

## ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА С СЕПСИСОМ, ВЫЗВАННЫМ *SERRATIA PROTEAMACULANS*

Х.С. Хаертынов<sup>1</sup>, В.А. Анохин<sup>1</sup>, С.А. Любин<sup>2</sup>, А.Х. Хаертынова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Городская детская больница № 1, Казань, Россия

### Hemophagocytic syndrome in a child with sepsis caused by *Serratia proteamaculans*

Kh.S Khaertynov<sup>1</sup>, V.A. Anokhin<sup>1</sup>, S.A. Lubin<sup>2</sup>, A.Kh. Khaertynova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital № 1, Kazan, Russia

#### Резюме

Представлен клинический случай развития вторичного гемафагоцитарного синдрома на фоне сепсиса, вызванного *Serratia proteamaculans*, у ребенка месячного возраста, завершившийся выздоровлением. Гемафагоцитарный синдром у ребенка развился на 32-й день жизни и сопровождался лихорадкой, гепатоспленомегалией, анемией, тромбоцитопенией, повышением в крови уровня триглицеридов и ферритина. Из крови ребенка была выделена *Serratia proteamaculans*, которая оказалась устойчивой к аминопенициллинам (в том числе защищенным), цефалоспорином 1–4 поколений, аминогликозидам и чувствительной к ципрофлоксацину и умеренно чувствительна к имипенему и меропенему. Продолжительность лихорадки у ребенка составила 7 дней, тромбоцитопении, гиперферритинемии и гипертриглицеридемии — 28 дней. При этом нормализация показателей ферритина, триглицеридов и тромбоцитов совпала с купированием бактериемии и высоких значений С-реактивного белка крови. Продолжительность бактериемии составила 3 недели: выделение *Serratia proteamaculans* из крови происходило трехкратно. Повышенный уровень С-реактивного белка в крови отмечался в течение 30 дней. Сниженные показатели гемоглобина и эритроцитов отмечались в течение 8 недель. Положительная динамика гемафагоцитарного синдрома произошла в результате проведения только комплекса мероприятий, направленных на терапию сепсиса — антибактериальной терапии имипенемом в сочетании с ципрофлоксацином, назначенной решением врачебной комиссии на основании результатов чувствительности *Serratia proteamaculans* к антибиотикам, внутривенного введения иммуноглобулина, инфузионной терапии. Глюкокортикостероиды и цитостатики (этопозид, циклоsporин А) в данном случае не использовались.

**Ключевые слова:** сепсис, *Serratia proteamaculans*, гемафагоцитарный синдром.

#### Введение

Реакция клеток врожденного иммунитета (моноцитов, дендритных клеток, макрофагов) имеет решающее значение в реализации всего комплекса защиты новорожденных детей при сепсисе,

#### Absrtact

A clinical case of development of secondary hemophagocytic syndrome is presented on the background of sepsis caused by *Serratia proteamaculans*, in a child of monthly age, culminating in recovery. Hemophagocytic syndrome in the child developed on the 32nd day of life and was accompanied by fever, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, elevated blood levels of triglycerides and ferritin. Blood culture was positive for *Serratia proteamaculans*. Isolate of *Serratia proteamaculans* was resistant to aminopenicillins (including protected ones), 1–4 generations of cephalosporins and aminoglycosides but sensitive to ciprofloxacin and moderately sensitive to imipenem and meropenem. The duration of fever in the child was seven days, thrombocytopenia, hyperferritinemia and hypertriglyceridemia — 28 days. The normalization of the indices of ferritin, triglycerides and platelets coincided with the reduction of bacteremia and high values of the C-reactive protein. The duration of bacteremia was three weeks: the isolation of *Serratia proteamaculans* from the blood occurred three times. Elevated levels of C-reactive protein in the blood were noted for 30 days. Reduced hemoglobin and red blood cells counts were noted for eight weeks. Positive dynamics of the hemophagocytic syndrome occurred as a result of measures aimed at treating sepsis — antibiotic therapy with imipenem in combination with ciprofloxacin, appointed by the decision of the medical commission on the basis of the sensitivity of *Serratia proteamaculans* to antibiotics, intravenous immunoglobulin, and infusion therapy. Glucocorticosteroids and cytotoxic agents (etoposide, cyclosporin A) have not been used in this case.

**Key words:** sepsis, *Serratia proteamaculans*, hemophagocytic syndrome.

поскольку адаптивные иммунные реакции в этом возрасте еще не сформированы [1, 2]. Активность клеток врожденного иммунитета нередко протекает на фоне массивного выброса провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-1β, 6, 8 (ИЛ-

1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) [2]. Развившийся при этом так называемый «цитокиновый шторм» ассоциируют с септическим шоком и полиорганной недостаточностью (ПОН) [3].

Этот же природный феномен, имеющий в своей основе неконтролируемую активацию макрофагов, приводит и к развитию гемафагоцитарного синдрома (ГФС). В основе ГФС — нарушение функции цитотоксичных Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и NK-клеток [4, 5], не способных реализовать высокоспецифичные реакции адаптивного иммунитета. Своего рода компенсацией этого явления и служит системная реакция врожденного иммунитета, приводящая к активному поглощению (фагоцитозу) не только патологически измененных клеток, но и собственных клеток крови. Результат этих процессов вполне очевиден: тяжелые гематологические расстройства на фоне системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточности (ПОН) [4, 5].

Триггерами этого неконтролируемого процесса могут стать как инфекционные факторы (вирусы, бактерии, простейшие и грибы), так и неинфекционные (злокачественные новообразования, аутоиммунные процессы) [4, 5]. Неспецифичность начальных клинических проявлений ГФС лежит в основе диагностических ошибок и неэффективности традиционной терапии основного заболевания. Морфологическим признаком ГФС является диффузная макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация органов и тканей с признаками гемофагоцитоза, выявляемая в красной пульпе селезенки, синусоидах печени, лимфоузлах, в костном мозге и центральной нервной системе (ЦНС) [4, 5]. Диагноз ГФС может быть установлен или заподозрен при наличии 5 из 8 признаков: лихорадка; спленомегалия; цитопения не менее чем в 2 линиях периферической крови; уровень гемоглобина ниже 90 г/л (для детей периода новорожденности — менее 100 г/л), тромбоцитопения (менее  $100 \times 10^9$ /л), нейтропения (менее  $1 \times 10^9$ /л); гипертриглицеридемия (более 3 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л); повышение уровня ферритина сыворотки крови выше 500 мкг/л; уровень sCD25 более 2400 ЕД/л; низкая активность NK-клеток; гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах [6, 7]. Клиническая значимость ГФС определяется и тяжестью развивающихся проявлений, и высокой летальностью [8–7].

У новорожденных клиника ГФС может иметь существенные отличия в сравнении со взрослыми и детьми старшего возраста [4]. Лихорадка в этой возрастной группе обычно отсутствует. Гипертриглицеридемия, часто наблюдаемая у взрослых, у новорожденных регистрируется только в 14% случаев, что объясняется возрастными различиями в

липидном обмене [9]. В то же время наличие в клинике болезни коагулопатии, гепатомегалии и цитопении должно насторожить в плане возможного развития ГФС [10]. Перечисленные проявления в той или иной комбинации могут регистрироваться в клинике многих инфекционных заболеваний. Это нужно признать. По сути, это и создает трудности дифференциальной диагностики [5, 11].

При всей неспецифичности ГФС чаще всего мы регистрируем его при вирусных инфекциях. Однако в данном наблюдении мы приводим описание случая развития ГФС на фоне сепсиса, вызванного *Serratia proteamaculans*, у ребенка месячного возраста.

### Клинический случай

Ребенок П., поступил в отделение реанимации новорожденных (ОРН) городской детской больницы № 1 г. Казани на 4-й день жизни из роддома с клинико-лабораторными проявлениями раннего неонатального сепсиса (РНС) и очагами инфекции в легких (пневмония) и ЦНС (менингит). Ребенок родился от второй беременности, первых родов на сроке 39 недель с массой тела 3100 г, 2 балла по шкале Апгар. На этапе нахождения в роддоме лечение включало проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), инфузионной и антибактериальной терапии (ампициллин/сульбактам, амикацин).

При госпитализации в детскую больницу ребенок заторможен, отмечалась диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, акроцианоз кожных покровов, менингеальные знаки были отрицательными, большой родничок определялся на уровне костей черепа. Дыхание аппаратное (ИВЛ), проводилось по всем полям, выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сердечных сокращений составила на момент поступления 160 в мин. Живот не вздут, печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не увеличена. В общем анализе крови (ОАК) в день госпитализации: эритроцитов —  $4,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 138 г/л, лейкоцитов —  $10 \times 10^9$ /л, метамиелоцитов — 1%, палочкоядерных — 12%, сегментоядерных — 41%, эозинофилов — 0%, моноцитов — 6%, лимфоцитов — 40%, тромбоцитов —  $228 \times 10^9$ /л. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови составил 9,6 мг/дл. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 47,8 ммоль/л, прямой билирубин — 23 ммоль/л, АЛТ — 13 ЕД/л, АСТ — 23 ЕД/л, общий белок — 43,5 г/л, глюкоза — 2,6 ммоль/л, мочевины — 12,8 ммоль/л, креатинин — 49 мкмоль/л. Проведена рентгенография органов грудной клетки, на которой выявлено снижение пневматизации легочной ткани в средней доле правого легкого. Была проведена люмбальная пункция: ликвор вытекал мутный,

количество клеток составило  $154/\text{мм}^3$ , из них нейтрофилов — 81%, лимфоцитов — 19%, уровень белка — 1,6 г/л, глюкоза — 1,4 ммоль/л. Бактериологическое исследование ликвора и крови роста микрофлоры не выявило. По данным нейросонографии определялась отечность мозговой ткани. Терапия на данном этапе заболевания включала антибиотикотерапию (ампициллин/сульбактам в сочетании с амикацином в течение 5 дней, затем ванкомицин в течение 8 дней), инфузионную терапию, ИВЛ, внутривенное введение IgM-обогащенного иммуноглобулина. Через 10 дней терапии количество клеток в ликворе нормализовалось и составило  $10/\text{мм}^3$ . Повторная рентгенография органов дыхания, проведенная через 2 недели после госпитализации, выявила отсутствие инфильтративных изменений в легочной ткани и равномерную пневматизацию. Уровень СРБ в крови снизился до неопределяемых значений, однако в общем анализе крови сохранялись воспалительные изменения в виде нейтрофильного сдвига лейкоформулы влево. Поэтому антибактериальная терапия была продолжена цефтазидимом.

На 28-й день госпитализации (32-й день жизни) произошло повышение температуры тела до  $38^\circ\text{C}$ , которая в последующем сохранялась на фебрильных цифрах в течение 7 дней. Появилась выраженная иктеричность кожных покровов, на коже лица, туловища и конечностей появилась петехиальная сыпь, развился гепатолиенальный синдром: печень выступала на 6 см, селезенка — на 4 см из-под края реберной дуги. Моча приобрела темный цвет, а кал стал ахолическим. В анализе крови отмечено нарастание воспалительного процесса с развитием анемии и тромбоцитопении. Указанные изменения в крови сохранялись в течение 28 дней (табл. 1).

Уровень СРБ повысился до 9,6 мг/дл. В биохимическом анализе крови зарегистрировано повышение уровня общего билирубина до 165 ммоль/л, прямого — до 133 ммоль/л, активность АЛТ составила 16 ЕД/л, АСТ — 30 ЕД/л, уровень фибриногена — 2,4 г/л, протромбиновое время — 13 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 53,8 с, МНО — 1,1. Исследования функциональных проб печени в динамике заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 1

## Показатели общего анализа крови в динамике заболевания

Показатели	Дни госпитализации						
	1-й	11-й	28-й	45-й	56-й	60-й	75-й
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,2	2,9	2,9	3,1	2,9	2,9	3,0
Гемоглобин, г/л	138	104	9,2	85	79	81	90
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10	15,4	21,9	5,1	10,5	13,9	13,1
Миелоциты, %	0	6	4	1	0	0	0
Метамиелоциты, %	1	10	6	3	0	0	0
Палочкоядерные, %	12	26	42	19	2	3	2
Сегментоядерные, %	41	22	19	38	52	64	72
Моноциты, %	6	20	2	11	10	8	0
Лимфоциты, %	40	24	23	28	35	24	18
Эозинофилы, %	0	2	4	0	2	1	8
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	228	169	9	8	79	216	345

Таблица 2

## Показатели функциональных проб печени в динамике заболевания

Показатели	Дни госпитализации					
	1-й	23-й	30-й	45-й	63-й	75-й
Билирубин общий, мкмоль/л	47,8	10,3	165	532	119	90
Билирубин прямой, мкмоль/л	23	3,2	133	387	51	51
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	18	13	16	15	65	15
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	48	23	30	35	155	35
С-реактивный белок, мг/дл	9,6	0,6	9,6	4,6	0	0

Исследование крови на стерильность, взятой в связи с ухудшением состояния ребенка на 28-й день госпитализации, выявило рост *Serratia proteamaculans*, которая оказалась устойчивой к ампициллину (в том числе защищенным), цефалоспорином 1–4 поколений, аминогликозидам и чувствительной к ципрофлоксацину и умеренно чувствительна к имипенему и меропенему. Одновременно было проведено исследование ребенка на маркеры цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ): были выявлены только IgG-антитела к ЦМВ, IgM-антитела ЦМВ и ДНК ЦМВ обнаружены не были. В связи с развитием системной воспалительной реакции была проведена смена антибактериальной терапии: вместо цефтазидима был назначен меропенем, однако это не привело к заметному улучшению клинико-лабораторных показателей. В динамике заболевания отмечено нарастание уровня общего билирубина до 532 ммоль/л, прямого билирубина — до 387 ммоль/л, при этом активность трансаминаз оставалась в пределах нормальных значений: АЛТ — 15 ЕД/л, АСТ — 35 ЕД/л. В связи с предположением о развитии у ребенка ГФС было проведено определение в крови уровня триглицеридов и ферритина, значения которых оказались значительно повышены и составили 2,5 ммоль/л и 1410 мкг/л соответственно. При этом уровень сывороточного железа был в пределах нормы — 25,3 мкмоль/л. Анализ крови на иммунный статус выявил повышение процентного содержания CD3+ лимфоцитов, хотя абсолютные значения этого показателя были в пределах нормы, и низкий уровень В-лимфоцитов (табл. 3).

Комбинированная антибактериальная терапия (имипенем в сочетании с ципрофлоксацином), назначенная решением врачебной комиссии детской больницы на основании результатов чувстви-

тельности *Serratia proteamaculans* к антибиотикам, сопровождалась улучшением клинико-лабораторных показателей, которое произошло на 28-й день от момента развития клинико-лабораторного комплекса ГФС. Уровень тромбоцитов в крови повысился до  $79 \times 10^9/\text{л}$ , а еще через 4 дня достиг  $216 \times 10^9/\text{л}$ . Одновременно с этим выявлено снижение выраженности воспалительных изменений в крови, нормализация уровня СРБ, уменьшение выраженности желтушного и гепатолиенального синдромов, произошла нормализация цвета мочи и кала. Продолжительность бактериемии составила 3 недели: выделение *Serratia proteamaculans* из крови происходило трехкратно. Повышенный уровень СРБ в крови отмечался в течение 30 дней. Сниженные показатели гемоглобина и эритроцитов отмечались в течение 8 недель. Лечение анемии осуществлялось введением эритроцитарной массы и эритропоэтина.

В связи с улучшением состояния ребенок для дальнейшего лечения из ОРН был переведен в отделение грудного возраста.

### Обсуждение

ГФС — тяжелое жизнеугрожающее состояние, летальность при котором может достигать 95% [8], хотя описаны случаи спонтанной регрессии заболевания [12]. Манифестация ГФС в неонатальном периоде регистрируется достаточно редко [13, 14]. При этом клинические и лабораторные проявления синдрома у детей этой возрастной группы во многом схожи с таковыми при сепсисе [5, 11] и некоторых внутриутробных инфекциях, к примеру при врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Механизмы развития ГФС и сепсиса во многом схожи и ассоциированы с массивной активацией фагоцитов и последующим развитием

Таблица 3

Результаты анализа крови ребенка на иммунный статус

Показатели	Норма (дети до 1 года)*		Данные пациента	
	абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%	абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%
Лейкоциты	6,4–11,0		9,8	
Нейтрофилы	1,9–6,1	18–46	4,3	44
Лимфоциты	2,9–9,4	22–69	3,7	38
Т-лимфоциты (CD3+)	1,9–3,6	58–67	2,9	79
CD3+/CD4+ лимфоциты	1,5–2,8	38–50	1,9	52
CD3+/CD8+ лимфоциты	0,8–1,2	18–25	0,9	26
Tx/Tc		1,5–2,9	2	
NK-клетки (CD16+ /56+)	0,3–0,7	8–17	0,59	16
CD3+ HLA-DR+	0,03–3,4	1–38	0,18	5
В-лимфоциты (CD19+)	0,5–1,5	19–31	0,14	4

\* Справочник по иммунотерапии. Ред. Симбирцев А.С., 2002.



гиперцитокинемии, причем при сепсис-индуцированном ГФС, помимо синтеза ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, в ответ на антигенную стимуляцию мы регистрируем рост в крови цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами, таких как интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-18, являющихся, в свою очередь, мощными активаторами макрофагов [15]. Важным патофизиологическим компонентом ГФС является уже упомянутое нарушение функции цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и NK-клеток, обеспечивающих элиминацию из организма инфицированных и поврежденных клеток [16]. При первичном ГФС в основе повреждения функции ЦТЛ и NK-клеток лежит генетически обусловленный дефект образования перфорина и гранзимов, обеспечивающих осмотический лизис клеточной мембраны клеток-мишеней [4]. Одновременное снижение активности процессов апоптоза лимфоцитов и макрофагов сопровождается инфильтрацией этими клетками различных органов, в том числе печени, селезенки и костного мозга [4, 5]. При вторичном (не связанном с генетическим дефектом) ГФС полный механизм нарушения функции ЦТЛ и NK-клеток неизвестен. В отличие от ГФС, для сепсиса характерно усиление апоптотических процессов с «опустошением» селезенки и других лимфоидных органов CD4+ и CD8+ лимфоцитами, наблюдающееся у умерших пациентов [17, 18, 19]. В приведенном нами клиническом случае ГФС развился у ребенка месячного возраста на фоне госпитального сепсиса, вызванного *Serratia proteamaculans*. У ребенка было выявлено 5 основных признаков, характерных для ГФС: лихорадка, гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения, гипертриглицеридемия и гиперферритинемия. Гепатоспленомегалия, тромбоцитопения и желтуха, как известно, часто выявляются и при врожденной ЦМВИ. Проведенное у ребенка исследование крови на маркеры активной ЦМВИ не выявило ни ДНК вируса, ни IgM-антител, что позволило ее исключить. Продолжительность лихорадки у ребенка составила 7 дней, тромбоцитопении, гиперферритинемии и гипертриглицеридемии — 28 дней. При этом нормализация показателей ферритина, триглицеридов и тромбоцитов совпала с купированием бактериемии и высоких значений СРБ крови. Одновременно снизился уровень билирубина в 5 раз, уменьшилась выраженность гепатолиенального синдрома. Длительные изменения отмечались со стороны гемоглобина и эритроцитов, сниженные показатели которых отмечались в течение 8 недель. Следует отметить, что положительная динамика ГФС произошла только в результате проведения комплекса мероприятий, направленных на терапию сепсиса — антибактериальной терапии имипенемом в сочетании с цiproфлоксацином, внутривенного введения IgM-обогащенного

иммуноглобулина, инфузионной терапии и респираторной поддержки (ИВЛ). Показательно, что глюкокортикостероиды и цитостатики (этопозид, циклоспорин А), рекомендуемые для лечения в основном первичного ГФС [6] в нашем случае не использовались.

### Заключение

Представленное нами наблюдение — вторичный сепсис-индуцированный ГФС, что само по себе — достаточно редкое явление у детей периода новорожденности. Мы еще раз убедились, что клиничко-лабораторные проявления ГФС и сепсиса во многом сходны, а потому развитие у нашего пациента цитопении, гепатоспленомегалии, желтухи, коагулопатии стало основанием для обследования на ГФС. По-видимому, истинная распространенность этого синдрома при сепсисе существенно выше, чем принято об этом думать. В этом плане интересно исследование Schaer D.J. и коллег, в котором авторы показали, что костный мозг и печень умерших от сепсиса пациентов были инфильтрированы CD163-макрофагами, положительными на гемоксигеназу-1 и ферритин [20], что, по сути дела, есть не что иное, как патологический гемофагоцитоз. Какая-то доля (и видимо, немалая) летальных исходов септических процессов связана с молниеносно протекающим (но не диагностированным) ГФС, формирующим хорошо известную в подобных ситуациях полиорганную недостаточность. В то же время классический бактериальный процесс всегда оставляет надежду на возможность положительного терапевтического воздействия. Ведь и в нашем случае эффект был получен только корректным (!) использованием антибиотиков (без применения глюкокортикоидов и цитостатиков).

### Литература

1. Shah, B.A. Neonatal sepsis: an old problem with new insights / B.A. Shah, J.F. Padbury // Virulence. — 2014. — Vol. 5, N1. — P. 170-178.
2. Cuenca, A.G. Role of Innate Immunity in Neonatal Infection / A.G. Cuenca, J.L. Wynn, L.L. Moldawer // Am J Perinatol. — 2013. — Vol.30, N2. — P. 105-112.
3. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // The New England journal of medicine. — 2003. — Vol.348, N2. — P. 138-150.
4. Rosado, F.G.N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An update on diagnosis and pathogenesis / F.G.N. Rosado, A.S. Kim // Am J ClinPathol. — 2013. — Vol.139. — P. 713-727.
5. Castillo, L. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation / L. Castillo, J. Carcillo // Pediatr Crit Care Med. — 2009. — Vol.10, N.3. — P. 387-392.
6. Henter, J.I.: HLH2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.I. Henter, A. Horne, M. Arico, et al // Pediatr Blood Cancer. — 2007. — Vol.48, N2. — P.124 — 131.

7. Esteban Y.M. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / Y.M. Esteban, J.L.O. de Jong, M.S. Teshler // *Pediatric Annals*. — 2017. — Vol.46, N.8. — P. 309-313.
8. Henter J.I. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society / J.I. Henter, G. Elinder, A. Ost // *Semin Oncol*. — 1991. — Vol.18, N.1. — P. 29-33.
9. Suzuki N. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan / N. Suzuki, A. Morimoto, S. Ohga, et al. // *J Pediatr*. — 2009. — Vol.155, N.2. — P. 235-238.
10. Freeman H.R. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis / H.R. Freeman, A.V. Ramanan // *Arch Dis Child*. — 2011. — Vol.96, N.7. — P. 688-693.
11. Machowicz R. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis / R. Machowicz, G. Janka, W. Wiktor-Jedrzejczak // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. — 2017. — Vol.114. — P. 1–12.
12. Larroche C. Spontaneous resolution of hemophagocytic syndrome associated with acute parvovirus B19 infection and concomitant Epstein-Barr virus reactivation in an otherwise healthy adult / C. Larroche, C. Scieux, P. Honderlick, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. — 2002. — Vol.21, N.10. — P. 739-742.
13. Arico M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society / M. Arico, G. Janka, A. Fischer, et al. // *Leukemia*. — 1996. — Vol.10, N2. — P.197-203.
14. Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis / G.E. Janka // *Eur J Pediatr*. — 1983. — Vol.140, N.3. — P.221-230.
15. Larroche C. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS) / C. Larroche, L. Mouthon // *Autoimmun Rev*. — 2004. — Vol.3, N.2. — P. 69-75.
16. Voskoboinik I. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis / I. Voskoboinik, M.J. Smyth, J.A. Trapani // *Nat Rev Immunol Cell Biol*. — 2006. — Vol.6, N.12. — P. 940-952.
17. Felmet K.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure / K.A. Felmet, M.W. Hall, R.S. Clark, et al. // *J Immunol*. — 2005. — Vol.174, N.6. — P. 3765–3772.
18. Hotchkiss R.S. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction / R.S. Hotchkiss, P.E. Swanson, B.D. Freeman, et al. // *Crit Care Med*. — 1999. — Vol.27, N.7. — P.1230–1251.
19. Toti P. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis / P. Toti, C. De Felice, R. Occhini, et al. // *Am J Clin Pathol*. — 2004. — Vol.122, N.5. — P. 765–771.
20. Schaer D.J. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of hemeoxygenase expression in sepsis / D.J. Schaer, C.A. Schaer, G. Schoedon, et al. // *Eur J Hematol*. — 2006. — Vol.77, N.5. — P. 432-36.

---

*Авторский коллектив:*

*Хаертынов Халит Саубанович* — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(843)555-04-95, +7-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

*Анохин Владимир Алексеевич* — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, +7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

*Любин Сергей Анатольевич* — заведующий отделением реанимации новорожденных Городской детской больницы №1; тел.: 8(843)562-24-33, +7-903-341-87-20, e-mail: lubins65@mail.ru

*Хаертынова Асия Халитовна* — ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета; тел.: +7-909-308-12-51, e-mail: Asiyakhaertynova@gmail.com