

СЕМЕЙНЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ

Н.А. Ефремова¹, Л.Г. Горячева¹, С.П. Каплина¹, В.А. Грешнякова¹, А.А. Осипова², Т.А. Быкова²

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Family hemophagocytic lymphohistiocytosis: (2 clinical cases in one family)

N.A. Efremova¹, L.G. Goryacheva¹, S.P. Kaplina¹, V.A. Greshnyakova¹, A.A. Osipova², T.A. Bykova²

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva of The First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром) – редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к пролиферации и активации гистиоцитов, фагоцитозу клеток периферической крови. К наиболее частым мутациям относятся *PRF1*, *UNC13D* и *STX11*. Данное заболевание необходимо учитывать в дифференциальной диагностике сложных инфекционных болезней у детей. Представлены два случая семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей раннего возраста из одной семьи и обзор литературы.

Ключевые слова: семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром, EBV-инфекция

Abstract

Family hemophagocytic lymphohistiocytosis (hemophagocytic syndrome) is a rare hereditary disease, which is based on a disturbance of the regulation of the immune response, leading to proliferation and activation of histiocytes, phagocytosis of peripheral blood cells. The most common mutations include – *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*. Two cases of familial hemophagocytic lymphogystocytosis in children of an early age from a single family, features of the course are described.

Key words: family hemophagocytic lymphogystocytosis, hemophagocytic syndrome, EBV infection

Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (ГЛГ) включают ряд врожденных и приобретенных заболеваний, основой которых является изменение регуляции иммунного ответа, приводящее к неконтролируемой пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, развитию системного воспаления [1].

Для ГЛГ характерно сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коагулопатия, дислипидемия) проявлений, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение.

Впервые данные об этом заболевании появились в 1952 г. J.W. Farquhar и A.E. Claireaux описали случай быстро прогрессирующего фатального заболевания у 2 новорожденных сибсов. В клинической картине преобладали общеинфекционный синдром с выраженной лихорадкой, гепатоспленомегалия, панцитопения. Гистологическое исследование выявило гистиоцитарную пролиферацию в лимфатических узлах, печени и почках [2].

С точки зрения классификации, принято выделять первичные генетически обусловленные формы ГЛГ и вторичный гемофагоцитарный синдром.

Первичный ГЛГ – аутосомно рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. Заболеваемость составляет 1 на 50 000 новорожденных в год. До 70 – 80% дебютов заболевания приходится на первый год жизни, у 20% – старше 3 лет [7].

В соответствии с обновленной классификацией первичных иммунодефицитов, разработанной Комитетом экспертов Международного союза иммунологических обществ (IUIS), первичный ГЛГ делится на семейный ГЛГ и лимфопролиферативные синдромы. Для большинства форм выявлены причинные гены (табл. 1) [3].

Вторичные ГЛГ, в зависимости от природы основного заболевания, могут быть ассоциированы с инфекционными, системными аутоиммунными, онкологическими заболеваниями и наследственными дефектами метаболизма (табл. 2) [4 – 6].

Таблица 1

Характеристика различных форм первичного ГЛГ

Вид ГЛГ	Ген	Белок	Клиническая характеристика
Семейный ГЛГ			
Семейный ГЛГ без гипопигментации			
FHL1	Нет данных	Нет данных	Раннее начало с тяжелыми клиническими проявлениями
FHL2	PRF1	Перфорин	Раннее начало с тяжелыми клиническими проявлениями
FHL3	UNC13D	MUNC13-4	Раннее начало с тяжелыми клиническими проявлениями; поражение ЦНС
FHL4	STX11	Синтаксин	Мягкая клиническая симптоматика; Рецидивирующая форма
FHL5	STXBP2	MUNC18-2	Колит; гипогаммаглобулинемия
Семейный ГЛГ с гипопигментацией			
Синдром Грисцелли	RAB27A	Rab27a	Частичный альбинизм; поражение ЦНС
Синдром Чедиака – Хигаси	LYST	Lyst	Частичный альбинизм; неврологическая симптоматика
Синдром Германского – Пудлака	AP3B1	AP3B1	Частичный альбинизм; поражение глаз; кровоточивость; нейтропения
Лимфопролиферативные синдромы			
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 типа	SH2D1A	SAP	Гипогаммаглобулинемия; лимфомы
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа	BIRC4	XIAP	Колит
Недостаточность интерлейкин-2-индуцированной киназы	ITK	ITK	Лимфомы Ходжкина
Недостаточность CD27	CD27	CD27	Комбинированный иммунодефицит
Х-связанный иммунодефицит с дефектом магния EBV и неоплазией	MAGT1	Белок-переносчик магния	Комбинированный иммунодефицит; лимфомы

Таблица 2

Причины вторичного ГЛГ

Инфекции	Вирусы: ВЭБ, ЦМВ, парвовирус В19, ВПГ 1, 2, 6, 8 типов, вирус опоясывающего лишая, вирус гриппа H1N1, парагрипп III тип, ВИЧ Бактерии: <i>Mycobacterium</i> spp, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Brucella</i> spp, <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Leptospira Spirocheta pallidum</i> Грибы: <i>Histoplasma</i> spp, <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Penicillium marneffeii</i> , <i>P. carinii</i> , <i>Trichophyton beigelii</i> Паразиты: <i>Leishmania</i> spp, <i>Babesia</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Опухоли	Различные виды лимфом (неходжкинские; В-крупноклеточные; анапластические крупноклеточные лимфомы), острые лейкозы, герминогенно-клеточные опухоли
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, узелковый периартериит, системный ювенильный ревматоидный артрит
Приобретенные иммунодефициты	ВИЧ/СПИД, острая трансплантация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Наследственные болезни обмена	Дефицит биотинидазы, лизинурия, галактоземия, множественная сульфатазная недостаточность, болезнь Гоше, синдром Пирсона, галактозиализм, метилмалоновая ацидемия и пропионовая ацидемия

Клинически ГЛГ проявляется длительной лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии; прогрессирующей цитопенией; лимфопролиферативным; отеком; геморрагическими синдромами; печеночной дисфункцией; симптомами пораже-

ния центральной нервной системы (возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания). Одним из основных триггеров, приводящих к манифестации ГЛГ, являются инфекции, наиболее часто вызванные вирусами группы герпеса [9, 12].

В случае отсутствия специфической терапии заболевание быстро прогрессирует и может закончиться фатально, в более редких случаях может иметь хроническое, рецидивирующее течение.

Несмотря на тяжесть проявлений, клиническая картина не является специфичной, и установить диагноз возможно только в сочетании с характерными лабораторными признаками. План обследования пациента с подозрением на ГЛГ должен включать ряд обязательных лабораторных исследований (табл. 3) [5].

Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие 5 из 8 диагностических критериев, разработанных Международным обществом по изучению гистиоцитозов: лихорадка свыше 38,5°C длительностью не менее 7 дней, спленомегалия (более + 3,0 см), цитопения (2 ростков и более), гипертриглицеридемия (более 2,0 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л), повышение ферритина более 500 мкг/л, снижение активности НК-клеток, CD25+ более 2500 Ед/л, гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах, СМЖ. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (>1000 МЕ/л) в сыворотке. [8].

У пациентов раннего возраста ГЛГ следует дифференцировать с сепсисом, генерализованными перинатальными инфекциями, синдромом Вискотта – Олдрича, острым лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. У пациентов старшего возраста гемофагоцитарный синдром также необходимо дифференцировать с сепсисом, гемобластомами, вирусным гепатитом, вирусным энцефалитом. Важной задачей является дифференциальный диагноз первичных и вторичных ГЛГ.

Начало заболевания на первом году жизни, семейный анамнез (родственный брак, смерть сиблинга во младенчестве), персистенция дефектов клеточной цитотоксичности после достижения клинико-лабораторной ремиссии, рецидив заболевания могут указывать на наследственную природу заболевания. Окончательный диагноз первичного ГЛГ устанавливают на основании выявленной мутации в одном из причинных генов (PRF1, MUNC13D, STX11, STXBP).

Все пациенты с подозрением на первичный ГЛГ должны получить комбинированную иммуносупрессивную химиотерапию с целью контроля системного воспаления и предотвращения необратимых повреждений органов. В случаях доказанного первичного ГЛГ показано выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Выполнение алло-ТГСК предпочтительно в ремиссии заболевания, однако отсутствие ремиссии не является противопоказанием. В случае планирования родственной алло-ТГСК необходимо исключить у потенциального донора (сиблинга) семейного варианта ГЛГ, не имеющего фенотипических проявлений.

Под нашим наблюдением находится семья, сиблинги которой имеют особенности клинических проявлений семейного ГЛГ.

Сиблинг 1

Девочка, от второй нормально протекающей беременности, срочных родов, доношенная, период новорожденности без особенностей, развитие по возрасту. В возрасте 2 лет 4 мес. заболевает остро с явлениями фебрильной лихорадки, полилимфаденопатии. Несмотря на проводимую терапию препаратами интерферона, антибактериальную терапию, лихорадка не купируется на протяжении 14 суток, полилимфаденопатия представлена увеличением шейной группы до 2 см, паховой – до

Таблица 3

План обследования пациента с подозрением на ГЛГ с предполагаемыми результатами исследований

Исследование	Предполагаемые изменения
Клинический анализ крови	Цитопения, с вовлечением двух и более ростков кроветворения
Коагулограмма	Изолированная гипофибриногенемия, реже тотальная гапокоагуляция
Биохимический анализ крови	Гипертриглицеринемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина, ЛДГ, повышение концентрации ферритина сыворотки, часто до экстремально высоких значений, >10 000 мкг/л
Ликворограмма	Умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз от 5 – 50 клеток/мкл, повышение уровня белка
Миелограмма	Инфильтрация активированными моноцитами/макрофагами, не несущими признаков злокачественного перерождения; на поздних этапах отмечается выраженное обеднение костного мозга с формированием картины аплазии кроветворения
Исследование активности НК-клеток in vitro	Снижение НК-клеточной цитотоксичности

1,5 см, гепатомегалия до 2,0 см, спленомегалия до 1,5 – 2,0 см.

В клиническом анализе крови анемия легкой степени тяжести, нейтропения, лимфоцитоз, плазмоцитоз, тромбоцитопения. По данным ПЦР-исследования крови выявлены ДНК ВЭБ и ЦМВ.

Состояние расценено как тяжелое течение инфекционного мононуклеоза с поражением печени, начата противовирусная терапия внутривенными иммуноглобулинами. Однако в динамике ухудшение состояния за счет сохраняющейся лихорадки до 40,5°C, прогрессирования гепатоспленомегалии, углубления трехростковой цитопении, появления геморрагической сыпи, присоединения отека синдром. По данным биохимического анализа крови проявления печеночной недостаточности (гипоальбуминемия, гипофибриногенемия, рост уровня билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП), гипертриглицеринемия, повышение уровня ферритина.

На основании характерной клинической картины и лабораторных изменений заподозрено течение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Выполнена миелограмма, по данным которой в моноцитарном ряду описываются формы с фагоцитарной активностью, содержащие зрелые эритроциты в цитоплазме. При анализе спинномозговой жидкости белок 0,6 г/л, лимфоцитарный цитоз – 32/3. При цитогенетическом исследовании клеток костного мозга нормальный кариотип.

В связи с подозрением на системный ГЛГ ввиду быстрой прогрессии клинических проявлений по жизненным показаниям до получения результатов молекулярно-биологического исследования была начата комбинированная иммуносупрессивная химиотерапия по протоколу HLH-94, который включает комбинацию дексаметазона, этопозида и циклоспорина А. Одновременно выполнено типирование генов HLA-системы пациентки и сиблинга, сестры – гаплоидентичны. Активирован поиск неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток.

По завершении курса инициальной терапии достигнут частичный ответ, однако на фоне реактивации ЦМВ-инфекции развилась быстрая прогрессия основного заболевания с летальным исходом.

Ретроспективно получены результаты прямого секвенирования, по данным которого была обнаружена мутация гена STXBP2 и гена UNC13D в гетерозиготном состоянии, подтвердившие клинический диагноз.

Сиблинг 2

Мальчик от четвертой нормально протекающей беременности, третьих срочных родов, доношенный, период новорожденности без особенностей.

В возрасте 1 года 3 мес. заболевает остро с длительно сохраняющейся фебрильной лихорадкой до 8 суток. Состояние расценено как ОРВИ, начата симптоматическая терапия, на фоне которой достигнута положительная динамика, однако сохранялся субфебрилитет, по данным клинического анализа крови выявлена цитопения в двух ростках, признаки умеренного цитолиза. Проводился дифференциальный диагноз между течением инфекционного мононуклеоза, вирусного гепатита, иерсиниозной инфекцией.

По данным лабораторного обследования: цитопения в трех ростках (анемия легкой степени, нейтропения, тромбоцитопения тяжелой степени), атипичные мононуклеары; гипофибриногенемия; гипертриглицеридемия; уровень ферритина в пределах нормы; маркеры вирусных гепатитов А, В, С – отрицательные. ПЦР к ВПГ 6 типа (кровь) – положительная, ПЦР к ВЭБ (слюна) – положительная; гепатомегалия до +2,0 см, спленомегалия до +3,0 см;

Несмотря на проводимую инфузионную, противовирусную терапию отмечался рецидив фебрильной лихорадки, углубление цитопении по трем росткам; лимфопролиферативный синдром без выраженной прогрессии.

При исследовании костного мозга и ликвора – данных за гемофагоцитоз не получено.

Учитывая семейный анамнез, характерную клиническую картину (немотивированная лихорадка, лимфаденопатия) и лабораторные данные (цитопения, гипертриглицеринемия, гипофибриногенемия) заподозрено течение первичного ГЛГ и была начата специфическая терапия. Впоследствии диагноз был подтвержден выявленной при высокопроизводительном секвенировании ДНК мутации в гене UNC13D в гетерозиготном состоянии.

Пациенту проведена специфическая терапия по протоколу HLH-94 с достижением полного ответа по окончании этапа инициальной терапии, далее продолжена поддерживающая терапия на протяжении 9 недель с сохранением ремиссии.

По результатам типирования генов HLA-системы пациент и сестра гаплоидентичны, в международном регистре найден частично-совместимый неродственный донор (9/10 генов HLA-системы, несовместимость в локусе С). В качестве режима подготовки к алло-ТГСК выбран миелоаблативный режим со сниженной токсичностью на основе тресульфана, флударабина, тиотепы, профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» – циклофосфамид, такролимус, селл-септ. Режим кондиционирования перенес без значимой токсичности. Приживление зафиксировано на D+27 после трансплантации. В настоящее время трансплантат функционирует удовлетворительно с приживлением на уровне полного донорского химеризма, отсутствием зависимости от гемотрансфузий. Со-

храняется ремиссия основного заболевания. Срок наблюдения после алло-ТГСК — 1 год.

Сиблинг 3

Учитывая семейный анамнез, также обследован старший ребенок (сестра) в семье. В гене UNC13D выявлена мутация в гетерозиготном состоянии. На момент обследования девочке 12 лет. Физическое развитие ребёнка соответствует возрасту. Признаков заболевания не имеет.

Заключение

ГЛГ — тяжелое заболевание иммунной системы, требующее ранней диагностики, что позволяет своевременно начать специфическую терапию. Схемы комбинированной иммуносупрессивной и химиотерапии с последующей алло-ТГСК значительно увеличивают вероятность благоприятного исхода болезни. Наиболее часто дифференциальный диагноз первичных форм ГЛГ проводится с вторичным ГЛГ, ассоциированным с инфекциями. Группа герпеса — наиболее распространенная причина вирусных заболеваний. Около 80% детей инфицируются в возрасте до 6 лет [13, 14]. Особенная настороженность в отношении ГЛГ необходима в случаях атипично протекающих, не поддающихся стандартной терапии герпетических и других инфекций. Выявление патогенных мутаций в настоящее время является необходимым диагностическим критерием, позволяющим прогнозировать время дебюта и тяжесть клинических проявлений при первичных формах ГЛГ, однако их наличие может встречаться и у пациентов без признаков заболевания, что подтверждается в одном из наиболее крупных исследований пациентов с ГЛГ из Италии [10]. В случае бессимптомного носительства патогенной мутации тактика ведения пациента определяется характером последней: так, пациенты с мутацией UNC13D могут находиться под динамическим наблюдением, тогда как мутации PRF1 и RAB27A имеют неблагоприятный прогноз, и пациенты, которым выполнена алло-ТГСК до развития клинической симптоматики ГЛГ, имеют лучшие показатели выживаемости [11].

Литература

1. G.E. Janka, K. Lehmborg, Hemophagocytic syndromes — An update // Blood Reviews, 2014, 135–142
2. Масчан, М.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / М.А. Масчан, Г.А. Новичкова // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 66–75.
3. Waleed A, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;22:162
4. Contino A, Trombatore G, Timeus F, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients: A Review, Journal of Blood Disorders, Symptoms & Treatments, 2018
5. Масчан, М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / М.А. Масчан, Г.А. Новичкова. — М., 2014.
6. K. Zhang, A.H. Filipovich, J. Johnson, R.A. Marsh, J. Villanueva, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, GeneReviews, 2006
7. M.R. George, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management, Journal of Blood Medicine, 2014;5 69-86
8. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124–31.
9. M. Madkaikar, S. Shabrish, M. Desai, Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), Indian J Pediatr (May 2016) 83(5):434–443
10. V. Cetica, E. Sieni, D. Pende, C. Danesino, C. De Fusco, F. Locatelli, C. Micalizzi, M.C. Putti, A. Biondi, F. Fagioli, L. Moretta, G.M. Griffiths, L. Luzzatto, M. Arico, Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry, J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2015
11. G. Lucchini, R. Marsh, K. Gilmour, A. Worth, Z. Nadeimi3, A. Rao, C. Booth, P. Amrolia, J. Silva, R. Chiesa, R. Wynn, K. Lehmborg, I. Astigarraga, T. Gungor, J. Stary, D. Moshous, M. Ifversen, D. Zinn, M. Jordan, A. Kumar, T. Yasumi, P. Vey, K. Rao. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2018
12. E. Brisse, C.H. Wouters, G. Andrei, P. Matthys, How Viruses Contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Frontiers in Immunology, 2017
13. ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, 2015
14. Анохин, В.А. Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные инфекции / В.А. Анохин, Г.Р. Фаткуллина, Л.Б. Акчурина // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 81–84.

References

1. G.E. Janka, K. Lehmborg, Hemophagocytic syndromes — An update // Blood Reviews, 2014, 135–142
2. Maschan M.A., Novichkova G.A. Gemofagocytarniy limfogystiocyot // Voprosy sovremennoy pediatrii 2009; 3, p. 66-75 (in Russian)
3. Waleed A, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;22:162
4. Contino A, Trombatore G, Timeus F, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients: A Review, Journal of Blood Disorders, Symptoms & Treatments, 2018
5. Maschan M.A., Novichkova G.A., Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis, 2014 (in Russian)
6. K. Zhang, A.H. Filipovich, J. Johnson, R.A. Marsh, J. Villanueva, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, GeneReviews, 2006
7. M.R. George, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management, Journal of Blood Medicine, 2014;5 69-86
8. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124–31.

9. M. Madkaikar, S. Shabrish, M. Desai, Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), Indian J Pediatr (May 2016) 83(5):434 – 443

10. V. Cetica, E. Sieni, D. Pende, C. Danesino, C. De Fusco, F. Locatelli, C. Micalizzi, M.C. Putti, A. Biondi, F. Fagioli, L. Moretta, G.M. Griffiths, L. Luzzatto, M. Arico, Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry, J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2015

11. G. Lucchini, R. Marsh, K. Gilmour, A. Worth, Z. Nadeimi3, A. Rao, C. Booth, P. Amrolia, J. Silva, R. Chiesa, R. Wynn, K. Lehmborg, I. Astigarraga, T. Gungor, J. Stary, D. Moshous,

M. Ifversen, D. Zinn, M. Jordan, A. Kumar, T. Yasumi, P. Vey, K. Rao. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2018

12. E. Brisse, C.H. Wouters, G. Andrei, P. Matthys, How Viruses Contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Frontiers in Immunology, 2017

13. Clinical Center for Infectious Diseases, Clinical guidelines (treatment protocol) for providing medical care to children with an infection caused by the herpes simplex virus, 2015 (in Russian)

14. Anochin V.A., Fatkulina V.A., Akchurina L.B. Gemofagocytarnuy sindrom I herpes-virusnue infekcii // Zhurnal infectologii 2012; 4, p.81-84 (in Russian)

Авторский коллектив:

Ефремова Наталья Александровна – младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: naftusy@inbox.ru

Горячева Лариса Георгиевна – ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru

Каплина Светлана Павловна – заведующая дифференциально-диагностическим отделением Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)346-21-62, e-mail: s.kaplina@mail.ru

Грешнякова Вера Александровна – младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)346-21-62, e-mail: veramamayeva@gmail.com

Осипова Анна Алексеевна – заведующая дневным стационаром для детей Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-62-72, e-mail: md.annarats@gmail.com

Быкова Татьяна Александровна. – заведующая ОТКМ для детей с орфанными заболеваниями Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-62-72, e-mail: dr.bykova@mail.ru