

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

М.В. Шипилов

ООО «Смоленскмединвест», Смоленск

Hemophagocytic syndrome in acute respiratory viral infections

M.V. Shipilov

«Smolenskmedinvest», Smolensk

Резюме. В обзоре представлены определение, классификация, особенности патогенеза, критерии диагностики и описание клинических наблюдений недостаточно известного для врачей общей практики гемофагоцитарного синдрома, который может осложнить тяжёлое течение острых респираторных вирусных инфекций: гриппа, парагриппа, аденовирусной инфекции, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Данный синдром может возникнуть у лиц без иммунодефицита и нередко приводит к летальному исходу.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, острые респираторные вирусные инфекции, патогенез, цитокины.

Abstract. This review presents the definition, classification, characteristics of the pathogenesis, diagnostic criteria and description of clinical observations not known to general practitioners hemophagocytic syndrome, which may complicate the severity of acute respiratory viral infections: influenza, parainfluenza, adenovirus infection, respiratory syncytial virus infection. This syndrome can occur in people without immune deficiency, and often leads to death.

Key words: hemophagocytic syndrome, acute respiratory viral infection, pathogenesis, cytokines.

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — тяжёлое, угрожающее жизни нарушение регуляции иммунной системы, патогенетически характеризующееся гиперактивностью макрофагов и Т-лимфоцитов при низкой активности цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток; в последующем активность Т-лимфоцитов также падает.

Впервые ГФС (hemophagocytic syndrome) был описан в 1939 г. как «гистиоцитарный медуллярный ретикулоцитоз» [1]. Клинически заболевание характеризуется высокой лихорадкой, лимфоаденопатией, гепатомегалией и другими симптомами поражения печени, спленомегалией, панцитопенией, гиперцитокинемией, гиперферритинемией, гипертриглицеридемией, гипофибриногенемией, коагулопатией с развитием полиорганной недостаточности (прежде всего, с нарушением функционирования печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз, поражением кожи и ЦНС с очаговыми симптомами). Отличительной особенностью ГФС является низкая активность NK-клеток или их отсутствие, Т-лимфоцитопения с одновременной активацией макрофагов и гиперпродукцией ими преимущественно провоспалительных цитокинов (в литературе особое внимание уделяется повреждающему действию TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18) [2–4].

Общепризнанной классификации ГФС не существует; обычно его классифицируют на первичный (наследственный, врождённый) и вторичный (приобретенный, реактивный) [5, 6]. До настоящего времени данный синдром остаётся неизвестен большинству практических врачей, вследствие чего он часто не диагностируется или диагностируется слишком поздно, в то время как, по данным ряда авторов, ГФС не так редок, как это принято считать [7].

Первичный (семейно-наследственный, генетически обусловленный) ГФС — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией одного из четырёх генов: гена PRF1, кодирующего белок перфорин, участвующий в процессах клеточной цитотоксичности Т-лимфоцитов и NK-клеток, или генов UNC13D, STX11, STXBP2, кодирующих белки, участвующие в процессах экзоцитоза цитотоксических гранул Т-лимфоцитов и NK-клеток. Частота заболевания составляет 1:50000 новорождённых вне зависимости от пола. Клинически ГФС обычно проявляется у детей до 2 лет, он наиболее полно представлен в клинике ювенильного артрита, в связи с чем первичный ГФС лучше всего знают врачи-педиатры. При развитии заболевания смертность составляет до 20% [5, 6].

У взрослых больных (лиц старше 16 лет) описан синдром Стилла (впервые он был описан G.F. Still в 1897 г. в педиатрической практике в качестве «особой формы болезни суставов, встречающейся у детей») — редкое заболевание, возможно, с наследственной предрасположенностью, в развитии которого роль триггера (запускающего механизма) могут играть вирусы, бактерии, простейшие. Синдром Стилла относится к серонегативному варианту ревматоидного артрита и клинически характеризуется длительной высокой лихорадкой, астенией, артралгиями и артритом, макулопапулёзной сыпью, возможно — лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией, полисерозитом. Лабораторно синдром Стилла характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом в лейкоцитарной формуле влево (80% и более составляют гранулоциты), повышением уровня острофазовых белков, превышением в 3 раза и более «печёночных» трансаминаз и гиперцитокинемией [8].

Вторичный ГФС (синдром макрофагальной активации с гемофагоцитозом; ГФС, ассоциированный с инфекцией), впервые описанный R.J. Risdall в 1979 г. [9], развивается в результате активации моноцитов/макрофагов. Он может возникнуть у лиц любого возраста и пола при злокачественных образованиях, лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваниях, метаболических нарушениях, а также непосредственно под действием инфекционного агента. Клинически синдром может проявляться в форме средней тяжести в виде кожного (сыпь) и суставного (артралгии, артрит, бурсит) вариантах и чаще тяжело, с развитием высокой и длительной лихорадки, гепатоспленомегалии, цитопении и полиорганной недостаточности с нередким летальным исходом. При этом заболевание может протекать тяжело как у иммунокомпроментированных лиц, так и у пациентов, в анамнезе которых не удалось выявить какие-либо нарушения иммунитета. Без лечения прогноз ГФС неблагоприятный [5, 6, 9, 10].

Диагноз ГФС, согласно рекомендациям научного общества изучения гистиоцитозов (1991, пересмотр и дополнение в 2004), устанавливается при подтверждении генетического дефекта (мутации гена, кодирующего перфорин и др.) или наличия 5 из 8 клинико-лабораторных критериев: лихорадки 38,5°C и выше в течение 7 суток и более; спленомегалии; цитопении с поражением не менее 2 (из 3) ростков кроветворения, снижения уровня гемоглобина менее 90 г/л, тромбоцитопении (менее 100×10^9 /л), нейтропении (количество нейтрофилов менее 1×10^9 /л); гипертриглицеридемии (более 3,0 ммоль/л) и/или гипофибриногенемии (фибриноген менее 1,5 г/л); выявлении гемофагоцитоза в костном мозге, селезёнке, лимфатических узлах без признаков злокачественности; при

отсутствии или низком уровне активности НК-клеток; гиперферритинемии (более 500 мкг/мл); высоком уровне растворимого CD25 (IL-2R α -цепь более 2400 МЕ/мл). Микроскопически в биоптатах тканей обнаруживается диффузная инфильтрация активированными макрофагами с признаками гемофагоцитоза [5, 6, 10, 11].

В современной научной литературе в связи со значительными успехами в изучении активности эффекторных клеток крови (особенно макрофагов/фагоцитов) и в молекулярной диагностике накопилось достаточно много наблюдений, касающихся развития вторичного ГФС у инфекционных больных, в том числе и вирусной этиологии. Более всего наблюдений описывают развитие ГФС в качестве осложнения Эпштейна — Барр инфекции [12–15]. Например, классическим является описание истории болезни молодого человека с острой формой Эпштейна — Барр инфекции, которая осложнилась тромбоцитопенией, развитием полиорганной недостаточности (с поражением печени, почек, лёгких) с последующим летальным исходом, несмотря на проведенное интенсивное лечение [15]. Описан случай больного корью, у которого в качестве осложнения развилась тотальная двусторонняя пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [16]. При гистологическом исследовании биоптатов печени и селезёнки 8 умерших от инфекционного мононуклеоза, характеризующегося лихорадкой, гепатоспленомегалией, панцитопенией, было отмечено не совсем понятное резкое снижение количества Т-лимфоцитов в тканях с их атипией, а также В-клеток [17]. ГФС также был описан при цитомегаловирусной инфекции [18], при тяжёлом остром респираторном синдроме (ТОРС), вызванном коронавирусом [19], при парвовирусной инфекции B19 [20], герпетической инфекции [21] и других вирусных заболеваниях.

Много наблюдений касались случаев ГФС у больных с тяжёлым течением гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Так, в 2006 г. были опубликованы сообщения о нескольких летальных исходах детей от ГФС во время вспышки гриппа А/Н3N2 в 2003–2004 гг. в странах Азии. Авторы, описывающие клиническую картину умершей от тяжёлой вирусной пневмонии 3-летней девочки, в своей статье обращали пристальное внимание клиницистов на существование обычно нераспознаваемого практически всеми врачами ГФС как наиболее грозного осложнения гриппа А [22]. Похожая клиническая картина была описана у 40-летней жительницы Японии, поступившей в клинику университета Оита с прогрессирующей одышкой с последующим развитием острой дыхательной недостаточности, тяжёлой цитопенией, наличием бактериальных инфильт-

тратов в лёгких, миокардита с последующим развитием острой почечной недостаточности. Были назначены метилпреднизолон в виде пульс-терапии, γ -глобулин, колониестимулирующий фактор, интенсивная дезинтоксикационная терапия. Из бронхиального секрета был выделен вирус гриппа А/Н3N2. Авторы [23] в конце статьи признают важную роль вируса гриппа А/Н3N2 в быстром (молниеносном) поражении лёгких и в запуске патогенетических механизмов, приводящих к ГФС, клинически проявляющегося тяжело протекающей полиорганной недостаточностью. Там же, в Японии, при целенаправленном (молекулярном) скрининговом исследовании 257 детей с вирусными пневмониями у одного ребенка, заболевшего гриппом А, был диагностирован ГФС [24], что свидетельствует о его не такой уж и редкой встречаемости при гриппе.

Много клинических наблюдений описывают ГФС у больных птичьим гриппом, при котором, по данным ВОЗ, в половине и более случаев отмечается смертельный исход [25]. Еще в эксперименте было установлено, что у всех цыплят после инфицирования их высокопатогенным вирусом гриппа А/Н5N1 развивалось острое нарушение дыхания в связи с повышенной пролиферацией альвеолярных макрофагов в лёгких. Помимо поражения лёгких, у больных птичьим гриппом был описан гидроперикард, бурсит как осложнение вирус-ассоциированного ГФС [26]. В связи с тем, что высокая смертность от птичьего гриппа не может быть в полной мере объяснена исключительно высокопатогенными свойствами вируса, M.D. Jong et al. [27] прямо проводят связь между тяжёлым и подчас смертельным течением птичьего гриппа и гиперцитокинемией.

Показательным является описание истории болезни первого в мире больного, инфицированного вирусом гриппа А/Н5N1 (в Китае, провинции Jiangxi). До возникновения настоящего заболевания пациент был здоровым, без каких-либо клинико-лабораторных признаков иммунодефицита. Заболевание началось остро с высокой лихорадки, катаральных симптомов, затем появился кашель с кровянистой мокротой. Через некоторое время к указанным клиническим симптомам присоединилась диарея, усилилась одышка с развитием ОРДС. Лабораторно была отмечена резко выраженная лейкопения, значительная лимфоцитопения, протеинурия, умеренное повышение уровня «печёночных» трансаминаз, гипоальбуминемия. Рентгенологически на 5-й день болезни в правом лёгком (в его средней и нижней доле) были определены инфильтраты, которые быстро распространились с развитием тотальной двусторонней пневмонии. Заболевание осложнилось присоединением пневмококковой инфекции,

миокардита и острой почечной недостаточности. Пациент умер на 27-й день начала болезни, несмотря на адекватно проведенное противовирусное, антибактериальное, противогрибковое лечение, введение больших доз глюкокортикоидов и интенсивной вентиляции лёгких. На секции, помимо диффузного повреждения альвеол, было отмечено сниженное количество лимфоцитов в селезёнке, лимфатических узлах, миндалинах, значительное количество гемофагоцитов, отёк и дегенеративные изменения кардиомиоцитов, острый тубулярный некроз почек. Авторы, описав указанные изменения в разных органах и тканях, не смогли объяснить их исключительно прямым действием вируса гриппа, предполагая какие-то другие, «внутренние» механизмы [28].

При сравнении патолого-анатомической картины умерших от ТОРС и птичьего гриппа, несмотря на некоторые различия, было отмечено и много общего в виде диффузного поражения альвеол, истощения лимфоидной ткани, некроза мышц. Авторы напрямую связывали указанные изменения в различных органах и тканях в наибольшей степени не с этиологическим агентом, а с активацией цитокиновой сети в процессе развития ГФС [19]. Другие исследователи прямо указывают на практически одни и те же патолого-анатомические изменения умерших от птичьего гриппа и от реактивного ГФС: в виде диффузного повреждения альвеол с интерстициальным фиброзом, центрального лобулярного некроза печени, острого некроза почечных канальцев, снижения числа лимфоцитов в поражённых органах [29]. Они также выявили сходство и в клинической картине заболевания в виде постоянной гиперцитокинемии (повышения в периферической крови рецептора к IL-2, а также IL-6, IFN- γ), цитопении, развития острого энцефалита [25]. Исходя из анализа истории болезни 18 умерших от птичьего гриппа в Гонконге с мая по декабрь 1997 г., K.F. То предположил, что новый для человечества вирус гриппа А/Н5N1 во время начальной своей репликации в эпителии дыхательных путей вызывает развитие массивной гиперцитокинемии, приводящей к реактивному (вторичному) ГФС, что именно и лежит в основе летального исхода заболевания [29].

В обзорной работе Y.C. Hsieh et al. [30] «Пандемии гриппа: прошлое, настоящее и будущее», помимо подтверждения кардинальной роли иммунного ответа организма человека при внедрении вируса гриппа А/Н5N1 с активацией макрофагов и лимфоцитов и выделением ими большого количества цитокинов воспаления, обуславливающих токсическое системное действие на все органы и ткани, было проведено сравнение описанной клинической и патолого-анатомической картины с архивными данными, описывающими пандемию 1918–1919 гг., вызванную гриппом А/Н1N1 (ис-

панкой) и унесшую в течение 18 месяцев более 25 млн жизней. В 1918 г. был обнаружен отчетливый пик необъяснимой смертности большого числа лиц молодого возраста (20—40 лет) в течение достаточно короткого промежутка времени, характерными особенностями в клинической картине которых были быстрое развитие геморрагического синдрома (чаще в виде лёгочных кровотечений), лейкопении, панцитопении. Смерть возникала от массивного отёка лёгких и геморрагической пневмонии, а также от быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности. При патолого-анатомическом вскрытии, помимо поражения лёгких, были выявлены поражения и других органов в виде острого миокардита, перикардита, гепатита. Указанные общие черты, характеризующие поражение внутренних органов, авторы напрямую связывали не с патогенным действием вируса гриппа (как птичьего, так и испанского), а именно с особенностями взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, приводящими к неадекватной гиперреакции иммунной системы, клинически проявляющейся развитием ГФС [30]. Сходные изменения между испанским и птичьим гриппом, как клинические, так и на моделях животных (птиц, мышей, свиней и др.), были отмечены и другими исследователями [31].

Похожие клинические и патолого-анатомические изменения были выявлены и у больных гриппом А/Н1N1, с 2009 г. прочно внедрившегося в популяцию людей. Так, при исследовании больных тяжёлым течением гриппа А/Н1N1 была отмечена резко выраженная лимфоцитопения со значительным повышением в периферической крови уровней преимущественно монокинов: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, IL-15. При этом уровни TNF- α , IL-6, IL-8, IL-15 в системном кровотоке, прямо коррелирующие с концентрацией С-реактивного белка, при тяжёлом течении гриппа А/Н1N1 были достоверно выше, чем при его среднетяжёлом течении [32]. В литературе также имеются отдельные наблюдения гиперцитокинемии при гриппе А/Н1N1 [33, 34], сопровождающейся у всех наблюдаемых больных резко выраженной лимфопенией [35]. Согласно нашим исследованиям, у больных с тяжёлым течением гриппа А/Н1N1 с последующим летальным исходом определялись резко повышенные уровни TNF- α , INF (INF- α и особенно INF- γ), IL-6, IL-8, IL-18, которые могут служить маркерами тяжёлого течения заболевания, характеризующегося развитием «цитокинового шторма» [36—38]. В то же время у всех исследованных нами больных с тяжёлым течением гриппа А/Н1N1 в системном кровотоке отсутствовал продуцируемый преимущественно Th2-лимфоцитами противовоспалительный лимфокин — IL-4 [39].

Впервые с начала развития пандемии гриппа А/Н1N1 диагноз вторичного (реактивного) ГФС

как осложнения тяжёлого течения гриппа А/Н1N1 был поставлен 17-летней китайке с неотягощённым преморбидным фоном (при отсутствии иммунодефицита в анамнезе), поступившей в университетскую клинику города Nanjing 10.10.2009 г. с жалобами на высокую лихорадку, миалгии, выраженную слабость, с развитием тяжёлой пневмонии. Исход у данной больной был благоприятным [40]. Второй описанный в литературе случай ГФС при гриппе А/Н1N1, закончившийся благоприятно, был описан Н. Ozdermir et al. (2011) [41].

При анализе патолого-анатомической картины умерших в университетской клинике штата Мичиган (США) в течение пандемии гриппа А/Н1N1 авторы в качестве «визитной карточки» всех 8 умерших отметили диффузное повреждение альвеол, фиброз лёгких, повышение числа альвеолярных фагоцитов. В связи с этим исследователи рекомендуют врачам учитывать, что у больных с тяжёлым течением нового гриппа А/Н1N1 может нередко развиваться ГФС и отнюдь не в качестве исключения из правил [42].

Помимо больных гриппом А, ГФС был описан у погибшей от синдрома внезапной смерти 16-месячной девочки, больной парагриппом (тип 2), у которой прижизненно отмечался повышенный уровень ферритина и IL-6 в периферической крови, а на секции было обнаружено избыточное количество гематофагоцитов в миндалинах, селезёнке и других органах [43]. Описана клиническая картина 4 детей, выделивших одновременно вирус парагриппа типа 2, энтеровирус, цитомегаловирус и вирус Эпштейна — Барр, у которых при наличии высокого уровня IL-6 и ферритина в периферической крови развилась полиорганная недостаточность с поражением сердца, печени, лёгких, а также изменения иммунной системы по типу Т-клеточного иммунодефицита. На вскрытии в тканях отмечено большое количество гематофагоцитов [44].

Есть ряд наблюдений, касающихся развития клиники ГФС больных с тяжёлым течением респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ). Так, описана история болезни 4-летней, ранее здоровой девочки с серологически подтверждённой РСВИ, с быстро развившимся ОРДС, кардиомиопатией с полной атриовентрикулярной блокадой, инфекционно-токсическим шоком, поражением эндотелия капилляров, печени, тяжёлой панцитопенией и гемофагоцитозом, обнаруженным в аспирате костного мозга. Пациентка выжила, однако продолжительность нахождения на искусственной вентиляции лёгких составила 16 дней [45]. Описан случай, когда 6-месячный ребенок после трансплантации костного мозга заболел РСВИ и цитомегаловирусной инфекцией с дефицитом NK-клеток и последующим развитием ГФС [46].

Случаи ассоциированного с аденовирусом ГФС были описаны, начиная с 1979 г. [8] — года официального открытия вторичного ГФС. Так, у 51-летней женщины, больной апластической анемией, после трансплантации стволовых клеток заболевшей аденовирусной инфекцией (тип 11), развился геморрагический цистит, который прогрессировал с быстрым формированием геморрагического нефрита и ГФС. Использование рибавирина в качестве противовирусной терапии привело к быстрой инволюции симптомов цистита и нефрита, но никак не повлияло на течение ГФС [47]. У двухлетнего ребенка с аденовирусной инфекцией, до этого не имевшего никаких дефектов иммунной системы и поступившего в стационар с полиорганной недостаточностью (лихорадкой, сыпью, гепатоспленомегалией, отитом, энтеритом, двусторонней тяжёлой пневмонией, миокардитом, энцефалопатией, тромбоцитопенией, гиперферритинемией, гипертриглицеридемией), заболевание закончилось выздоровлением [48]. У 12-летнего ребенка, заболевшего аденовирусной пневмонией, отмечалась высокая лихорадка, петирии, диспноэ, нарушение функций печени, повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [49].

Таким образом, опубликованные в научной литературе наблюдения показывают, что ГФС может осложнять течение многих вирусных заболеваний, в том числе и ОРВИ. Описанный синдром встречается чаще, чем принято это считать, в связи с тем, что вирус является потенциальным стимулятором активности иммунокомпетентных клеток (в первую очередь, системы моноцитов/макрофагов). Однако практические врачи из-за недостаточной информированности часто не предполагают даже возможности его развития у наблюдаемых ими пациентов с вирусными инфекциями. Данные литературы свидетельствуют о том, что ГФС может развиваться и у иммунонеослабленных лиц любого возраста. Одной из характерных особенностей патогенеза ГФС является чрезмерная и неконтролируемая активация моноцитарно-макрофагального звена иммунитета под действием вируса, характеризующаяся гиперцитокинемией (с так называемым «цитокиновым штормом (бурей)»), отражающей особое нарушение функционирования цитокиновой цепи — мультифакторной системы, участвующей в регуляции многих жизненно важных функций организма [50].

Литература

1. Scott, R. Histiocytic medullary reticulosis / R. Scott, A. Robb-Smith // *Lancet*. — 1939. — V. 2. — P. 194–198.
2. Chen, D.Y. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease / D.Y. Chen, J.L. Lan, F.J. Lin, T.Y. Hsieh // *J. Rheumatol.* — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2189–2198.
3. Saiki, O. Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th 1 cytokine profile / O. Saiki, H. Uda, N. Nishimoto et al // *Clin. immune.* — 2004. — V. 112. — P. 120–125.
4. Efthimion, P. Pathogenesis and management of AOSD / P. Efthimion, S. Georgy // *Semin. Arthr. Rheum.* — 2006. — V. 36, № 3. — P. 144–152.
5. Henter, J.-I. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.-I. Henter [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2007. — V. 48. — P. 124–131.
6. Janka, G.E. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis / G.E. Janka, E.M. Schenider // *Br. J. Haematol.* — 2004. — V. 124. — P. 4–14.
7. Fietta, P. The hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome) / P. Fietta, P. Manganelli // *Minerva Med.* — 2003. — V. 94, № 1. — P. 19–27.
8. Балабанова, Р.М. Синдром Стилла у взрослых: диагностика и лечение / Р.М. Балабанова, О.Н. Егорова // *Современная ревматология*. — 2009. — № 3. — С. 30–32.
9. Risdall, R.J., Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis / R.J. Risdall [et al.] // *Cancer.* — 1979. — V. 44. — P. 993–1002.
10. Henter, J.-I. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.-I. Henter, G. Elinder, A. Ost // *Semin. Oncol.* — 1991. — V. 18. — P. 29–33.
11. Henter, J.-I. Histiocytic syndromes / J.-I. Henter, C. Tondini, J. Pritchard // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2004. — V. 50. — P. 157–174.
12. Li, Z.Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z.Y. Li, J.G. Lou, J. Chen // *Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi.* — 2004. — V. 42, № 1. — P. 20–22.
13. Berry, P.A. Multiple organ failure and severe bone marrow dysfunction in two 18 year-old Caucasian patients: Epstein-Barr virus and the haemophagocytic syndrome / P.A. Berry [et al.] // *Anaesthesia.* — 2008. — V. 63, № 11. — P. 1249–1254.
14. Przybylski, M. Microbiological findings and treatment of EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report / M. Przybylski [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. — 2010. — V. 58, № 3. — P. 247–252.
15. Kitazawa, Y. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis after the primary Epstein-Barr virus infection / Y. Kitazawa [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2007. — V. 13, № 3. — P. 323–328.
16. Komatsuda, A. Virus-associated hemophagocytic syndrome due to measles accompanied by acute respiratory failure / A. Komatsuda, A. Chubachi, A.B. Miura // *Intern. Med.* — 1995. — V. 34, № 3. — P. 203–206.
17. Quintanilla-Martinez, L. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome / L. Quintanilla-Martinez [et al.] // *Blood.* — 2000. — V. 96, № 2. — P. 443–451.
18. Devocioglu, O. Pediatric acute lymphoblastic leukemia complicated by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis / O. Devocioglu [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2009. — V. 53, № 3. — P. 491–492.
19. Ng, W.F. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1 — a review / W.F. Ng [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2006. — V. 37, № 4. — P. 381–390.
20. Bal, A. Fulminant parvovirus B19-associated pancarditis with haemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent adult / A. Bal [et al.] // *APMIS.* — 2009. — V. 117, № 10. — P. 773–777.

21. Cusini, A. Hemophagocytic syndrome caused by primary herpes simplex virus 1 infection: report of a first case / A. Cusini [et al.] // *Infection*. — 2010. — V. 38, № 5. — P. 423–426.
22. Mou, S.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating influenza A infection / S.S. Mou [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — V. 118, № 1. — P. 216–219.
23. Ando, M. Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2) / M. Ando [et al.] // *Intern. Med.* — 2006. — V. 45, № 20. — P. 1183–1186.
24. Samransamruajkit, R. Prevalence, clinical presentations and complications among hospitalized children with influenza pneumonia / R. Samransamruajkit [et al.] // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 61, № 6. — P. 446–449.
25. Henter, J.I. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection / J.I. Henter [et al.] // *Lancet*. — 2006. — V. 367, № 9513. — P. 870–873.
26. Nakamura, K. Proliferation of lung macrophages in acute fatal viral infections in chickens / K. Nakamura [et al.] // *Avian Dis.* — 2001. — V. 45, № 4. — P. 813–818.
27. Jong, M.D. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia / M.D. Jong [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — V. 12. — P. 1203–1207.
28. Zhang, W. Clinical characteristic analysis of the first human case infected by influenza A (H5N1) in Jiangxi Province / W. Zhang [et al.] // *W. Zhang [et al.]* — 2006. — V. 29, № 5. — P. 300–306.
29. To, K.F. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus / K.F. To [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2001. — V. 63, № 3. — P. 242–246.
30. Hsieh, Y.C. Influenza pandemics: past, present and future / Y.C. Hsieh [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2006. — V. 105, № 1. — P. 1–6.
31. Kuiken, T. Comparative Pathology of Select Agent Influenza A Virus Infections / T. Kuiken [et al.] // *Vet. Pathol.* — 2010. — P. 3.
32. Hagau, N. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection / N. Hagau [et al.] // *Crit. Care*. — 2010. — V. 14, № 6. — P. 203.
33. Cheng, X.W. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm / X.W. Cheng [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* — 2011. — V. 175, № 1. — P. 185–187.
34. Yokoyama, T. A case of severe ARDS caused by novel swine-origin influenza (A/H1N1pdm) virus: a successful treatment with direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber / T. Yokoyama [et al.] // *J. Clin. Apher.* — 2010. — V. 25, № 6. — P. 350–353.
35. Bermejo-Martin, J.F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J.F. Bermejo-Martin [et al.] // *Crit Care*. — 2009. — V. 13, № 6. — P. 201.
36. Шипилов, М.В. Цитокиновый профиль у больных гриппом А/Н1Н1 / М.В. Шипилов, Е.В. Волчкова, Ф.Л. Кутарев // *Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011 г.)*. — Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — Приложение №1. — С. 410–411.
37. Семакова, Е.В. Изучение динамики уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ) у больных острыми респираторными вирусными инфекциями / Е.В. Семакова, М.В. Шипилов // *Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011 г.)*. — Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — Приложение №1. — С. 339–340.
38. Семакова, Е.В. Изучение динамики уровня интерферона (гамма и альфа) при острых респираторных вирусных инфекциях / Е.В. Семакова, М.В. Шипилов, Ф.Л. Кутарев // *Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011 г.)*. — Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — Приложение №1. — С. 340.
39. Шипилов, М.В. Статистическое исследование концентрации интерлейкина-4 в сыворотке крови больных ОРВИ / М.В. Шипилов, И.Е. Михайлова // *Информатика, математическое моделирование, экономика: сборник научных статей по итогам Международной научно-практической конференции (г. Смоленск, 22 апреля 2011 г.)*. — Смоленск, 2011. — С. 84–90.
40. Zheng, Y. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus-associated hemophagocytic syndrome — a first case report / Y. Zheng [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2010. — V. 82, № 4. — P. 743–745.
41. Ozdemir, H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection / H. Ozdemir [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2011. — V. 33, № 2. — P. 135–137.
42. Harms, P.W. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza / P.W. Harms [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2010. — V. 134, № 1. — P. 27–35.
43. Kashiwagi, Y. Sudden infant death syndrome due to parainfluenza virus 2 associated with hemophagocytic syndrome / Y. Kashiwagi [et al.] // *J. Infect.* — 2004. — V. 49, № 4. — P. 329–332.
44. Kashiwagi, Y. Virological and immunological characteristics of fatal virus-associated haemophagocytic syndrome (VAHS) / Y. Kashiwagi [et al.] // *Microbiol. Immunol.* — 2007. — V. 51, № 1. — P. 53–62.
45. Gauvin, F. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome / F. Gauvin, B. Toledano, J. Champagne, J. Lacroix // *Crit. Care Med.* — 2000. — V. 28, № 9. — P. 3341–3345.
46. Kapelushnik, J. Sequential respiratory syncytial virus and cytomegalovirus pneumonia following bone marrow transplantation / J. Kapelushnik [et al.] // *J. Med. Virol.* — 1995. — V. 46, № 2. — P. 169–171.
47. Iyama, S. Successful treatment with oral ribavirin of adenovirus-associated hemophagocytic syndrome in a stem cell transplantation recipient / S. Iyama [et al.] // *Rinsho Ketsueki*. — 2005. — V. 46, № 5. — P. 363–367.
48. 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 [et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2003. — V. 20, № 6. — P. 445–451.
49. Morimoto, A. Hemophagocytic syndrome associated with severe adenoviral pneumonia: usefulness of real-time polymerase chain reaction for diagnosis / A. Morimoto [et al.] // *Int. J. Hematol.* — 2003. — V. 77, № 3. — P. 295–298.
50. Szyper-Kravitz, M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: a final common pathway of a cytokine storm / M. Szyper-Kravitz // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2009. — V. 11, № 10. — P. 635–636.

Автор:

Шипилов Михаил Васильевич — врач-эксперт ООО «Смоленскмединвест», к.м.н.; тел.: 8-951-694-41-68, e-mail: mshipilov@rambler.ru