

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ

Лукина Е.А.

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Резюме. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – редкое, трудно диагностируемое заболевание, недостаточно известное клиницистам, патологам и иммунологам.

Первичный (семейный) вариант заболевания является патологией детей, преимущественно, раннего возраста. В основе первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза лежит врожденный дефект цитотоксической функции NK- и К-клеток, наследующийся по аутосомно-рецессивному механизму. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синоним – гемофагоцитарный синдром) ассоциируется с приобретенным дефектом клеточного звена иммунитета и встречается во всех возрастных категориях. Клиническая, морфологическая и иммунологическая картина первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза не имеет принципиальных отличий. Патофизиологический субстрат заболевания составляет пролиферация активированных Т-клеток и макрофагов, накапливающихся в местах физиологического дома: печени, селезенке, лимфатических узлах. Характерным, но неспецифическим морфологическим признаком служит гемофагоцитоз. Системная активация макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и гиперцитокинемия лежат в основе цитотоксических эффектов, приводящих к необратимому повреждению жизненно важных органов и развитию фатальной полиорганной недостаточности. Клиническая картина не имеет специфических черт и представлена лихорадкой, гепато- и спленоmegалией, цитопенией в крови. В соответствии с этим, диагностика гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза ассоциируется с большими трудностями и требует комплексного анализа анамнестических, клинических, морфологических и иммунологических данных.

Ключевые слова: лимфогистиоцитоз, гемофагоцитоз, активация макрофагов, гиперцитокинемия.

Lukina E.A.

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHONISTIOCYTOSIS

Abstract. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) is a rare disease which is difficult to diagnose, and clinicians, pathologists and immunologists need to be more knowledgeable about it. HLH includes two different conditions: 1) primary HLH – familial hemophagocytic lymphohistiocytosis – this is an autosomal recessive disorder; 2) secondary HLH - infection-associated hemophagocytic syndrome and malignancy-associated hemophagocytic syndrome. Primary HLH is a pathology of children and results from a congenital defect of the cytotoxic function of NK- and K-cells. Secondary HLH is associated with an acquired defect of the cellular immunity and occurs in all age groups. The clinical, morphologic and immunologic patterns of primary and secondary HLH have no principal differences. The morphologic substrate of the disease consists in the proliferation of activated T-cells and macrophage accumulation in “physiologic home places”: liver, spleen and lymph nodes. Hemophagocytosis is a typical but nonspecific morphologic sign of the disease. Systemic macrophage activation, hyperproduction of proinflammatory cytokines and hypercytokinemia are the basis of cytotoxic effects leading to the irreversible damage of vital organs and the development of multiple organ failure. The clinical picture has no specific features and includes fever, hepatosplenomegaly and blood cytopenia. Accordingly the diagnosis of HLH is associated with great difficulties and requires complex analysis of anamnestic, clinical, morphologic and immunologic data. (*Med.Immunol.*, 2002, vol.4, N 1, pp 5-10)

В 1952г. J.W.Farquhar и A.E.Claireaux описали заболевание, характеризовавшееся лихорадкой, спленоmegалией, цитопенией и неврологическими рас-

стройствами, развившееся у двух близнецов грудного возраста и закончившееся летально [9]. При морфологическом исследовании материалов аутопсии выявили пролиферацию гистиоцитов с признаками гемофагоцитоза в лимфоузлах, печени и почках (костный мозг не исследовали). В последующем подобное заболевание развилось еще у одного ребенка этой семьи. Описанное заболевание отличалось от известных форм гистиоцитозов семейным

Адрес для переписки:

Лукина Елена Алексеевна - д.м.н., ведущий научный сотрудник. Гематологический научный центр РАМН, Москва, Новозыковский проезд, 4а.
Тел./факс: (095) 212-09-23.

характером, отсутствием поражения костей и паличием выраженного гемофагоцитоза у пролиферирующих гистиоцитов, что дало авторам основание назвать его семейным гемофагоцитарным ретикулезом [9]. В последующие годы в литературе появилось значительное количество описаний подобных клинических случаев, и был предложен термин "гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз", как наиболее полно отражающий патофизиологический субстрат заболевания [10, 12, 18].

В 1979г. R.J.Risdall и соавторы описали сходный клинический синдром (лихорадка, гепато- и спленомегалия, панцитопения) у больных, получавших иммунодепрессивную терапию после трансплантации почек. У 13 из 14 больных такой клинический синдром ассоциировался с наличием инфекции вирусами группы герпеса или аденовирусами и, в соответствии с этим, был назван "вирус-ассоциированным гемофагоцитарным синдромом" [23]. Помимо цитопении, характерными лабораторными признаками у больных были повышенные уровни сывороточных трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы и выраженная гипофибриногенемия. При морфологическом исследовании биоптатов костного мозга и пораженных лимфатических узлов выявили инфильтрацию гистиоцитами, фагоцитировавшими эритроциты, тромбоциты и ядерные клетки. В качестве яркого морфологического признака отметили истощение лимфоидной ткани, в том числе выраженную атрофию зародышевых центров фолликулов лимфатических узлов и селезенки [23].

В последующие годы было установлено, что гемофагоцитарный синдром может развиваться не только на фоне вирусных инфекций (большинство из которых составляют вирусы группы герпеса), но и на фоне инфекций, вызванных другими внутриклеточными микроорганизмами (бактерии, грибы, риккетсии, простейшие), а также у больных с некоторыми видами злокачественных опухолей. В соответствии с этим, были предложены термины "гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекциями" и "гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с опухолями" [6, 10, 12, 17].

Учитывая большое разнообразие гемофагоцитарных синдромов, трудности их диагностики и лечения, экспертная группа Международного общества по изучению гистиоцитарных заболеваний внесла ряд изменений в прежнюю классификацию гистиоцитозов и предложила унифицированную терминологию. Все гемофагоцитарные синдромы отнесены ко второму (неопуховому) классу гистиоцитозов, морфологический субстрат которых составляют антигенперерабатывающие макрофаги. В качестве общего названия предложен термин "гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз", который объединяет первичный (врожденный) и вторичный (приобретенный) варианты заболевания [3, 16].

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

1. Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (семейный и спорадический, обычно индуцированный вирусными инфекциями).

2. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синоним - гемофагоцитарные синдромы):

- ассоциированный с инфекциями,
- ассоциированный с опухолями,
- другие.

Современное определение ГЛГ

Первичный ГЛГ является патологией детей раннего возраста и характеризуется врожденной недостаточностью клеточного звена иммунитета (отсутствие или резкое снижение цитотоксической функции НК-), наследующейся по аутосомно-рецессивному механизму [4, 8, 22]. Дефицит цитотоксической активности НК-клеток ассоциируется с неконтролируемой активацией Т-лимфоцитов и макрофагов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и развитием системного воспалительного ответа, в тяжелых случаях ведущего к полиорганной недостаточности [2, 7, 11, 12]. Генетическая основа врожденного дефекта клеточной цитотоксичности окончательно не определена. В числе наиболее вероятных механизмов рассматриваются генетические аномалии (например, мутации гена перфорины), ведущие к несостоятельности эффекторных систем, отвечающих за удаление патологических клеток (инфицированных или опухолевых) и, предположительно, за негативную регуляцию иммунного ответа по клеточному типу [7, 14].

Вторичные ГЛГ встречаются во всех возрастных категориях и ассоциируются с инфекциями, вызванными внутриклеточно персистирующими микроорганизмами, или злокачественными опухолями. Термины "гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекциями", "вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром" или "гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с опухолями" характеризуют различные варианты патологического процесса, инициированного различными этиологическими факторами. Характерной предпосылкой для развития вторичных гемофагоцитарных синдромов является наличие приобретенной иммунодепрессии [3, 16]. Классический пример - больные после трансплантации органов и тканей, получающие иммуносупрессивную терапию [23].

Опухолевые заболевания, на фоне которых зарегистрировано развитие ГЛГ, составляют две основные группы:

1. Острый лимфобластный лейкоз, миеломная болезнь, опухоли из эмбриональных клеток, тимомы, некоторые карциномы.

2. Злокачественные лимфопролиферации: из Т/НК-клеток, крупноклеточные В-лимфосаркомы.

В первой группе развитие ГЛГ, как правило, связано с присоединением инфекции до начала или в процессе лечения цитостатическими химиопрепаратами. Во второй группе - злокачественных лимфом из Т/НК или В-клеток - развитие ГЛГ обусловлено функциональной активностью опухолевых клеток, а именно, продукцией цитокинов (IFN γ , IL-2, GM-CSF), вызывающих гиперактивацию моноцитов/

макрофагов и развитие симптомокомплекса системного воспалительного ответа. В этих случаях развитие ГЛГ может маскировать клинику злокачественной лимфопролиферации [1, 3, 6, 20].

Морфологический субстрат ГЛГ представлен активированными Т-клетками и макрофагами, накапливающимися в местах физиологического дома: селезенке, печени, лимфатических узлах. Первичный и вторичный ГЛГ не имеют принципиальных различий в клинических проявлениях, морфологической и иммунологической характеристике [3, 7, 10, 16].

Клиническая картина ГЛГ

Симптоматика ГЛГ чрезвычайно вариабельна. Приведенные ниже систематизированные сведения получены из детской практики [1, 3, 16, 17]. Наиболее типичными ранними симптомами являются лихорадка, увеличение размеров печени и селезенки. Лихорадка чаще бывает волнообразной и затяжной, но может и спонтанно снижаться. В редких случаях лихорадка появляется поздно на фоне течения заболевания. Гепато- и спленомегалия обычно выраженные и имеют прогрессирующий характер.

Другими ранними симптомами зачастую являются кожная сыпь, увеличение лимфоузлов и неврологическая симптоматика. Сыпь имеет неспецифический, транзиторный характер и, как правило, ассоциируется с высокой температурой. Лимфоаденопатия встречается лишь у половины больных, но может быть значительно выраженной.

Симптомы поражения ЦНС могут быть выраженными на ранних стадиях заболевания, но чаще развиваются позже, по мере развития болезни. Неврологическая картина включает повышенную возбудимость, ригидность шеи, гипотомию или гипертонию, судороги. Могут наблюдаться поражения черепномозговых нервов (VI и VII пары), атаксия, геми- или тетраплегия, слепота, потеря сознания, а также неспецифические признаки повышения внутричерепного давления [3, 13, 16].

Симптомы поражения легких могут отражать накопление в легочной ткани лимфоцитов и макрофагов, однако провести дифференциальный диагноз с инфильтративным поражением легких вследствие развития инфекции крайне трудно.

Неспецифическими симптомами служат бледность, анорексия, желтуха, отечность. Могут наблюдаться пурпура и кровотечения, в том числе из желудочно-кишечного тракта.

Естественное течение заболевания в типичных случаях характеризуется интермиттирующей или постоянной лихорадкой, прогрессирующей гепато- и спленомегалией, цитопенией и цереброменингеальной симптоматикой. Медиана выживаемости без лечения составляет около 2 месяцев [1, 3, 10, 16, 17].

Лабораторные симптомы ГЛГ

Наиболее общим симптомом является цитопения в крови, особенно тромбоцитопения и анемия,

менее выраженной бывает нейтропения. Степень тромбоцитопении может служить полезным индикатором активности ГЛГ, так как количество тромбоцитов повышается в период ремиссии, но быстро снижается на ранних стадиях рецидива [1, 3, 16].

Характерными признаками служат нарушения в обмене липидов: повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, преимущественно за счет липопротеинов низкой и очень низкой плотности, тогда как уровень липопротеинов высокой плотности снижен.

Типичными являются нарушения функциональной способности печени в виде повышения уровней сывороточных трансаминаз и билирубина, уровни которых могут достигать 15-20 норм (свыше 900 ЕД/л и 300 мкмоль/л, соответственно), что, по-видимому, отражает степень поражения печени. Другими общими признаками, ассоциированными с системными воспалительными процессами, служат гиперферритинемия, гипонатриемия, гипопроteinемия и гипоальбуминемия [1, 3, 16, 17].

Нарушения в свертывающей системе крови, особенно гипофибриногенемия, являются постоянными симптомами активности заболевания. Причиной выраженной гипофибриногенемии служит ДВС-синдром, который в наиболее тяжелых случаях имеет острейший характер. Значительная гипопротромбинемия характерна для тяжелого поражения печени [3, 16, 18].

При исследовании спинномозговой жидкости выявляется умеренный плеоцитоз, преимущественно за счет лимфоцитов ($5-50 \times 10^6/\text{л}$), и повышение уровня белка. В ликворе могут также обнаруживаться моноциты, но феномен гемофагоцитоза наблюдается исключительно редко. Следует подчеркнуть ограниченную информативность исследования ликвора для диагностики ГЛГ, так как состав ликвора может быть нормальным даже у больных детей с явными клиническими симптомами энцефалита [13, 16].

При рентгенологическом исследовании на снимках грудной клетки могут выявляться дискретные интерстициальные инфильтраты. При ЯМР и КТ исследовании головного мозга могут обнаруживаться патологические изменения, соответствующие зонам текущего воспалительного процесса или демиелинизации, а также геморрагии, атрофия и отек головного мозга [3, 13, 16].

Гистопатология ГЛГ

Основным морфологическим признаком ГЛГ является неопухоловое накопление лимфоцитов и гистиоцитов в местах их "физиологического дома": селезенка, печень, лимфоузлы, костный мозг. Цитологически гистиоциты выглядят активированными. Частым, но неспецифическим признаком служит гемофагоцитоз, преимущественно, эритроцитов, реже - тромбоцитов и лейкоцитов [9, 10, 12].

Гистологические и цитологические признаки не являются специфичными для ГЛГ, поэтому диагно-

стика должна основываться на дополнительном изучении клинических и лабораторных данных. Важно отметить, что отсутствие гемофагоцитоза в морфологических препаратах биопсированных органов не исключает диагноз ГЛГ. Все гистопатологические признаки могут “стираться” на фоне терапии кортикостероидами и цитотоксическими препаратами. Исследование аутопсийного материала может быть малоинформативным вследствие быстро развивающихся посмертных изменений [3, 10, 16].

Костный мозг

Исследование костного мозга на ранних стадиях зачастую выявляет лишь умеренную гиперплазию без характерных диагностических признаков, гемофагоцитоз обычно отсутствует. Обычным гистопатологическим заключением в таких случаях служит “реактивный костный мозг без признаков злокачественности”. Подобный “доброкачественный” характер изменений в костном мозге в начале заболевания явно не соответствует тяжести имеющихся клинических симптомов. Далее по мере развития заболевания клеточность костного мозга может снижаться даже в тех случаях, когда цитотоксическая терапия не применяется. Это обстоятельство сильно затрудняет проведение дифференциальной диагностики и является причиной ошибочного диагноза апластической анемии или постцитостатической гипоплазии кроветворения.

Селезенка

Поражение селезенки характеризуется гиперплазией красной пульпы с выраженной инфильтрацией мононуклеарными клетками, в том числе гистиоцитами с признаками активного гемофагоцитоза. Белая пульпа в большинстве случаев значительно редуцирована в размерах и зачастую обеднена лимфоцитами. Для правильной оценки аутопсийного материала рекомендуется проводить вскрытие как можно быстрее после смерти, чтобы избежать последствий быстро наступающего посмертного аутолиза.

Лимфатические узлы

Накопление гистиоцитов наблюдается, преимущественно, в Т-клеточных зонах лимфоузлов, однако, зачастую отмечается вовлечение в процесс и расширение синусов. Гемофагоцитирующие клетки обычно обнаруживаются в Т-клеточных зонах. Отмечается значительная редукция В-клеточных зон: фолликулы редкие, уменьшены в размерах, а в некоторых случаях почти отсутствуют. У большинства больных, особенно на поздних этапах заболевания, лимфоузлы обеднены лимфоцитами. Это клеточное истощение обнаруживается даже в отсутствии предшествующего лечения кортикостероидами и цитостатиками и, по-видимому, отражает активность самого заболевания.

Печень

В портальных трактах и, значительно менее часто, в печеночных дольках наблюдается плотная ин-

фильтрация лимфоцитами с небольшой примесью гистиоцитов. Эти гистологические данные напоминают картину хронического персистирующего гепатита у взрослых. Степень лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов в значительной степени варьирует: от умеренной до весьма интенсивной. Число клеток Купфера может быть умеренно увеличенным, однако гемофагоцитоз в печени, как правило, не выявляется.

Центральная нервная система

Макроскопически в большинстве случаев выявляется отек, размягчение и деструкция вещества головного мозга. Микроскопически обнаруживается инфильтрация мягких мозговых оболочек лимфоцитами и макрофагами (стадия I). В более тяжелых случаях (стадия II) дополнительно определяются периваскулярные изменения. При наиболее тяжелой степени поражения ЦНС (стадия III) обнаруживается диффузная инфильтрация ткани головного мозга с мультифокальными некрозами. Гемофагоцитоз наиболее часто определяется в мягких мозговых оболочках.

Другие органы

Гемофагоцитоз может обнаруживаться в других органах, включая тимус, легкие, сердце, кишечник, почки и поджелудочная железа. В некоторых случаях выявляется поражение легких в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации иногда с признаками гемофагоцитоза. В тимусе часто наблюдается лимфоцитарное истощение, в редких случаях – признаки гемофагоцитоза. Воспалительные изменения могут обнаруживаться также в сердце, кишечнике, поперечнополосатой мышечной ткани и в периваскулярных пространствах почек [3, 9, 10, 12, 13, 16, 23].

Патофизиология и иммунология ГЛГ

У больных ГЛГ имеют место выраженные иммунные нарушения в виде гиперактивации Т-клеток и моноцитов, гиперцитокинемии, селективного дефицита клеточной цитотоксичности [2, 7, 8, 22].

Характерным и постоянным признаком первичного ГЛГ является отсутствие или резкое снижение цитотоксической активности НК-клеток, которая восстанавливается только в случае успешной трансплантации костного мозга [4, 5, 8, 22]. Предполагается, что дефект цитотоксической функции НК- и Т-клеток “разрешает” персистенцию в организме клеток-мишеней (инфицированных вирусами? другими микроорганизмами? опухолевых клеток?), что сопровождается компенсаторной гиперактивацией макрофагов, являющихся эффекторами клеточного звена иммунного ответа. Активация макрофагов ведет к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Гиперцитокинемия является одним из наиболее важных факторов в патофизиологии ГЛГ [2, 11, 12, 15]. Наиболее часто у больных ГЛГ обнаруживается повышенное содержание следующих

цитокинов и их рецепторов: антагонист рецептора IL-1, растворимый рецептор IL-2, IL-6, IFN γ , TNF α [2, 11, 19]. Имеется значительное сходство между биологическими эффектами провоспалительных цитокинов и клинико-лабораторными проявлениями ГЛГ. Например, подавление активности липопроотеиновой липазы и гипертриглицеридемия являются характерными проявлениями биологической активности очищенного и рекомбинантного TNF α . Наиболее вероятным механизмом развития костномозговой недостаточности также является цитокиновая ингибция [7, 14].

Несмотря на то, что активация макрофагов и продукция ими провоспалительных цитокинов могут объяснить основные симптомы и признаки ГЛГ, маловероятно, что дисрегуляция макрофагальной системы служит причиной развития этого заболевания. Ключевую роль в патогенезе ГЛГ, по-видимому, играют Т-лимфоциты, так как в сыворотке крови больных постоянно обнаруживается высокая концентрация продуктов активированных Т-клеток - IFN γ (наиболее мощный активатор макрофагов) и растворимых рецепторов IL-2. В соответствии с этим, наиболее аргументированным представляется предположение, согласно которому в основе ГЛГ лежит нарушение негативной (обратной) регуляции Т-клеточного иммунного ответа, приводящее к неконтролируемой и неэффективной гиперактивации макрофагов [2, 7].

Результаты молекулярных исследований показывают, что причиной дисрегуляции Т-клеточного иммунного ответа, равно как и нарушенной цитотоксической функции NK- и Т-клеток, может являться дефект запуска апоптоза, в основе которого, в свою очередь, могут лежать различные генетические аномалии (например, мутации гена перфорины) [3, 7, 21].

Диагностика ГЛГ

Диагностика ГЛГ исключительно трудна и в большинстве случаев заболевание остается нераспознанным. Основными препятствиями к своевременной диагностике ГЛГ служат: 1) редкость заболевания, большинство клиницистов не осведомлены о нем, 2) значительная вариабельность клинической симптоматики ГЛГ, наличие мало известных клинических проявлений, таких как менингоэнцефалит и хронический персистирующий гепатит [1, 2, 16].

Наиболее важной проблемой диагностики ГЛГ является отсутствие специфических лабораторных тестов. Для решения этой проблемы рабочая группа Международного общества по изучению гистиоцитарных заболеваний разработала диагностическое руководство, согласно которому диагноз ГЛГ устанавливается при наличии 5 следующих критериев [16]:

- лихорадка,
- 2- или 3-ростковая цитопения в крови,
- силеномегалия,

- гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия,

- наличие гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах при условии отсутствия опухоли.

Важно подчеркнуть, что некоторые клинические случаи могут не полностью соответствовать указанным критериям. Например, лихорадка может отсутствовать у больных с цереброменингеальными проявлениями. Цитопения, гипертриглицеридемия и гипофибриногенемия, характерные для fulminantного течения заболевания, могут отсутствовать или их появление запаздывает у некоторых больных [3, 16]. Кроме того, показано, что гемофагоцитоз верифицируется в начале заболевания не более чем у трети больных. В соответствии с этим, в случае отрицательного результата первого исследования, рекомендуются повторные пункции костного мозга. Целесообразно также проведение пункционных биопсий других пораженных органов: печени, лимфатических узлов, селезенки [3, 10, 16].

Лечение ГЛГ

Без лечения течение первичного ГЛГ заканчивается смертью в течение 2 месяцев [1, 3, 9, 23]. В предыдущие годы предпринимались попытки лечения ГЛГ различными цитостатическими препаратами, из которых наиболее эффективным оказался винбластин в сочетании с кортикостероидами. У некоторых больных удалось добиться регресса симптоматики ГЛГ с помощью повторных плазмообменов или обменных переливаний крови. Наилучшие результаты в последующем были достигнуты при использовании этопозиды в комбинации со стероидами. На базе этих результатов рабочая группа Международного общества по изучению гистиоцитозов разработала и предложила Протокол лечения HLH-94, предназначенный главным образом для лечения первичного ГЛГ. Протокол включает иммунотерапию циклоспорином-А и комбинацию этопозиды со стероидами, эффективность которых хорошо подтверждена результатами предыдущих многолетних исследований. У части больных по специальным показаниям применяется интратекальное введение метотрексата [14].

Химиотерапия позволила увеличить продолжительность жизни больных первичным ГЛГ в отдельных случаях до 5 лет, однако ни в одном случае не привела к излечению. Большой терапевтический прорыв достигнут в последние годы благодаря применению аллогенной трансплантации костного мозга [5]. По данным международного регистра (сентябрь 2000г.) трансплантация костного мозга произведена 65 больным с первичным ГЛГ. Из них 41 живы, в том числе 20 больных – свыше 12 месяцев, и сняты с лечения [J-I.Henter и соавт., неопубликованные данные]. В соответствии с этими оптимистическими результатами целью Протокола HLH-94 является достижение стабильного улучшения или ремис-

сии первичного ГЛГ с последующей трансплантацией костного мозга при наличии совместимого донора [14].

Назначение иммуносупрессивных/цитостатических агентов при ГЛГ имеет целью предотвратить повреждающие эффекты гиперцитопении и развитие полиорганной недостаточности [3, 14]. Следовательно, применение этого лечения должно ориентироваться на тяжесть клинических и лабораторных симптомов, независимо от варианта ГЛГ (первичный или вторичный). Исходя из механизмов патогенеза ГЛГ, можно предположить, что у некоторых больных с остро протекающими вторичными гемофагоцитарными синдромами применение этиотропной терапии, направленной на устранение причинного фактора, может оказаться недостаточным для разрыва порочного круга гиперактивации иммунокомпетентных клеток и предотвращения необратимого поражения жизненно важных органов. В таких случаях жизнь пациента может спасти лишь своевременное назначение иммунодепрессивной терапии, тогда как позднее применение иммуносупрессии положительных результатов не имеет. В октябре 2000 г. S.Imashuku и соавторы представили опыт применения Протокола HLH-94 у 47 детей-больных ГЛГ, ассоциированным с инфекцией вирусом Эпштейн-Барр [неопубликованные данные]. Результаты данного исследования свидетельствуют о достоверно более высокой выживаемости детей, которым было рано (< 4 недель от начала заболевания) начато лечение этопозидом, по сравнению с большими, получавшими только противовирусную и симптоматическую терапию. Подобный систематизированный опыт лечения взрослых больных со вторичными ГЛГ в литературе не представлен.

Список литературы

- Новичкова Г.А. Гемофагоцитарные лимфоцитозы у детей // Автореферат канд.дисс. - М. 1999. - 30 с.
- Akashi K., Hayashi S., Gondo H. Et al. Involvement of interferon-gamma and M-CSF in pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults // Br. J. Haematol. - 1994. - Vol.87 - P.243.
- Arico M., Janka G., Fischer A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, treatment and prognostic factors // Leukemia. - 1996. - Vol.10. - P.197.
- Arico M., Nespoli L., Maccario R. et al. Natural cytotoxicity impairment in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Arch. Dis. Child. - 1988. - Vol.63 - P.292.
- Baker K.S., De Laat C.A., Shapiro R.S. Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related and unrelated bone marrow transplantation // Blood. - 1995. - Vol.86 (suppl.1) - P.387.
- Chan E.Y.T., Pi D., Chan G.T.C. Peripheral T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndromes // Hematol.Oncol.- 1989. - Vol.7 - P.275.
- Egeler R.M., Shapiro R., Loechele B. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis // J.Pediatr.Hematol.Oncol.- 1996. - Vol.18 - P.304.
- Eife R., Janka G., Belohradsky B. et.al. Defective natural killer cell function and interferon production in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Med. Pediatr. Oncol. - 1986. - Vol.14 - P.111.
- Farquhar J.W., Claireaux A.E. Familial hemophagocytic reticulosis // Arch. Dis. Child. - 1952. - Vol.27 - P.519.
- Favara B.E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome //Semin. Diagn. Pathol. - 1992.- Vol.9 - P.63.
- Fujiwara F., Hibi S., Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome // Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol. - 1993 - Vol.15 - P.92.
- Goldberg J., Nezelof C. Lymphohistiocytosis: a multi-factorial syndrome of macrophagic activation. / Haematol. Oncol. -1986. - Vol.4 - P.275-289.
- Henter J-I., Nennesmo I. Neuropathological findings and neurological symptoms in 23 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis // J.Pediatr. - 1997. - Vol.130 - P.358.
- Henter J-I., Arico M., Egeler R.M. HLH-94. A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis // Med.Pediatr. - 1997. - Vol.28 - P.342.
- Henter J-I., Elinder G., Soder O. et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Blood. - 1991.- Vol.78 - P.2918.
- Henter J-I., Elinder G., Ost A. and the FHL Study Group of the Histiocyte Society // Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // Semin.Oncol. - 1991. - Vol.18 - P.29.
- Hirst W.J.R., Layton D.M., Singh S. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: experience at two U.K. centres // Br. J. Haematol. -1994. - Vol.88 - P.731-739.
- Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // Eur.J.Pediatr. - 1983/- Vol.140 - P.221.
- Imashuku S., Hibi S. Cytokines in hemophagocytic syndrome // Br.J.Haematol. - 1991. - Vol.77 - P.438.
- Imashuku S., Hibi S., Morinaga S. Granular lymphocyte proliferative disorders associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis // Med.Pediatr.Oncol. - 1997. - Vol.28 - P.159.
- Kaneko Y., Maseki N., Sakurai M. Clonal and non-clonal karyotypically abnormal cells in hemophagocytic lymphohistiocytosis // Br.J.Haematol. - 1995.- Vol.90 - P.48.
- Kataoka Y., Todo S., Morioka Y. et al. Impaired natural killer activity and expression of IL-2 receptor antigen in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis // Cancer - 1990 - v.65 - p.1937.
- Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E. et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis // Cancer - 1979 - v.44 - p.993.

поступила в редакцию 30.05.2001
принята к печати 18.10.2001