



Канд. мед. наук, доцент
О.В. Поночевна



Д-р мед. наук, професор
О.М. Охотнікова

О.В. Поночевна, канд. мед. наук, доцент,
О.М. Охотнікова, д-р мед. наук, професор,
зав. кафедри
кафедра педіатрії № 1
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Синдром активації макрофагів у дітей

Гемофагоцитарний синдром (ГФС), або гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) – тяжке захворювання, в основі якого лежить неконтрольована активація ефektorів клітинного імунітету. Активация цитотоксичних Т-лімфоцитів і тканинних макрофагів (гістіоцитів) супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів і призводить прямо або опосередковано до тяжкої органної дисфункції. Причиною хвороби може бути генетичний дефект (зокрема при первинному ГЛГ) або набутий розлад механізмів регуляції імунітету (у разі вторинного ГФС).

На даний час поступово формується погляд на ГФС як на універсальний клініко-патологічний феномен, розвиток якого може відбуватися в контексті широкого кола хвороб різної етіології [1]. Це пов'язане з тим, що його розвиток призводить до тяжких метаболічних, гематологічних і неврологічних порушень, які безпосередньо загрожують життю пацієнта. Рання діагностика ГФС дає підстави для ефективної терапії.

Епідеміологія

Захворюваність на сімейний ГЛГ щорічно становить 1 на 1млн дітей віком до 15 років. До вторинних форм ГФС відносять такі його варіанти, які розвиваються у хворих на інфекційні, онкологічні, аутоімунні та спадкові хвороби. Епідеміологічна характеристика вторинних ГФС й досі невідома, зважаючи на гетерогенність популяції, відсутність універсальних діагностичних критеріїв і якісних популяційних досліджень [10, 11].

Особливу увагу слід звернути на можливість розвитку ГФС на тлі різних вірусних інфекцій, зокрема за рахунок таких патогенів, як грип А (H1N1, H1N5), аденовіруси, віруси герпесу усіх типів, вірус імунodefіциту людини (ВІЛ), парвовірус В19.

Класифікація

Згідно з класифікацією, яку було прийнято Товариством з вивчення гістіоцитозу в 1997 р., ГЛГ належить до групи

гістіоцитозів з варіабельним клінічним перебігом [8]. До первинних, тобто генетично детермінованих, його форм відносять власне сімейний ГЛГ (СГЛГ) і низку рідкісних первинних імунodefіцитів (табл. 1).

Патогенез

Клінічні ознаки ГФС характерні для гіперзапальних синдромів, або «синдромів цитокінового шторму». Гіперзапальні синдроми є тим самим патофізіологічним станом на кінцевому етапі, який є результатом розрізненого ініціювання тригерів неконтрольованого запалення. Гіперзапальні синдроми класифікують на підставі відомих основних тригерів або дефектів. До них належать:

- 1) генетичні дефекти клітинної цитотоксичності, що призводять до СГЛГ;
- 2) дефекти імунної відповіді, імунodefіцити, що призводять до гіперзапального синдрому (ІДАНС);
- 3) патологічні стани, які призводять до розвитку асоційованого з інфекцією гіперзапального синдрому (ІАНС), у тому числі тяжкого сепсису;
- 4) власне синдром активації макрофагів (САМ, Macrophage activation syndrome – MAS);
- 5) злоякісні новоутворення, що спричинюють виникнення гіперзапального синдрому (МАНС; табл. 2) [13].

Таблиця 1. Класифікація ГФС [1]

ГФС		
Первинні		Вторинні
СГЛГ:	Інші первинні імунodefіцити:	Вторинні, асоційовані з:
FHL1 FHL2 FHL3 FHL4 FHL5 FHLX	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Чеджака–Хігаші • синдром Грісцелі • Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • пухлинами • інфекціями • аутоімунними хворобами • спадковими хворобами обміну

Примітка: ІТК – інтерлейкін-2-індукована Т-клітинна кіназа.

Таблиця 2. Класифікація гіперзапальних синдромів [13]

Захворювання	Ген	Дефект	Тригер
СГЛ: FHL1 FHL2			Інфекція
FHL3	9q21–3–22 PRF1	Невідомо Дефіцит цитотоксичного ефектора	
FHL4	UNC13D	Зменшення дозрівання і вивільнення цитолітичних гранул	
FHL5	STX11	Аномальні праймінг і вивільнення цитолітичних гранул	
	STXBP2	Аномальні праймінг і вивільнення цитолітичних гранул	
Імунодефіцит-асоційоване гіперзапалення Синдром Чедіака–Хігаші Синдром Грісцелі Синдром Херманскі–Пудлак, тип 2 XLP1 XLP2 ІТК-дефіцит (дефіцит інтерлейкіну-2-індукованої Т-клітинної кінази)	LYST RAB27A AP3B1 SH2D1A XIAP ITK	Аномальний розвиток цитолітичних гранул Аномальне накопичення цитолітичних гранул у клітинній мембрані Порушення дозрівання і транспорту цитотоксичних гранул Дефект у сигнальному шляху цитотоксичності Т- і NK-клітин Дефект апоптозу та імунного ефекторного сигнального шляху Аномальний розвиток, функція та/або виживання цитотоксичних Т-лімфоцитів	Інфекція
САМ	Невідомо	Невідомо	ДЗСТ або інфекція
Гіперзапальний синдром, асоційований з інфекцією (синдром системної запальної відповіді)	Невідомо	Невідомо	Інфекція
Гіперзапальний синдром, асоційований зі злоякісним процесом (паранеопластичний синдром)	Недостатньо даних	Недостатньо даних	Злоякісний процес

Гіперзапальні захворювання виникають внаслідок посилення і прогресії запального циклу, що призводить до наступного поглиблення імунопатологічних реакцій. При ГФС автозапальний тригер, який, ймовірно, опосередковується шляхом активації вродженого імунітету через рецептори розпізнавання антигенів (RRP), стимулює вивільнення прозапальних медіаторів. Ефекторні клітини посилюють цей прозапальний цитокіновий каскад, результатом чого є *гіперцитокінемія*. Комбінація прозапальних цитокінів і триваюча активація рецепторів розпізнавання антигенів призводять до синергічної активації клітин вродженого імунітету, що підтримує посилений імунопатологічний цикл [13]. Посилення системного запалення при гіперзапальних синдромах зумовлює самопідтримуючі запальні цикли (рис. 1).

Набута форма ГЛГ, що виникає при автоімунній патології, має назву «синдром активації макрофагів» (САМ, або MAS – Macrophage Activation Syndrome). Саме цей синдром найчастіше ускладнює системний варіант ювенільного ідіопатичного артриту. Разом з тим САМ все частіше відзначається у хворих на системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит і рідше – у пацієнтів із системними васкулітами і спондилоартрозом [12]. САМ, як і інші форми ГЛГ, характеризується тривалою лихоманкою, гепатоспленомегалією, цитопеніями, високим рівнем феритину, тригліцеридів, трансаміназ і білірубину, а також низьким вмістом фібриногену [17].

При САМ спостерігається вражаюче високий рівень циркулюючих цитокінів і природних інгібіторів цитокінів, таких як розчинні (фактор некрозу пухлин- α -(TNF- α)-рецептори та антагоністи інтерлейкіну-1R (IL-1R) (RL2) [9]. До них відносять прозапальні цитокіни, що синтезують лімфоцити, такі як інтерферон- γ (INF- γ) та IL-2, а також цитокіни, які є продуктами моноцитів і макрофагів, у тому числі IL-1 β , TNF- α , IL-6 і IL-18.

З урахуванням цих фактів термін «цитокіновий шторм» запропонований багатьма авторами для характеристики

імунної відповіді при САМ. Слід відзначити, що пацієнти із САМ також демонструють підвищений рівень регуляторних цитокінів, зокрема IL-10, який має декілька протизапальних властивостей, зокрема інгібіцію синтезу цитокінів макрофагами, а тому може сприяти гемофагоцитозу [12]. Пацієнти з розвитком фульмінантної форми САМ,



Рис. 1. Патогенез системного запалення при гіперзапальних синдромах [13]

вочевидь, мають регулюючі шляхи з участю IL-10, що призводить до неконтрольованого запалення.

Проте, незважаючи на збільшення кількості доказів на користь «цитокінового шторму» при САМ, ці дані повинні тлумачитися з обережністю. Хоча загалом циркулюючі цитокіни є сприятливими для хвороби, підвищений їх рівень при конкретному патологічному стані не є обов'язковою причиною розвитку САМ. Це вірно навіть для тих цитокінів, які мають високий ступінь кореляції зі ступенем тяжкості захворювання. І навпаки, зміни у клінічній картині у відповідь на блокування певного цитокіну забезпечують кращі докази ролі цитокінів у патогенезі хвороби (рис. 2).

САМ може розвиватися за умов високої активності автоімунного процесу, що пов'язано з підвищенням рівня цитокінів, зокрема IL-1, IL-6, IL-18 і TNF- α . САМ може також виникати при вірусних інфекціях, де патоген-асоційовані молекули розпізнаються опосередкованими рецепторами (PRR) і обумовлюють наступну секрецію запальних цитокінів. Зокрема, прозапальні цитокіни, у тому числі підвищений рівень IL-6, може покращити сигналізацію через рецептори опосередкованого розпізнавання (PRR). Інфекція також індукує активацію і проліферацію CD8⁺-Т-клітин і NK-клітин та секрецію INF- γ . Підвищення рівня IL-18 продовжує стимулювати продукцію INF- γ активованими Т-лімфоцитами. Цей сплеск синтезу INF- γ призводить до активації макрофагів, які набувають прозапального фенотипу і генерують високий рівень хемокінів і цитокінів. Активовані макрофаги разом із CD8⁺-Т-лімфоцитами інфільтрують тканини, у тому числі кістковий мозок і печінку, і призводять до розвитку цитопенії, дисфункції печінки та коагулопатії, що пов'язана з САМ [9].

Натепер все більше доказів того, що високі рівні феритину можуть не лише віддзеркалювати реакцію гострої фази запалення, а й взагалі відігравати важливу роль у запаленні. САМ, системний варіант ювенільного ідіопатичного артриту, антифосфоліпідний синдром та септичний шок асоціюються з дуже високим рівнем феритину. Для цих патологічних станів характерні схожі клінічні й лабораторні ознаки, вони мають спільний патогенез, що призводить до гіперферитинемії. Припускають, що зависокі рівні феритину, які спостерігаються за різних клінічних

умов, є не просто вторинним продуктом запального процесу, а певною ланкою патологічного механізму. Деякі науковці навіть пропонують об'єднати ці стани єдиною номенклатурою: «Гіперферитинемічний синдром» [15].

Лабораторна діагностика

Головними лабораторними та імунологічними маркерами САМ є гіперферитинемія і високий рівень CD163, що експресується на клітинній мембрані макрофагів. На моделях *in vitro* встановлено, що комплекси гаптоглобін–гемоглобін (Hr-Hb) зв'язуються з CD163 і утворюють потужний стимулятор регуляції активності гемоксигенази (HO1). Цей фермент – ключовий ензим розпаду гема до білівердину, оксидів вуглецю і заліза. Білівердин та його продукт білірубін є антиоксидантами, тоді як залізо підсилює окислювальний стрес. Звільнене залізо захоплюється феритином, і рівень останнього різко зростає, що корелює з рівнем CD163. На думку J. Bleesing і T. Beukelman, підвищення рівня CD163 є маркером системного варіанту ювенільного ідіопатичного артриту, який не супроводжується САМ. Інші дослідники наводять докази стосовно того, що розчинний IL-2-рецептор (CD25⁺) і CD163 можуть бути діагностичними маркерами на ранніх етапах розвитку САМ у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, що є, окрім інших, показниками моніторингу ефективності терапії [14].

Фінальні етапи розвитку ГФС, такі як гіперцитокінемія, лімфогістіоцитарна інфільтрація органів і тканин, запальне пошкодження і формування органної дисфункції, є універсальними для вторинних і первинних його форм. Механізми, які відповідальні за ініціацію патологічного процесу, відрізняються при різних варіантах вторинного ГФС. Так, відтермінована елімінація патогена, обумовлена імуносупресивною терапією або особливостями імунореактивності пацієнта, обумовлює персистенцію асоційованих з інфекцією, активуючих сигналів при ГФС. При злоякісних новоутвореннях, особливо неходжкінських лімфомах, джерелом активування цитокінів можуть бути пухлинні клітини. Аналогічна ситуація спостерігається при ГЛГ, асоційованих з вірусом Епштейна–Барр (ЕБВ-ГЛГ). Патогенетично ЕБВ-ГЛГ є ектопічним інфікуванням Т-лімфоцитів і NK-клітин ЕБВ, наслідком чого є клональна проліферація і гіперпродукція прозапальних цитокінів [16].

При системному варіанті ювенільного ідіопатичного артриту експресія маркерів альтернативного шляху диференціації макрофагів відбувається паралельно з експресією негативних регуляторів вроджених імунних реакцій, у тому числі SOCS3 (Suppressor of cytokine signaling 3) і IL-10. SOCS3 взаємодіє з сигнальними шляхами JAK/STAT, що знижує чутливість моноцитів/макрофагів до INF- γ . Змінена чутливість до INF- γ у поєднанні з наявністю IL-10 може спотворювати диференціювання моноцитів у бік акцепторних макрофагів, які виявляють підвищену фагоцитарну активність і є CD163-позитивними, що, в свою чергу, сприяє альтернативній активації моноцитів. Наявність цитолітичної дисфункції у хворих на системний ювенільний ідіопатичний артрит, яка, вірогідно, спричинена як генетичними, так і набутими факторами, може бути ще одним чинником, що сприяє розвитку САМ.

Отже, з вищезазначеного випливає, що **в діагностиці ГФС можна концептуально виділити 3 етапи:**

- 1) власне встановлення діагнозу ГФС;

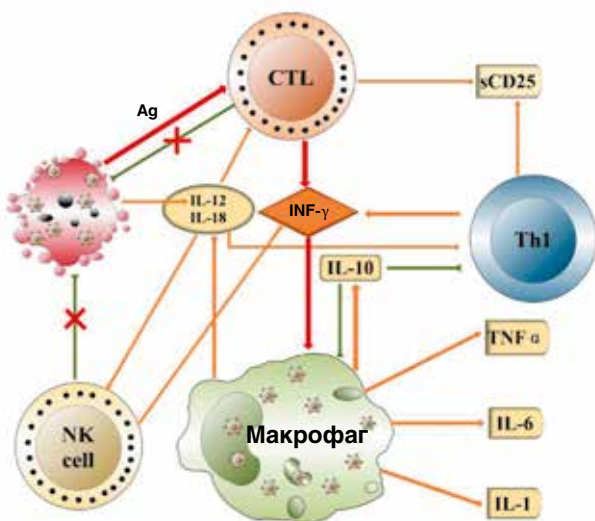


Рис. 2. «Цитокіновий шторм» та розвиток САМ [13].

CTL – високотоксичні Т-лімфоцити; NK-cell – натуральні кілери;
Th1 – Т-хелпери 1 типу; Ag – антиген

- 2) диференційний діагноз первинних і вторинних форм;
- 3) верифікація генетичного варіанту первинного ГЛГ.

Клінічна характеристика

Основні клінічні та лабораторні прояви вторинного ГФС, такі як лихоманка, спленомегалія і коагулопатія, співіснують з клінічними симптомами основної хвороби. Концептуально можна визначити два сценарії розвитку вторинного ГФС. У першому випадку ГФС розвивається у пацієнта з встановленим раніше діагнозом основного захворювання, наприклад, ювенільного ідіопатичного артриту або неходжкінської лімфоми. У цій ситуації після встановлення діагнозу ГФС основним питанням постає ефективна інтеграція терапевтичних елементів, спрямованих на контроль ГФС, у загальний план програмної терапії.

Складнішою ситуацією, з точки зору діагностики, є розвиток ГФС у дебюті основної хвороби, до появи типових клінічних симптомів і гістологічної верифікації злякисного новоутворення. У такому випадку центральним питанням стає диференційний діагноз первинних і вторинних форм ГФС.

Вкрай складним питанням є визначення місця інфекції у розвитку ГФС. З одного боку, інфекції, як правило, виконують роль тригера при маніфестації первинного ГЛГ і розвитку вторинного ГФС у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. З іншого боку, багато тяжких інфекцій можуть супроводжуватися розвитком вторинного ГФС. Отже, ідентифікація інфекційного агента не вказує однозначно на генез ГФС і повинна інтерпретуватися лише у широкому контексті динаміки клінічних і лабораторних ознак хвороби.

Клінічні прояви САМ, як правило, мають гострий початок і часто збігаються в дебюті з ліквідацією симптомів артриту і нормалізацією і/або зниженням ШОЕ. Раптово розвиваються стійка фебрильна лихоманка (нерідко супроводжується ознаками ураження травного тракту), лімфаденопатія, неспецифічний висип, набряки, прогресуюча гепатоспленомегалія з ознаками функціональної недостатності печінки і виразним геморагічним синдромом, обумовленим коагулопатією споживання на тлі ДВЗ-синдрому і печінковою недостатністю.

Геморагічний синдром може проявлятися різноманітними висипаннями на шкірі (від петехій до екхімозів), носовими та шлунково-кишковими кровотечами, менорагіями, а при тяжкому перебігу — крововиливом у тканини головного мозку.

Неврологічна симптоматика (млявість, дратівливість, головний біль, нерідко блювання, судоми з втратою свідомості, кома) у низці спостережень є домінуючою і обумовлена підвищенням вмісту білка і плеоцитозом у лікворі.

Ураження серцево-судинної системи, легень (інтерстиціальні зміни) і нирок спостерігається у найтяжчих випадках, коли має місце інфільтрація макрофагами тканин внутрішніх органів [5].

З лабораторних ознак найбільше значення має цитопенія із залученням двох і більше паростків кровотворення (лейкопенія з нейтропенією, зниження рівня еритроцитів, тромбоцитів). Тромбоцитопенія — найбільш ранній і провідний лабораторний маркер САМ. Нерідко має місце зниження або нормалізація ШОЕ при збереженні високого рівня С-реактивного білка. Характерними особливостями є гіпофібриногенемія і гіпертригліцеридемія, а також збільшення рівнів трансаміназ і білірубину. Найбільш значущим діагностичним лабораторним тестом є рівень феритину [9].

Патоморфологічна картина зразка кісткового мозку представлена численними, добре диференційованими макрофагами з явищами гемофагоцитозу.

У пунктаті кісткового мозку деяких пацієнтів не виявляється феномен гемофагоцитозу, що обумовлено значною інфільтрацією макрофагів в зонах «фізіологічного перебування»: в червоній пульпі селезінки, синусоїдах печінки, синусах лімфатичних вузлів, у тканині головного мозку.

Водночас це призводить до розвитку системних проявів САМ, у тому числі порушень функції печінки і розвитку коагулопатії, пневмоніти, лімфаденопатії і васкуліту. Широкий спектр клінічних і лабораторних ознак САМ ускладнює його діагностику. Іноді для діагностики цієї патології клініцисти орієнтуються на наявність феномену гемофагоцитозу в кістковому мозку, селезінці, лімфатичних вузлах або спинномозковій рідині, тоді як інколи тяжкі випадки САМ можуть не супроводжуватись перерахованими патогістологічними проявами [14].

САМ частіше спостерігається у дітей з системним варіантом ювенільного ідіопатичного артриту та в дорослих хворих з синдромом Стілла, еквівалентом системного ювенільного ідіопатичного артриту. Проте все частіше повідомляється про розвиток САМ на тлі інших ревматичних захворювань у дітей, зокрема ювенільного системного червоного вовчак, хвороби Кавасакі, ювенільного дерматомиозиту, антифосфоліпідного синдрому і змішаних захворювань сполучної тканини. Найчастіше САМ асоціюється з інфекціями, зокрема вірусними, або спостерігається під час активного захворювання [17, 18].

На жаль, проведення епідеміологічних досліджень у напрямі САМ ускладнює відсутність визначених діагностичних критеріїв. У більшості випадків, про які повідомлялося в літературі, цей діагноз був запідозрений на підставі розвитку цитопенії, коагулопатії та екстремальної гіперферитинемії. Патогномонічна ознака цього синдрому зазвичай виявляється при дослідженні кісткового мозку на підставі наявності численних морфологічно доброякісних макрофагів, що демонструють гемофагоцитарну активність. Приблизно у 7–17% пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом розвивається САМ з активними проявами, тоді як м'яка «субклінічна» його форма може спостерігатися у третини пацієнтів з активною системною хворобою. Дослідження кісткового мозку у цих хворих зазвичай свідчить про екстенсивне поширення високоактивних макрофагів, але лише деякі з цих клітин демонструють наявну гемофагоцитарну активність [9].

Діагностика

Для діагностики САМ, який може розвиватися у хворих на гіперзапальні захворювання, в тому числі на інфекційні та аутоімунні хвороби, запропоновані наступні критерії діагностики.

Критерії Равеллі [14]:

Клінічні критерії:

- дисфункція центральної нервової системи (дратівливість, дезорієнтація, летаргія, головний біль, судоми, кома);
- геморагічний синдром (пурпура, легке утворення синців, кровоточивість слизових оболонок);
- гепатомегалія (> 3 см з-під краю реберної дуги).

Лабораторні критерії:

- зменшення кількості тромбоцитів (менше $262,0 \times 10^9 / \text{л}$);

- підвищення АЛТ (більше 59 од./л);
- зниження кількості лейкоцитів (менше $4,0 \times 10^9$ /л);
- гіпофібриногенемія (менше 2,5 г/л).

Діагноз САМ встановлюється за наявності 2 або більше лабораторних критеріїв АБО 2 або більше клінічних критеріїв та/або лабораторного критерію.

Критерії групи з вивчення САМ (MAS Study Group) [5]:

- зниження рівня тромбоцитів в динаміці (навіть в рамках нормативів);
- наявність макрофагального гемофагоцитозу в кістковому мозку;
- підвищення рівня печінкових ферментів;
- зниження кількості лейкоцитів;
- персистуюча лихоманка більше 38 °С;
- зниження ШОЕ;
- гіпофібриногенемія;
- гіпертригліцеридемія.

Найбільш часті ознаки визначаються клініцистами за наявності діагнозу дифузних захворювань сполучної тканини.

Ці клінічні і лабораторні критерії є дуже сильними детекторами в ідентифікації САМ, а коли вони використовуються в комбінації, то чутливість методики досягає 100%, а її специфічність – 95–97%.

Терапія

Лікування ГФС полягає в інтенсивній посиндромній супровідній терапії та специфічній терапії, спрямованій на контроль системного запалення. Принципи супровідної терапії не залежать від етіології ГФС і охоплюють агресивну трансфузійну корекцію гемостазу та анемії, ранню емпіричну терапію бактеріальних і грибкових інфекцій з урахуванням комбінованого імунодефіциту, обумовленого захворюванням і імуносупресивною терапією, а також застосування органозамісних технологій при розвитку поліорганної недостатності (табл. 3).

Підхід до терапії вторинного ГФС визначається тяжкістю його перебігу і природою основного захворювання. У терапії ГФС, асоційованого з інфекцією,

важлива роль належить етіотропній терапії, яка визначається, безумовно, мікробіологічною ідентифікацією збудника. Склад імуномодуючої та імуносупресивної терапії ще остаточно не стандартизований і залежить від характеру інфекційного агента і тяжкості клініко-лабораторних проявів ГФС [1].

Препаратами першої лінії, як правило, є внутрішньовенні глюкокортикостероїди (ГКС), частіше за все метилпреднізолон, в дозі 10–30 мг/кг на добу за преднізолоном або дексаметазон в дозі 10–20 мг/м² на добу. Другим важливим компонентом імуномодуючої терапії є ВВІГ, який призначається у курсовій дозі від 2,0 г/кг маси тіла хворої дитини. Призначення ГКС є невідкладним і відповідальним кроком, складність якого обумовлена тим, що у хворих з генералізованою інфекцією, особливо мікобактеріальною і грибковою, ГКС можуть критично ускладнити контроль інфекційного процесу.

Терапія САМ, який розвинувся на тлі ревматичних хвороб, заснована на застосуванні високих доз ГКС, в першу чергу метилпреднізолону, і ВВІГ. Наступним етапом часто стає призначення препаратів циклоспорину А [15].

Досвід застосування етопозиду в ревматології обмежений, хоча поодинокі випадки його призначення свідчать про винятково високу ефективність терапії даним препаратом. Необхідно підкреслити, що етопозид виступає в даному клінічному контексті ефективним імуносупресантом, досить специфічним щодо активованих Т-лімфоцитів. Відмова від застосування етопозиду на підставі відсутності «онкологічного» діагнозу є необґрунтованою і небезпечною, тому що ризик розвитку ускладнень терапії етопозидом непорівнянний з високою ймовірністю смерті пацієнта від неконтрольованої прогресії ГФС.

Блокатори TNF-α значно поліпшили клінічні результати та якість життя хворих. Можна припустити, що підвищений рівень TNF-α відображає ступінь основної клітинної активації, а не відіграє роль стимулятора

Таблиця 3. Ефективність загальних методів лікування САМ, синдрому Стілла, септичного шоку та АФС [15]

Варіанти патології	ГКС	ВВІГ	Очищення крові / Обмін плазми	Інші
САМ	+++	++	++	Циклоспорин А
Синдром Стілла	+++	++	+	DMARDs Анти-IL-6 Анти-IL-1
АФС	+++	+++	+++	Антикоагулянти
Септичний шок	+/-	+/-	++	Антибіотики
Обґрунтування протизапальних ефектів лікування	Протизапальний ефект ГКС виявляється в їхній здатності пригнічувати активність імуномодуючих транскрипторних факторів, подібних до NF-κB та активатора протеїну-1 Вони цитотоксичні для лімфоцитів і гальмують експресію цитокінів і диференціювання дендритних клітин	В літературі описаний прямий антитоксичний ефект, а також непрямі імуномодуючі механізми ВВІГ ВВІГ, ймовірно, взаємодіє з цитокін- і патоген-специфічними антитілами ВВІГ запобігає вивільненню прозапальних цитокінів моноцитів, стимульованих прокальцитоніном	Загальна концепція очищення крові полягає в елімінації із системного кровотоку переважної кількості протизапальних медіаторів і відновленні гуморального гомеостазу Техніка екстракорпорального очищення крові призначена для видалення різних токсинів і запальних медіаторів і поповнення необхідних сполук через заміну плазми	

Примітка: +++ лікування першої лінії, рекомендоване в міжнародній літературі; ++ рекомендоване лікування на основі випадків, описаних у літературі; + лікування, яке використовується в клінічній практиці або описане у звітах про випадки; +/- суперечливе застосування в клінічній практиці. АФС – антифосфоліпідний синдром; DMARDs – хворобо-модифікуючі антиревматичні препарати; ВВІГ – внутрішньовенний імуноглобулін; NF-κB – ядерний фактор карра В.

САМ. Поодинокі повідомлення про застосування генно-інженерних біологічних препаратів, таких як ритуксимаб, алемтузумаб, етанерцепт, інфліксимаб, у терапії вторинних ГФС різної природи потребують додаткового аналізу і проведення спланованих клінічних досліджень [9].

Певну допоміжну роль у контролі гіперцитокінемії і метаболічних розладів при ГФС можуть відігравати методи екстракорпоральної детоксикації, такі як гемофільтрація, і методи безперервної замісної терапії [6].

Незважаючи на значні досягнення у розумінні сутності САМ, існує велика потреба у розробці нових методів лікування цієї тяжкої патології. Цитокін-спрямована терапія має великий потенціал для досягнення мети лікування, яка сфокусована на функцію ефекторних клітин, які задіяні при САМ, до речі, без виникнення міелосупресивних побічних реакцій, які розвивають деякі сучасні препарати, наприклад, етопозид. У цьому плані перспективним є $INF-\gamma$. Існує велика кількість даних досліджень, які засновані на моделюванні синдрому у тварин, а також клінічні дані, які передбачають використання $INF-\gamma$ у лікуванні як первинного сімейного, так і реактивного ГЛГ [13, 17]. Проте, існують значні прогалини знань щодо ролі $INF-\gamma$ у розвитку САМ.

Фенотип активованих мононуклеарних фагоцитів при САМ значною мірою не з'ясовано. Більшість досліджень вивчали мононуклеарні клітини периферійної крові, які не можуть повністю пояснити трафік фагоцитів до печінки й кісткового мозку. Необхідно більше інформації про фенотип цих тканинних ефекторних клітин і продукти їх секреції, щоб визначити шлях адекватної терапії. Патологічна роль «цитокінового шторму» у формуванні САМ передбачає, що терапія, спрямована на цитокіни, може бути привабливою при цій патології.

Висновки

Новий погляд на патогенез гіперзапальних синдромів стимулює вивчення комплексних цитокінових зв'язків, які залучаються до механізмів пошкодження органів-мішеней і поширення тяжкого запалення. Подальше розуміння дії імунопатогенних тригерів і механізмів, що підтримують запальний процес, розкриває нові терапевтичні цілі, які дають змогу персоналізувати підхід до лікування та профілактики САМ. Зростає визнання цитокіново-запального процесу як патогенного посередника хвороби та дефектів гемофагоцитів, як чутливого або специфічного маркера захворювання.

САМ – тяжке ускладнення, що представляє серйозні труднощі як у діагностиці, так і в терапії. Але САМ – виліковний, і успіх терапії залежить від ефективності міждисциплінарного контакту, який буде скеровано на вивчення та лікування пацієнтів з цим синдромом.

Список літератури

1. Масчан М.А., Полтавцев Н.В. Гемофагоцитарний синдром в неотложной и интенсивной педиатрии. Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8, № 2. С. 15–21.
2. Семакова Е.В., Шипилов М.В. Изучение динамики уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ) у больных острыми респираторными вирусными инфекциями. Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса.
3. Шипилов М.В. Гемофагоцитарный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях. Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 3. С. 12–17.
4. Шипилов М.В., Волчкова Е.В., Кутарев Ф.Л. Цитокиновый профиль у больных гриппом А/Н1N1. Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011 г.). Инфекционные болезни. 2011. Т. 9. Приложение № 1. С. 410–411.
5. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis / S. Davi, A. Consolaro, D. Guseinova, A. Pistorio et al. J. Rheumatol. 2011. № 38. P. 764–768. PubMed: 21285158
6. The hemophagocytic syndrome: titrating continuous hemofiltration to the degree of lactic acidosis / J. Di Carlo, W.Y. Lui, L. Frankel et al. Pediatr. Hematol. Oncol. 2006. № 7. P. 599–610.
7. Castillo L., Carcillo J. 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. Pediatr. Crit. Care. Med. 2009. № 3. P. 387–392.
8. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society / B.E. Favara, A.C. Feller, M. Pauli et al. Med. Pediatr. Oncol. 1997. № 3. P. 157–166.
9. Schuler G.S., Grom A.A. Macrophage activation syndrome and cytokine directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014. April. № 28(2). P. 277–292. doi:10.1016/j.berh.2014.03.002.
10. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.I. Henter, M. Arico, G. Elinder G. et al. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1998. № 2. P. 417–433.

11–20: список літератури – у редакції

СИНДРОМ АКТИВАЦІЇ МАКРОФАГОВ У ДІТЕЙ

Е. В. Поночевная, Е. Н. Охотникова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме

Синдром активации макрофагов является приобретенной формой гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с неконтролируемой активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и гистиоцитов. Характеризуется лихорадкой, лимфаденопатией, неспецифическими высыпаниями, отеками, гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом, цитопениями, высоким уровнем ферритина, триглицеридам, трансаминаз и билирубина, а также низким содержанием фибриногена. При данном синдроме наблюдается поразительно высокий уровень циркулирующих цитокинов и природных ингибиторов цитокинов – «цитокіновий шторм». Для диагностики предложены критерии Равелло, а также критерии группы по изучению синдрома активации макрофагов (MAS Study Group).

Лечение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза заключается в интенсивной посиндромной (агрессивная трансфузионная коррекция гемостаза и анемии, ранняя эмпирическая терапия бактериальных и грибковых инфекций с учетом комбинированного иммунодефицита, применение органозамещающих технологий при полиорганной недостаточности) и специфической терапии, направленной на контроль системного воспаления.

Ключевые слова: синдром активации макрофагов, цитокины, цитокіновий шторм, лимфогистиоцитоз, гистиоцит.

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN CHILDREN

E. V. Ponochevna, E. N. Okhotnikova

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

Macrophage activation syndrome is an acquired form of hemophagocytic lymphohistiocytosis with uncontrolled activation of cytotoxic T-lymphocytes and histiocytes. It is characterized by fever, lymphadenopathy, nonspecific rash, edema, hepatosplenomegaly, hemorrhagic syndrome, cytopenias, high levels of ferritin, triglycerides, transaminases and bilirubin, as well as a low content of fibrinogen. With this syndrome, there is an amazingly high level of circulating cytokines and natural cytokine inhibitors - the cytokine storm. For the diagnosis proposed criteria Ravello, as well as the criteria for studying the macrophage activation syndrome (MAS Study Group).

Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis consists of intensive posyndromic (aggressive transfusion correction of hemostasis and anemia, early empirical therapy of bacterial and fungal infections with regard to combined immunodeficiency, the use of organ-substituting technologies for organ failure) and specific therapy aimed at controlling systemic inflammation.

Key words: macrophage activation syndrome, cytokines, cytokine storm, lymphohistiocytosis, histiocyte.