

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106>

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.А. Манаенков¹, А.Б. Галицына^{1, 2}, Н.А. Фалалеева^{1, 2}, В.А. Шуваев^{1, 2}, А.А. Вовченко¹, С.А. Иванов^{1, 2}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1

Контакты: Даниил Артурович Манаенков manaenkov.00@inbox.ru

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз представляет собой тяжелый гипервоспалительный синдром, индуцируемый aberrantly активированными макрофагами и цитотоксическими Т-клетками, причиной которого наиболее часто является инфекция.

В статье представлен клинический случай развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у пациента 34 лет с фолликулярной лимфомой в анамнезе, проходившего лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. По поводу фолликулярной лимфомы проведены 6 курсов по схеме R-CHOP с достижением полного ответа и дальнейшая поддерживающая терапия ритуксимабом. Через месяц после окончания терапии пациент предъявил жалобы на боли в правом боку. По результатам морфоиммуногистохимического исследования установлен диагноз В-лимфобластной лимфомы. Лечение по протоколу ОЛЛ-2016 на этапе консолидации III осложнилось длительным периодом трехкостовой цитопении с присоединением сепсиса. По результатам дополнительного обследования и оценки по шкалам риска был подтвержден диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Через несколько дней терапии руксолитинибом произошли улучшение общесоматического статуса пациента, восстановление показателей крови и нормализация гемопоэза по данным миелограммы.

В качестве причины развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у данного пациента можно предположить генерализованный инфекционный процесс.

Ключевые слова: онкология, онкогематология, лимфома, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Для цитирования: Манаенков Д.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А. и др. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: обзор литературы и клинический случай. MD-Onco 2024;4(4):100–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106>

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

D.A. Manaenkov¹, A.B. Galitsyna^{1, 2}, N.A. Falaleeva^{1, 2}, V.A. Shuvaev^{1, 2}, A.A. Vovchenko¹, S.A. Ivanov^{1, 2}

¹A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²Obninsk Institute of Atomic Energy — branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”; 1 Studgorodok Territory, Obninsk 249039, Russia

Contacts: Daniil Arturovich Manaenkov manaenkov.00@inbox.ru

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a severe hyperinflammatory syndrome induced by aberrantly activated macrophages and cytotoxic T cells, the cause of which is most often infection.

The article presents a clinical case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a 34-year-old patient with a history of follicular lymphoma, who was treated at the A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center. Six courses of R-CHOP were performed for follicular lymphoma with a complete response and further supportive therapy with rituximab. A month after the end of therapy, the patient complained of pain in his right side. According to morpho-immunohistochemical examination, the diagnosis of B-lymphoblastic lymphoma was established. Treatment according to the ALL-2016 protocol at the stage of consolidation III was complicated by a long period of three-stage cytopenia with the addition of sepsis. According to the results of an additional examination and assessment according to risk scales, the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis was confirmed. After a few days of therapy with ruxolitinib, the general somatic status of the patient improved, blood parameters were restored and hematopoiesis was normalized according to myelogram data.

A generalized infectious process can be assumed as the cause of the development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in this patient.

Keywords: oncology, hematology, lymphoma, hemophagocytic lymphohistiocytosis

For citation: Manaenkov D.A., Galitsyna A.B., Falaleeva N.A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: literature review and clinical case. MD-Onco 2024;4(4):100–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106>

ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — редкий опасный для жизни иммунологический синдром, характеризующийся неконтролируемой активацией цитотоксических лимфоцитов и макрофагов, приводящий к опосредованному цитокинами повреждению тканей и полиорганной дисфункции. Интерферон γ (IFN- γ), интерлейкин (IL) 1 β и IL-18 являются ключевыми медиаторами иммунопатологии ГЛГ [1–3].

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз традиционно подразделяли на первичный (наследственный) и вторичные/спорадические/реактивные формы. Однако эта система классификации не дает информации о прогнозе и лечении вторичного ГЛГ, который имеет множество различных причин. Североамериканским консорциумом по гистиоцитозу (North American Consortium for Histiocytosis, NACHO) рекомендована новая система классификации, которая включает все синдромы, соответствующие общепринятым диагностическим критериям, но выделяет те, которые, вероятно, выиграют от иммуносупрессивной терапии, направленной на ГЛГ как «болезнь ГЛГ», и те, которые вряд ли выиграют от этой терапии (или требуют совершенно иных терапевтических стратегий) как «имитаторы ГЛГ» [4]. В этой конструкции «болезнь ГЛГ» далее подразделяется на клинически распознаваемые категории, которые могут частично совпадать между заболеванием ГЛГ и его имитацией:

- ГЛГ, ассоциированный со злокачественными новообразованиями;
- ГЛГ, ассоциированный с ревматическими состояниями;
- ГЛГ, возникающий после определенной иммуноактивирующей терапии или при гиперчувствительности к лекарственным средствам;
- ГЛГ, возникающий при нарушении иммунитета (первичном или приобретенном);
- ГЛГ, не связанный с другими специфическими состояниями.

Кроме того, NACHO выделяет синдромы, которые напоминают ГЛГ, но не соответствуют критериям классификации, например легкую степень ГЛГ.

Патогенез. Основная причина первичного ГЛГ — нарушение функции цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК-клеток). Генетические мутации влияют на цитотоксический путь и приводят к неспособности нейтрализовать антигенный стимул. Это вызывает длительную воспалительную реакцию, которая становится причиной неконтролируемой гиперцитокинемии с устойчивой активацией макрофагов

и инфильтрацией тканей. У здорового человека цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки высвобождают гранулы, содержащие гранзимы и перфорины, в иммунологический синапс между цитотоксическими клетками и клетками-мишенями в ответ на вирусную инфекцию или опухолевые клетки. Перфорины создают поры на инфицированных клетках, которые вызывают осмотический лизис клетки-мишени. Перфорины также необходимы для поглощения гранзимов, которые опосредуют деградацию белков клеток-мишеней, что в конечном итоге приводит к апоптозу. Апоптоз клеток-мишеней с устранением антигенного стимула обуславливает прекращение иммунного ответа. Это известно как индуцированная активацией гибель клеток [5]. Все генетические мутации, ассоциированные с первичным ГЛГ, либо связаны с самим перфорином, либо обусловлены нарушением экзоцитоза гранул. Эти этапы зависят от сохранности цитоскелета и микротрубочек, которые участвуют в стыковке и слиянии гранул с клеточной мембраной [6].

При ГЛГ обнаруживают многочисленные провоспалительные цитокины, которые включают IFN- γ , фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-1 β , -2, -6, -12, -16, -18 [7–8]. Хроническая стимуляция макрофагов этими цитокинами, особенно IFN- γ и TNF- α , обуславливает хроническую активацию и «неадекватное» поведение макрофагов [9]. Основными механизмами, с помощью которых эти цитокины вызывают гемофагоцитоз, являются повышение активности профагоцитарных молекул, таких как кальретикулин, в зрелых клетках крови и снижение активности CD47 в гемопоэтических стволовых клетках. Снижение уровня CD47 способствует ингибированию взаимодействия с сигнальным белком α , регулирующим CD47, что приводит к фагоцитозу гемопоэтических стволовых клеток. Повышение уровня кальретикулина приводит к поглощению зрелых клеток крови [5].

Патофизиология приобретенного ГЛГ полностью не изучена и, вероятно, является многофакторной. Исследования, проведенные K. Zhang и соавт., X. Chen и соавт., а также Y. Miao и соавт. с участием взрослых пациентов с ГЛГ, показали наличие единственного мутантного аллеля некоторых генов, пораженных при первичном ГЛГ, которые не полностью нарушают функцию пораженных белков [10–12]. Высказано предположение, что приобретенный ГЛГ может быть результатом сочетания унаследованных генетических мутаций и внешних факторов, таких как инфекция, злокачественное новообразование или аутоиммунные заболевания [13]. С другой стороны, J. Carvelli и соавт.

не смогли обнаружить какой-либо цитотоксической дисфункции у пациентов с приобретенным ГЛГ, у которых были выявлены моноаллельные мутации, влияющие на LYST, UNC13D, PRF1 и STX11, что создает неопределенность в отношении того, играют ли эти моноаллельные мутации какую-либо роль в патогенезе приобретенного ГЛГ или нет [14]. В некоторых из этих исследований отмечено такое ограничение, как малый размер выборки из-за редкости ГЛГ, и в большинстве из них использовалось целенаправленное геномное секвенирование. Анализ генов с помощью полногеномного секвенирования поможет лучше понять генетику приобретенного ГЛГ.

При приобретенном ГЛГ наблюдается перепроизводство провоспалительных цитокинов [15]. Механизмы, лежащие в основе этой гиперцитокинемии, неясны. Высказано предположение, что перепроизводство провоспалительных медиаторов может быть вызвано устойчивой активацией toll-подобных рецепторов инфекционными или аутоиммунными триггерами. Исследования на животных продемонстрировали развитие ГЛГ-подобного синдрома при длительной стимуляции toll-подобных рецепторов с помощью лигандов, таких как цитозингуанин-нуклеотиды и липополисахариды [16–17].

Клиническая картина. Клинические проявления ГЛГ серьезны и часто приводят к таким осложнениям, как сепсис, кровотечение и полиорганная недостаточность. Общие признаки и симптомы ГЛГ включают лихорадку, органомегалию (спленомегалию, гепатомегалию или лимфаденопатию), неврологические нарушения, признаки дисфункции печени, анемию и коагулопатию (кровотечения, петехии, экхимозы, пурпуру и диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Также могут наблюдаться другие неспецифические клинические проявления, такие как отек, сыпь и желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, боль в животе). Высокая стойкая лихорадка наблюдается постоянно и часто присутствует в начале заболевания [18]. У пациентов с тяжелым течением заболевания может иметь место поражение легких, почек или сердца [19–20]. Неврологические проявления чаще отмечаются у детей с ГЛГ и включают судороги, менингизм, периферическую невропатию, поражение черепно-мозговых нервов, атаксию, дизартрию, летаргию, энцефалопатию и кому [2, 21].

Диагностика. В соответствии с диагностическими критериями HLH-2004 диагноз ГЛГ устанавливают на основании результатов молекулярной диагностики или при наличии 5 из 8 критериев, перечисленных ниже:

- 1) температура тела $>38,3^{\circ}\text{C}$;
- 2) спленомегалия;
- 3) цитопении (поражающие по крайней мере 2 из 3 линий в периферической крови):
 - уровень гемоглобина <9 г/дл (у младенцев в возрасте до 4 нед — <10 г/дл);
 - количество тромбоцитов $<100 \times 10^3/\text{мкл}$;
 - количество нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$;

- 4) гипертриглицеридемия (>265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия ($<1,5$ г/л);
- 5) гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах или печени;
- 6) низкая активность NK-клеток или ее отсутствие;
- 7) уровень ферритина >500 нг/мл;
- 8) sCD25 (sIL2R α) >2400 ед/мл.

Морфологически характерный микроскопический признак ГЛГ — выраженное и диффузное скопление лимфоцитов и макрофагов, которые иногда проявляют гемофагоцитоз. Эти инфильтраты обычно наблюдаются в костном мозге. Однако они также были описаны в селезенке, лимфатических узлах, печени, коже, легких, мозговых оболочках, спинномозговой жидкости (ликворе) и редко в подкожной клетчатке [22–24].

На данный момент наиболее удобным и воспроизводимым является сервис HScore — веб-калькулятор, который учитывает следующие 9 критериев: наличие иммуносупрессии, лихорадка, органомегалия, повышение уровня триглицеридов, ферритина, аспарат-аминотрансферазы/сывороточной глутаминотрансферазы, уровень фибриногена, наличие цитопении и гемофагоцитоза в образцах костного мозга. Каждому критерию присваивается значение, основанное на логистической регрессии, и на его основе вычисляется общий балл в диапазоне от 0 до 337. Более высокий балл соответствует более высокой вероятности ГЛГ. Создатели шкалы нашли оптимальное значение — 169, что соответствовало чувствительности 93 % и специфичности 86 % в их исследовании [25].

Лечение. На данный момент основными компонентами в лечении ГЛГ, по данным литературы, принято считать схемы с включением этопозида, циклоспорина, дексаметазона [26]. Протокол HLH-94 в настоящее время является «золотым стандартом», однако гетерогенность ГЛГ у взрослых приводит к определенным ограничениям в его применении. Это обусловлено тем, что у взрослых и особенно пожилых пациентов могут иметь место хронические сопутствующие заболевания, что делает их более уязвимыми к необратимому поражению органов, вызванному синдромом выброса цитокинов.

В случае прогрессирования неврологической симптоматики после 2 нед терапии или при обнаружении цитоза в спинномозговой жидкости согласно протоколу HLH-94 можно рассмотреть интратекальное введение дополнительного компонента — метотрексата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 34 лет, в сентябре 2021 г. отметил увеличение подчелюстных лимфатических узлов. При биопсии обнаружена фолликулярная лимфома (Grade II), по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), установлена лимфаденопатия всех лимфатических узлов периферических и висцеральных групп, спленомегалия, поражение

тела левой подвздошной кости, подчелюстных слюнных желез. В ноябре 2021 г. пациент поступил в отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба для проведения химиотерапии по схеме R-CHOP. По данным ПЭТ-КТ после 6-го курса констатирован полный ответ по шкале Deauville. В течение следующих 3 мес пациент получал поддерживающую терапию ритуксимабом.

Через месяц после окончания терапии, в октябре 2023 г., пациент начал отмечать болезненные ощущения в правом боку. При проведении спиральной компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены признаки вторичного поражения правой почки лимфомой с инвазией почечного синуса, лоханки, с наличием обширного забрюшинного инфильтративного образования справа, гидронефроз справа, признаки тромбоза правой почечной вены, забрюшинная, тазовая лимфаденопатия, асцит. Проведена трепанобиопсия забрюшинных лимфатических узлов под ультразвуковым контролем: морфоиммуногистохимическая картина соответствовала В-лимфобластной лимфоме.

С конца октября 2023 г. пациент получал терапию по протоколу ОЛЛ-2016, на момент проведения курса консолидации I в январе 2024 г. у пациента была обнаружена коронавирусная инфекция с субтотальным двусторонним поражением легких, по поводу чего он получал специфическое лечение по месту жительства. В марте 2024 г. возобновлена противоопухолевая терапия, однако этап консолидации III осложнился длительным периодом панцитопении с присоединением вторичной инфекции в виде сепсиса (полиорганная дисфункция, элевация уровня острофазовых белков, бактериемия полирезистентной *Escherichia coli* (*E. coli*)), протекающего с нормотермией. В связи с этим принято решение о применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Несмотря на проведение стимуляции, в гемограмме наблюдалась дальнейшая отрицательная динамика в виде снижения показателей «белой» крови. Принято решение о проведении

аспирационной биопсии костного мозга с целью исключения прогрессирования основного заболевания. По данным миелограммы установлено избыточное количество макрофагов, фагоцитированных эритроцитов (рис. 1).

В связи с подозрением на ГЛГ выполнено исследование концентрации ферритина и триглицеридов в сыворотке крови: показатели составили 2957 нг/мл и 8,99 ммоль/л соответственно. Проведена оценка по шкалам вероятности ГЛГ: 5 баллов по шкале HLH-2004 (при этом 2 из 8 критериев не оценивались ввиду отсутствия реактивов (активность NK-клеток и концентрация растворимого рецептора IL-2 (sCD25)) и 187 баллов по шкале HScore, что соответствовало 70–80 % вероятности развития ГЛГ и было сопряжено с высоким риском летального исхода.

Проведен онкологический консилиум, по решению которого начата терапия ГЛГ дексаметазоном и этопозидом. Клинически у пациента нарастали явления полиорганной недостаточности (олигоанурия, рост концентрации креатинина, трансаминаз, элевация уровня острофазовых белков, гиперцитокинемия, явления дыхательной недостаточности), что потребовало перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии. В целях проведения заместительной почечной терапии была начата процедура продленной гемодиализации, на фоне которой лечение ГЛГ было без значимого эффекта.

После восстановления темпа диуреза пациент был переведен в профильное отделение, где была инициирована терапия селективным ингибитором янус-киназ (JAK) руксолитинибом в пониженной дозировке (по 7,5 мг 2 раза в сутки) в связи с тромбоцитопенией IV степени. На 4-й день терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде восстановления показателей крови по всем росткам, и дозировка руксолитиниба была увеличена до 15 мг 2 раза в сутки. В контрольном клиническом анализе крови наблюдалось полное восстановление показателей крови, в контрольной миелограмме макрофагов не обнаружено. По результатам контрольного ПЭТ-КТ-исследования уста-

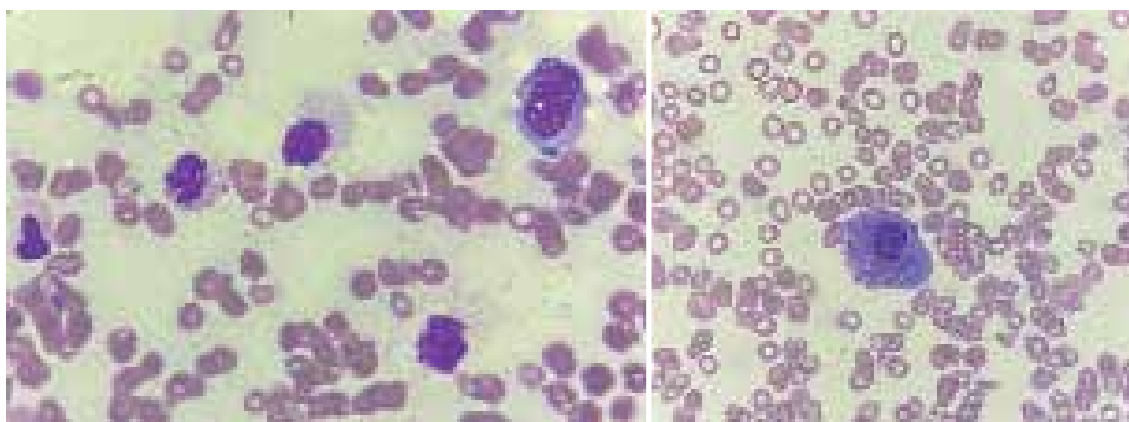


Рис. 1. Пунктат костного мозга с избыточным количеством макрофагов

Fig. 1. Bone marrow punctate with an excessive number of macrophages

новлен полный ответ по шкале Deauville. Пациент был выписан под наблюдение по месту жительства с продолжением терапии дексаметазоном.

При отмене гормональной терапии пациент отметил появление лихорадки, миалгию, возникновение инфильтрата в правой подколенной области, в связи с чем в срочном порядке был госпитализирован в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. При проведении ультразвукового исследования нижних конечностей обнаружены множественные абсцессы обеих голеней. Выполнено оперативное вмешательство в объеме дренирования абсцессов. С учетом предшествующих данных о колонизации полирезистентной *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* превентивно назначена антибактериальная терапия цефтазидим/авибактамом и азтреонамом, при получении результатов микробиологического исследования она была продолжена в прежнем объеме. Выполнена мультифокусная компьютерная томография, по данным которой установлено появление жидкостного инкапсулированного образования по задней поверхности правой почки, что было расценено как инфекционный процесс.

Спустя 21 день антибактериальной терапии по результатам контрольной компьютерной томографии обнаружено увеличение размеров жидкостного образования в правой почке. В целях дифференциальной диагностики между абсцессом и прогрессированием основного заболевания выполнена пункция образования. Морфоиммуногистохимическая и иммунофенотипическая картины соответствовали В-лимфобластной лимфоме.

С учетом возврата заболевания на фоне сохраняющихся инфильтративно-воспалительных изменений в нижних конечностях принято решение о проведении низкоинтенсивной программы цитостатической терапии с последующим рассмотрением вопроса о проведении иммунотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пусковым механизмом развития ГЛГ у нашего пациента, вероятнее всего, явился генерализованный инфекционный процесс в виде сепсиса с установленным источником в крови полирезистентной *E. coli*, транслоцированной из кишечника. Первопричиной послужил миелотоксический агранулоцитоз, обусловленный ранее проведенной цитостатической терапией.

Длительность агранулоцитоза в сочетании с неэффективностью применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора привела к необходимости исключения диагноза ГЛГ. С этой целью был выполнен биохимический анализ крови с оценкой концентрации ферритина и триглицеридов, а также подсчитана развернутая миелограмма, показавшая наличие макрофагов и фагоцитированных эритроцитов, что подтвердило выдвинутую гипотезу.

В качестве лечения ГЛГ пациенту была назначена стандартная терапия по протоколу HLH-94. Важным моментом в данной ситуации оказалась необходимость

проведения гемодиализа по причине острого почечного повреждения на фоне сепсиса, что повлекло за собой неэффективность проводимой терапии ГЛГ. Поскольку гемодиализ — один из методов экстракорпорального очищения крови, основанный на принципе переноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления и градиента концентрации, в процессе его применения происходила элиминация также и применяемых медикаментов [26]. Это привело к неэффективности терапии ГЛГ и, как следствие, к тяжелой нейтропении.

После восстановления почечной функции с учетом сохранявшейся трехростковой цитопении дальнейшая терапия этопозидом была невозможна в связи с его миелотоксичностью, что потребовало поиска новых терапевтических методик. В литературе описано не так много вариантов терапии ГЛГ помимо протокола HLH-94. Одним из основных вариантов лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [27, 28]. Однако у данного метода есть свои ограничения. Так, в одном из исследований, включавшем 249 пациентов с ГЛГ, около трети пациентов умерли до алло-ТГСК по разным причинам: отсутствие HLA-совместимого донора, необратимые неврологические нарушения после терапии ГЛГ, инфекционные осложнения и т. д. Еще треть пациентов умерли после проведения алло-ТГСК по тем же причинам. В случае нашего пациента проведение трансплантации было невозможно в связи с высоким риском фатальных осложнений. Данные обстоятельства делают необходимым поиск более воспроизводимых, доступных и щадящих методик терапии.

В настоящее время изучается возможность использования моноклональных антител (алемтузумаб, эмалумаб, тоцилизумаб), ингибиторов контрольных точек и сигнальных путей [29]. Применение моноклональных антител на данный момент недостаточно изучено — нет опубликованных проспективных исследований с использованием этих агентов при ГЛГ. Относительно эффективной патогенетической терапией могут стать ингибиторы JAK, поскольку многие из цитокинов, уровень которых повышен при ГЛГ, таких как IFN- γ , IL-2, -6, -10, -12, передают сигнал через путь JAK-STAT [30]. Ингибируя данный сигнальный путь, можно более эффективно снизить выброс цитокинов. Многочисленные ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб и олацитиниб, использовались для лечения воспалительных заболеваний [31]. В литературе описано достаточное количество случаев успешного применения руксолитиниба в качестве терапии ГЛГ при его рефрактерных формах [32–35]. В последнее время особый интерес представляют исследования, в которых руксолитиниб применяли как препарат 1-й линии, особенно у пациентов

в тяжелом состоянии с сопутствующей патологией, включая ухудшение цитопении, септический шок, почечную, печеночную и дыхательную недостаточность [36, 37]. С учетом тяжести состояния и гиперцитокинемии у нашего пациента было принято решение о применении руксолитиниба. В 1-е сутки лечения отмечалась явная положительная динамика с полным восстановлением показателей крови, биохимических параметров и отсутствием признаков гемофагоцитоза в костном мозге.

Таким образом, при невозможности проведения «классической» терапии ГЛГ целесообразно рассмотреть применение ингибиторов сигнального пути JAK-STAT с учетом их высокой эффективности и хорошей переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз у онкологических больных — редкий и серьезный синдром, развивающийся ввиду осложнений лечения или на фоне основного заболевания и вынуждающий вносить существенные коррективы в тактику ведения таких пациентов.

В представленном нами клиническом наблюдении продемонстрирован уникальный опыт лечения пациента с онкологическим заболеванием, протекающим с выраженными осложнениями противоопухолевой терапии в сочетании с ГЛГ. Описанные нами терапевтические подходы могут оказаться полезными для практикующих врачей — онкологов и гематологов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Grom A.A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(5):259–68. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.179
- Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2018;13:27–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625
- Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol* 2019;10:119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119
- Jordan M.B., Allen C.E., Greenberg J. et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Canc* 2019;66(11):e27929. DOI: 10.1002/pbc.27929
- Kuriyama T., Takenaka K., Kohno K. et al. Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2012;120 (19):4058–67. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408864
- Rosado F.G.N., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013;139(6):713–27. DOI: 10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT
- Henter J.I., Elinder G., Söder O. et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78(11):2918–22. DOI: 10.1182/blood.v78.11.2918.2918
- Fujiwara F., Hibi S., Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(1):92–8. DOI: 10.1097/00043426-199302000-00012
- Selleri C., Sato T., Anderson S. et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α suppress both early and late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death. *J Cell Physiol* 1995;165(3):538–46. DOI: 10.1002/jcp.1041650312
- Zhang K., Jordan M.B., Marsh R.A. et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13–4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118(22):5794–8. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370148
- Chen X., Wang F., Zhang Y. et al. Genetic variant spectrum in 265 Chinese patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular analyses of PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, and XIAP. *Clin Genet* 2018;94(2):200–12. DOI: 10.1111/cge.13363
- Miao Y., Zhu H.Y., Qiao C. et al. Pathogenic gene mutations or variants identified by targeted gene sequencing in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2019;10:395. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00395
- Yildiz H., Van Den Neste E., Defour P.J. et al. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM* 2020:hcaa011. Online ahead of print. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa011
- Carvelli J., Piperoglou C., Farnier C. et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood* 2020;136(5):542–52. DOI: 10.1182/blood.2019003664
- Weaver L.K., Behrens E.M. Hyperinflammation, rather than hemophagocytosis, is the common link between macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(5):562–9. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000093
- Behrens E.M., Canna S.W., Slade K. et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome: like disease in mice. *J Clin Invest* 2011;121 (6):2264–77. DOI: 10.1172/JCI43157
- Strippoli R., Carvello F., Scianaro R. et al. Amplification of the response to toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1680–8. DOI: 10.1002/art.33496
- Griffin G., Sheno S., Hughes G.C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34(4):101515. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101515
- Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383(9927):1503–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
- Minoia F., Davi S., Horne A. et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):3160–9. DOI: 10.1002/art.38802
- Skinner J., Yankey B., Shelton B.K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care* 2019;30(2):151–64. DOI: 10.4037/aacnacc2019463
- Lai S., Merritt B.Y., Chen L. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with influenza A (H1N1) infection in a patient with chronic lymphocytic leukemia: an autopsy case report and review of the literature. *Ann Diag Pathol* 2012;16(6):477–84. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2011.03.009
- Foucar K., Reichard K., Czuchlewski D. Bone marrow pathology. 3rd edn. Chicago, IL: American Society for Clinical Pathology, 2010.
- Aronson I.K., Wöröbec S.M. Cytophagic histiocytic panniculitis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: an overview. *Dermatol Ther* 2010;23(4):389–402. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01339.x
- Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2613–20. DOI: 10.1002/art.38690

26. Lang T., Zawada A.M., Theis L. et al. Hemodiafiltration: technical and medical insights. *Bioengineering (Basel)* 2023;10(2):145. DOI: 10.3390/bioengineering10020145
27. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Aricò M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100(7):2367–73. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0172
28. Trottestam H., Horne A., Aricò M. et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118(17):4577–84. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261
29. Marsh R.A., Allen C.E., McClain K.L. et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):101–9. DOI: 10.1002/pbc.24188
30. O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V. et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311–28. DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537
31. Gadina M., Le M.T., Schwartz D.M. et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i4–i16. DOI: 10.1093/rheumatology/key432
32. Broglie L., Pommert L., Rao S. et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv* 2017;1(19):1533–6. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007526
33. Goldsmith S.R., Saif Ur Rehman S., Shirai C.L. et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv* 2019;3(23):4131–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000898
34. Wang J., Wang Y., Wu L. et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2020;105:e210–e2. DOI: 10.3324/haematol.2019.222471
35. Ramanan K.M., Uppuluri R., Ravichandran N. et al. Successful remission induction in refractory familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with ruxolitinib as a bridge to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(3):e28071. DOI: 10.1002/pbc.28071
36. Slostad J., Hoversten P., Haddox C.L. et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single patient experience. *Am J Hematol* 2018;93(2):E47–9. DOI: 10.1002/ajh.24971
37. Zandvakili I., Conboy C.B., Ayed A.O. et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a second experience. *Am J Hematol* 2018;93(5):E123–5. DOI: 10.1002/ajh.25063

Вклад авторов

Д.А. Манаенков: разработка концепции работы и анализ научного направления, написание текста статьи;
А.Б. Галицына: подбор литературы, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.А. Фалалеева, В.А. Шуваев: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
А.А. Вовченко: подбор литературы, обзор публикаций по теме статьи;
С.А. Иванов: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

D.A. Manaenkov: development of the concept and analysis of scientific direction, article writing;
A.B. Golitsyna: review of publications on the topic of the article, selection of literature, article writing;
N.A. Falaleeva, V.A. Shuvaev: critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;
A.A. Vovchenko: review of publications on the topic of the article, selection of literature;
S.A. Ivanov: development of the concept and analysis of the scientific direction, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID authors

Д.А. Манаенков / D.A. Manaenkov: <https://orcid.org/0009-0007-9269-7405>
А.Б. Галицына / A.B. Galitsyna: <https://orcid.org/0009-0009-0188-8420>
Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>
В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
А.А. Вовченко / A.A. Vovchenko: <https://orcid.org/0009-0009-6911-3322>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 28.08.2024. Принята к публикации: 10.10.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 28.08.2024. Accepted for publication: 10.10.2024. Published online: 00.00.0000.