. salivarius* <10³ КОЕ; *P. aeruginosa* единичный рост; *S. parasanguinus* <10³ КОЕ. Методом ПЦР выявлена ДНК аденовируса. Было проведено секвенирование полного генома аденовируса с использованием секвенатора MGI DNBSEQ G-400. По данным секвенирования исследованный аденовирус относился к типу 55 (серотип В, рекомбинантный генотип P14H11F14).

Исключены другие типичные и атипичные возбудители. По результатам иммунологического исследования, изменений в относительных значениях основных субпопуляций лимфоцитов (Т-хелперы, Т-супрессоры, НК-клетки, В-лимфоциты) выявлено не было.

Учитывая постоянную фебрильную лихорадку, прогрессирующую двухростковую цитопению, спленомегалию и наличие возможного триггера вторичного ГЛГ в виде AdV, было принято решение о проведении стеральной пункции. По результатам исследования аспирата костного мозга выявлены характерные признаки ГЛГ: выраженная активация макрофагально-гистиоцитарной системы; моноциты 25,6% с вакуолизированной цитоплазмой; макрофаги с фагоцитированными тромбоцитами и нормобластами (рис. 3).

Выполнен анализ плазменной концентрации ферритина и триглицеридов. Уровень ферритина составил 2499 мкг/л (5 верхних границ нормы). В результате пациенту на основании критериев HLH-2004 (устойчивая лихорадка, гиперферритинемия, морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, цитопения, спленомегалия) и HScore (244 из 337 баллов, вероятность ГЛГ более 99%) установлен диагноз «Вторичный гемофагоцитарный лимфоцитоз, ассоциированный с вирусной инфекцией». Проводился дифференциальный диагноз с другими причинами ГЛГ. Начата терапия этопозидом 100 мг однократно и ВВИГ – 2 г/кг в течение 48 ч. Выполнена Rg ОГК, результаты представлены на рисунке 4А.

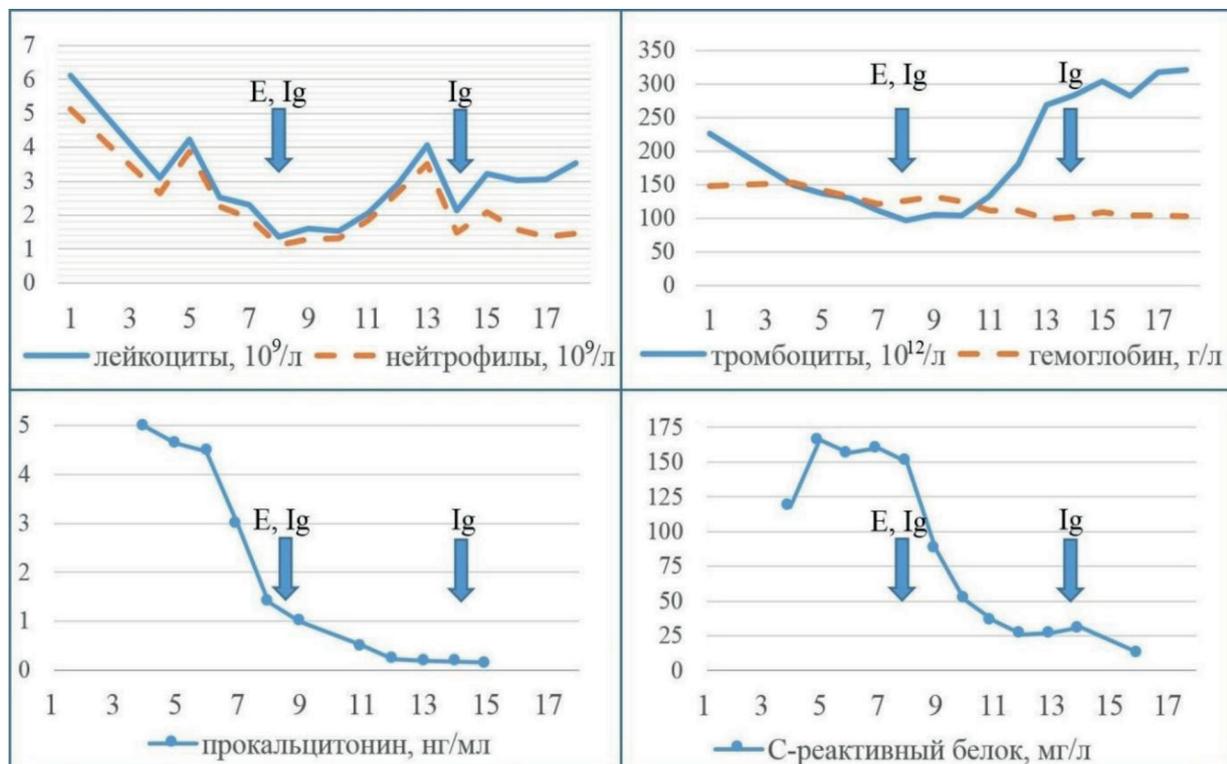


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей во время нахождения в стационаре. Стрелкой указаны дни проведения специфической терапии ГЛГ: E – этопозид, Ig – нормальный иммуноглобулин человека

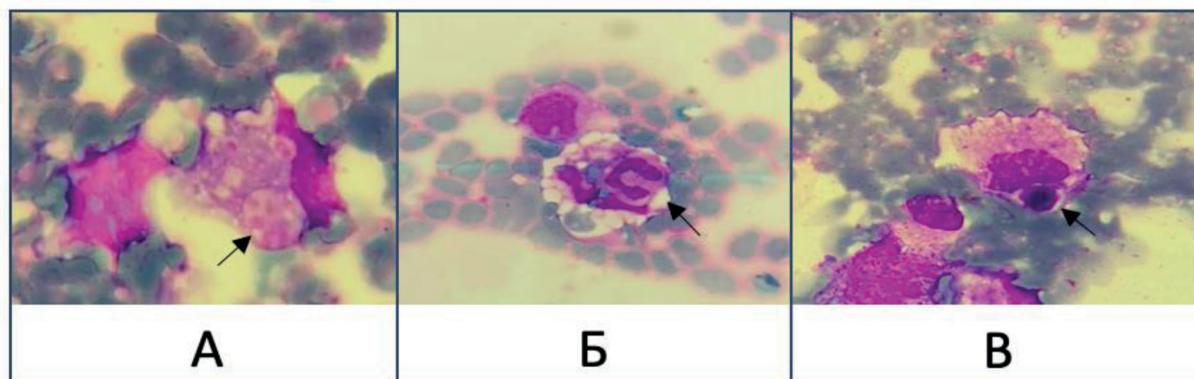


Рис. 3. Микроскопия аспирата костного мозга пациента, ув. $\times 1000$:

А — макрофаг с фагоцитированным тромбоцитом;

Б — макрофаг с фагоцитозом нейтрофила;

В — макрофаг с фагоцитированным нормобластом

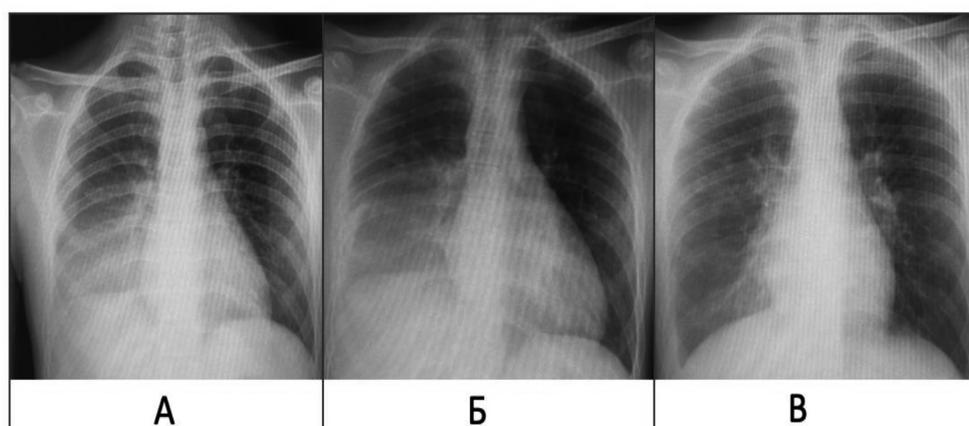


Рис. 4. Динамика рентгенологической картины органов грудной клетки:

А — 7-е сутки заболевания; Б — 11-е сутки заболевания; В — 14-е сутки заболевания

На 9-е сутки заболевания с учетом сохраняющейся ОДН выполнена КТ ОГК, при которой выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (тотальная консолидация в нижней доле правого легкого), двусторонний гидроторакс. Выраженность лихорадки снизилась до фебрильных значений. Выполнен повторный забор БАЛЖ на бактериологическое исследование. Лабораторно отмечалось снижение острофазных показателей.

С 10-х по 13-е сутки — положительная динамика в виде постепенного регресса ОДН и потребности в инсуффляции кислорода, прекращения лихорадки. Плазменная концентрация ферритина снизилась до 833 мкг/л. В клиническом анализе крови — тенденция к нормализации количества лейкоцитов и тромбоцитов. По данным исследования БАЛЖ патогенных микроорганизмов не выявлено. Выполнена Rg ОГК (рис. 4Б).

На 14-е сутки болезни и 7-е сутки с момента проведения специфической терапии ГЛГ у пациента вновь появились субфебрильная лихорадка и лейкопения. Диагностический поиск признаков

прогрессирования поражения легких не дал положительных результатов (рис 4В). С целью потенцирования эффекта «первого курса» терапии инициировано повторное введение ВВИГ 1 г/кг в течение 72 ч. С учётом положительной клинической и лабораторной картины антибактериальная терапия была завершена.

С 15-х по 19-е сутки проявления ГЛГ полностью регрессировали. На 20-е сутки болезни (14-е в ОРИТ) в удовлетворительном состоянии для дальнейшего лечения пациент был переведен в соматическое отделение.

В контрольных анализах крови сохранялась анемия легкой степени (гемоглобин 109,6 г/л, эритроциты $3,57 \times 10^{12}/л$), нормализовались показатели трансаминаз, уровень ферритина снизился до 764,7 мкг/л. При контрольной Rg ОГК инфильтративных и очаговых изменений не определялось. Сохранялась умеренная спленомегалия по данным УЗИ ОБП. Пациент выписан на 39-е сутки заболевания в удовлетворительном состоянии.

Для контрольного обследования и динамического наблюдения пациент повторно госпитализирован в клинику детских болезней ВМедА на 69-е сутки от начала заболевания без активных жалоб. Проведены лабораторно-инструментальные исследования. Клинический анализ крови без патологии, в биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка составил 0,5 мг/л, ферритина 18,16 мкг/л. Rg ОГК на 70-е сутки — без очаговых и инфильтративных изменений, УЗИ ОБП — без патологии.

Заключение

ГЛГ — опасное для жизни заболевание, характеризующееся неконтролируемой иммунной активацией, ведущее к поражению многих органов и систем, в некоторых случаях требующее неотложной терапии в условиях ОРИТ. Основополагающими в диагностике вторичного ГЛГ являются индекс HScore, а также критерии HLH-2004. Раннее выявление синдрома и своевременно начатая терапия снижают риск летального исхода. В настоящее время стратегия лечения вторичного ГЛГ до конца не ясна, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Представленный клинический случай показывает эффективность применения внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах при ранней диагностике состояния, получение полной ремиссии без интенсивной иммуносупрессивной терапии.

Литература

1. Al-Samkari, H. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / H. Al-Samkari, N. Berliner // *Annual review of pathology*. — 2018. — No. 13. — Pp. 27–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
2. Масчан, М. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной перинатологии / М. Масчан, Н. Полтавец // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8, № 2. — С. 15-21. EDN: NRTLGD
3. Scott, R.B. Histiocytic medullary reticulosis / R.B. Scott, A.H.T. Robb-Smith // *Lancet*. — 1939. — Vol. 234, No 6047. — Pp. 194-198.
4. Risdall, R. J., Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis / R.J. Risdall, R.W. McKenna, M.E. Nesbit et al. // *Cancer*. — 1979. Vol. 44, No. 3. — Pp. 993-1002. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197909\)44:3<993::aid-cn-cr2820440329>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cn-cr2820440329>3.0.co;2-5)
5. Gnanasambandam, J. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis - A Common Ramification of Different Diseases / J. Gnanasambandam, S. Geminiganesan, V. Vilvanathan et al. // *EJIFCC*. — 2022. Vol. 33, No. 1. — Pp. 63–69.
6. Костик, М.М. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями / М.М. Костик, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова и др. // *Современная ревматология*. — 2015. - № 1. С. 55-59. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59> EDN: TLJUTL
7. Jordan, M. B. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) / M.B. Jordan, C.E. Allen, J. Greenberg et al. // *Pediatric blood & cancer*. — 2019. Vol. 66, No. 19. — P. e27929. <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>
8. Henter, J. I. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.I. Henter, A. Horne, M. Aricó et al. // *Pediatric blood & cancer*. — 2007. Vol. 48, No. 2. — Pp. 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
9. Fardet, L. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome / L. Fardet, L. Galicier, O. Lambotte et al. // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. — 2014. — Vol. 66, No. 9. — Pp. 2613-2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
10. Debaugnies, F. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients / F. Debaugnies, B. Mahadeb, A. Ferster et al. // *American journal of clinical pathology*. — 2016. — Vol. 145, No. 6. — Pp. 862-870. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw076>
11. Fisman D. N. Hemophagocytic syndromes and infection / D.N. Fisman // *Emerging infectious diseases*. — 2020. — Vol. 6, No. 6. — Pp. 601–608. <https://doi.org/10.3201/eid0606.000608>
12. Seidel, M. G. IVIG treatment of adenovirus infection-associated macrophage activation syndrome in a two-year-old boy: case report and review of the literature / M.G.Seidel, U. Kastner, M. Minkov et al. // *Pediatric hematology and oncology*. — 2003. Vol. 20, No. 6. Pp. 445–451.
13. Takahashi, I. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia / I. Takahashi, T. Takahashi, S. Tsuchida et al. // *The Tohoku journal of experimental medicine*. — 2006. Vol. 209, No. 1. — Pp. 69–73. <https://doi.org/10.1620/tjem.209.69>
14. Hang, J. Human Adenovirus Type 55 Distribution, Regional Persistence, and Genetic Variability / J. Hang, A. E. Kajon, P. C. F. Graf et al. // *Emerging infectious diseases*. — 2020. Vol. 26, No. 7. — Pp. 1497-1505. <https://doi.org/10.3201/eid2607.191707>
15. Wang, W. Whole-genome analyses of human adenovirus type 55 emerged in Tibet, Sichuan and Yunnan in China, in 2016 / W. Wang, Y. Liu, Y. Zhou et al. // *PloS one*. — 2017. — Vol. 12, No. 12. — Pp. e0189625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189625>
16. Collins, N. D. Live Oral Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine Induces Durable Antibody Response / N.D. Collins, A. Adhikari, Y. Yang et al. // *Vaccines*. — 2020. — Vol. 8, No. 3. — Pp. 411. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030411>
17. Chen, C. J. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases / C.J. Chen, Y.C. Huang, T.H. Jaing et al. // *Journal of microbiology, immunology, and infection*. — 2004. — Vol. 37, No. 3. — Pp. 157–163.
18. Goulder, P. Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome / P. Goulder, D. Seward, C. Hatton. et al. // *Archives of disease in childhood*. — 1990. — Vol. 65, No. 11. — Pp. 1275–1277. <https://doi.org/10.1136/adsc.65.11.1275>

References

1. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:27-49. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043625
2. Maschan M., Poltavets N. Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(2):15-21. (In Russ.) EDN: NRTLGD
3. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;234(6047):194-198
4. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation

- distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44(3):993-1002. doi:10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5
5. Gnanasambandam J, Geminiganesan S, Vilvanathan V, Sankaranarayanan S, Padmanabhan R. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis - A Common Ramification of Different Diseases. *EJIFCC*. 2022;33(1):63-69. Published 2022 Apr 11.
6. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):55–59. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59> EDN: TLJUTL
7. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27929. doi:10.1002/pbc.27929
8. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039
9. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-2620. doi:10.1002/art.38690
10. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):862-870. doi:10.1093/ajcp/aqw076
11. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(6):601-608. doi:10.3201/eid0606.000608
12. Seidel MG, Kastner U, Minkov M, Gardner H. IVIG treatment of adenovirus infection-associated macrophage activation syndrome in a two-year-old boy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(6):445-451.
13. Takahashi I, Takahashi T, Tsuchida S, et al. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(1):69-73. doi:10.1620/tjem.209.69
14. Hang J, Kajon AE, Graf PCF, et al. Human Adenovirus Type 55 Distribution, Regional Persistence, and Genetic Variability. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1497-1505. doi:10.3201/eid2607.191707
15. Wang W, Liu Y, Zhou Y, et al. Whole-genome analyses of human adenovirus type 55 emerged in Tibet, Sichuan and Yunnan in China, in 2016. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189625. Published 2017 Dec 14. doi:10.1371/journal.pone.0189625
16. Collins ND, Adhikari A, Yang Y, et al. Live Oral Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine Induces Durable Antibody Response. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):411. Published 2020 Jul 23. doi:10.3390/vaccines8030411
17. Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37(3):157-163.
18. Goulder P, Seward D, Hatton C. Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*. 1990;65(11):1275-1277. doi:10.1136/adc.65.11.1275

Авторский коллектив:

Селькина Анастасия Ангреевна — клинический ординатор кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: nastya.kovalyova.99@bk.ru

Лысенко Григорий Эмильевич — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: grish.spb@bk.ru

Булугин Максим Алексеевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: kotosupa@gmail.com

Крюков Евгений Владимирович — начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН; e-mail: vmeda-na@mail.ru

Козлов Константин Вагимович — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: kosstiak@mail.ru

Арсентьев Вагим Геннадьевич — заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: rainman63@mail.ru

Пискарев Иван Вагимович — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: piskarev_ivan@inbox.ru

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; e-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru

Сергеев Юрий Степанович — доцент кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; e-mail: uriysergeev@yandex.ru

Шабалов Александр Михайлович — старший преподаватель кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; e-mail: Aleks-Shabalov2007@yandex.ru

Куртуков Максим Викторович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: maxkurt84@mail.ru