

СОГЛАСОВАНО:  
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН  
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:  
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО  
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ  
ГЕМАТОЛОГОВ  
ОНКОЛОГОВ РОССИИ  
ПРОФЕССОР

«ОВ» 2014



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО  
ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА**

**Организации-разработчики:**

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

**Коллектив авторов:**

Румянцев Александр Григорьевич

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, академик РАН

Масчан Алексей Александрович

Директор Института гематологии  
иммунологии и клеточных технологий  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия  
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

**Масчан Михаил Александрович** — д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

**Новичкова Галина Анатольевна** — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих встречах гематологов, иммунологов, конференциях и съездах 2012-2014 гг.

**Лечение и диагностика гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза**

Код по МКБ-10 : D 76.1

## ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ

**Нозологическая группа:** Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Код по МКБ-10:

- D76.1 — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- D76.2 — гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией;
- D76.3 — другие гистиоцитарные синдромы.

**Нозологические единицы:**

- первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- вторичный гемофагоцитарный синдром.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термин «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» очерчивает круг врожденных и приобретенных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа.

В клинике гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз определяется как характерное сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцигопения, коагулопатия, дислипидемия) проявлений, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение.

### ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

С точки зрения классификации принято выделять первичный (семейный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синоним — вторичный гемофагоцитарный синдром).

Основными элементами патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются:

- нарушение механизмов клеточной цитотоксичности;
- избыточная активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов;
- гиперпродукция провоспалительных цитокинов (γ-интерферон, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6);
- инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами.

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. Заболеваемость составляет 1 на 50 000 новорожденных в год. В настоящее время выявлены 5 генетических локусов, ассоциированных с развитием семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Для четырех локусов идентифицированы причинные гены. Информация о генетической природе семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза суммирована в таблице 1, приведены также генетические характеристики первичных иммунодефицитов, ассоциированных с развитием гемофагоцитарного синдрома.

Таблица 1. Генетические формы семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Заболевание	Локус	Ген	Белок	Частота
FHL1	9q21.3–22	?	—	—
FHL2	10q21–22	<i>PRF1</i>	перфорин	20–50%
FHL3	17q25.1	<i>UNC13D</i>	MUNC13D	20–30%
FHL4	6q24.1	<i>STX11</i>	синтаксин	5–10%
FHL5	19p13.2	<i>UNC18–2</i>	MUNC18–2	~ 10%
XLP1	Xq24–27	<i>SH2D1A</i>	SAP	—
XLP2	Xq25	<i>XIAP BIRC4</i>	XIAP	—
Синдром Чедиака–Хигаши	1q42–43	<i>LYST</i>	Lyst	—
Синдром Грисселли	15q21	<i>RAB27A</i>	Rab27a	—
Синдром Хирмански–Пудлака	5q14-l	<i>AP3B1</i>	Ap3(31	—

Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются как осложнение основного заболевания при широком круге патологических процессов. В зависимости от природы основного заболевания принято выделять гемофагоцитарный синдром, связанный с:

- инфекцией;
- опухолью;
- первичным иммунодефицитом;
- системной аутоиммунной патологией;
- наследственными дефектами метаболизма.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### *Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз*

#### *Клинические проявления*

Основными клиническими проявлениями гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии; спленомегалия; отечный синдром; геморрагический синдром; гепатомегалия; желтуха; симптомы поражения центральной нервной системы (возбудимость, судороги, менингеальные знаки,

угнетение сознания), неспецифическая кожная сыпь. Дебют заболевания, как правило, совпадает с банальной инфекцией.

Клинические проявления заболевания, несмотря на тяжесть, не являются специфическими и позволяют установить диагноз гемофагоцитарного синдрома только в сочетании с характерными лабораторными проявлениями.

#### *Лабораторные проявления*

Клинический анализ крови. Выявляется цитопения периферической крови, с вовлечением двух и более ростков кроветворения (анемия, тромбоцитопения, нейтропения).

Коагулограмма. Выявляется изолированная гипофибриногенемия, реже тотальная гапокоагуляция.

Биохимический анализ крови. Наиболее характерны гипертриглицеринемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина, ЛДГ. Характерно также повышение концентрации ферритина сыворотки, часто до экстремально высоких значений, >10 000 мкг/л.

Анализ спинномозговой жидкости. Умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз, от 5—50 клеток/мкл, повышение уровня белка.

Миелограмма. При стандартном окрашивании выявляется инфильтрация активированными моноцитами/макрофагами, не несущими признаков злокачественного перерождения. Моноцитарный компонент сопровождается, как правило, инфильтратом из малых лимфоцитов. Часто удается обнаружить феномен гемофагоцитоза, т.е. макрофаги с явлением фагоцитоза клеточных элементов: эритроцитов, реже тромбоцитов и лейкоцитов. На поздних этапах отмечается выраженное обеднение костного мозга с формированием картины аплазии кроветворения.

Исследование активности НК-клеток in vitro. Наиболее специфичным лабораторным проявлением гемофагоцитарного синдрома является снижение НК-клеточной цитотоксичности. Снижение цитотоксичности сохраняются и после достижения ремиссии заболевания, что может служить важным признаком при дифференциальной диагностике первичных и вторичных форм гемофагоцитарного синдрома.

Разворачивание полного симптомокомплекса, как правило, происходит прогрессивно в течение нескольких недель. У части пациентов заболевание может манифестировать как острый энцефалит.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Клиническая картина вторичного гемофагоцитарного синдрома в целом идентична таковой при наследственных формах заболевания. Основным отличием является сочетание симптомокомплекса гемофагоцитарного синдрома с характерными клиническими и лабораторными проявлениями основного заболевания. Проявления вторичного гемофагоцитарного синдрома, как правило, более мягкие, реже развивается поражение центральной нервной системы. Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются в более позднем возрасте.

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

У пациентов раннего возраста гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз следует дифференцировать с сепсисом, генерализованными перинатальными инфекциями, синдромом Вискогга—Олдрича, острым лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. У пациентов старшего возраста гемофагоцитарный синдром необходимо дифференцировать с сепсисом, гемобластомами, вирусным гепатитом, вирусным энцефалитом.

Важной задачей является дифференциальный диагноз первичных и вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов.

### **ДИАГНОСТИКА: ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

#### **Анамнез**

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие элементы: длительность и характер лихорадки, динамику лихорадки при терапии антибиотиками, кортикостероидами. Появление раздражительности, изменения поведения, судороги, атаксия. Перенесенные инфекции и вакцинации. Семейный анамнез: указания на смерть сиблингов в младенчестве с диагнозом «острый лейкоз», «сепсис», «внутриутробная инфекция»; невынашивание беременности (особенно спонтанное прерывание на поздних сроках гестации); близкородственный брак, этническую принадлежность семьи, задержку психомоторного развития.

#### **Осмотр**

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие элементы: температуру тела, рост, вес, окружность головы, сыпь на коже головы и туловища, геморрагические элементы на коже, активные кровотечения, желтушность, бледность, альбинизм, лимфаденопатию, тонзиллит, пороки развития скелета, одышку, тахипноэ, размеры печени, селезенки, периферические отеки, неврологическую симптоматику (парезы/параличи черепных нервов, уровень сознания, менингеальные знаки).

### **ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Минимальный обязательный объем обследования**

- Клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты.
- Биохимический анализ крови: триглицериды сыворотки (натошак), СФ, АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, электролиты.
- Коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс.
- УЗИ брюшной полости.
- Рентгенография грудной клетки.
- Миелограмма.
- Спинномозговая пункция (посев, цитоз, белок, глюкоза, цитопрепарат, ПЦР-вирусология).
- Вирусология: ПЦР ДНК и серология (IgM, IgG) цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр, ВИЧ, HSV, HHV6, HHV8, HZV, парвовирус В19, аденовирус.
- Гемокультура.
- МРТ головного мозга в режиме T<sub>1</sub>. T<sub>2</sub>. FLAIR, с контрастированием гадолинием.
- Иммуноглобулины сыворотки.
- Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови.
- HLA-типирование пациента и семьи.
- Исследование уровня растворимого рецептора к интерлейкину-2 (sCD25).
- Исследование экспрессии перфорина, SAP, XIAP в НК и Т-клетках методом проточной цитометрии.
- Исследование дегрануляции НК-клеток на основе экспрессии CD 107a на активированных НК-клетках.

Дополнительные элементы обследования (выполняются при наличии специальных показаний)

- Молекулярно-генетическое исследование генов PRF1, MUNC13D, STX11, MUNC18-2, SH2D1A, BIRC4, RAB27A.
- FISH на делецию региона 22q1 1.2.
- Метаболический скрининг: аммоний плазмы, аминокислоты мочи.
- ЭХО-кардиография.
- Биопсия лимфоузла.
- Биопсия печени,
- Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости.

- Микроскопия волос (атипичное распределение пигмента при синдроме Грисселли).

## **ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА**

Как указано выше, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз не имеет патогномоничных клинических или лабораторных проявлений. Диагноз устанавливается на основании характерного сочетания симптомов и лабораторных признаков. Обществом по изучению гистиоцитозов разработаны диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, Histiocyte Society, 2004

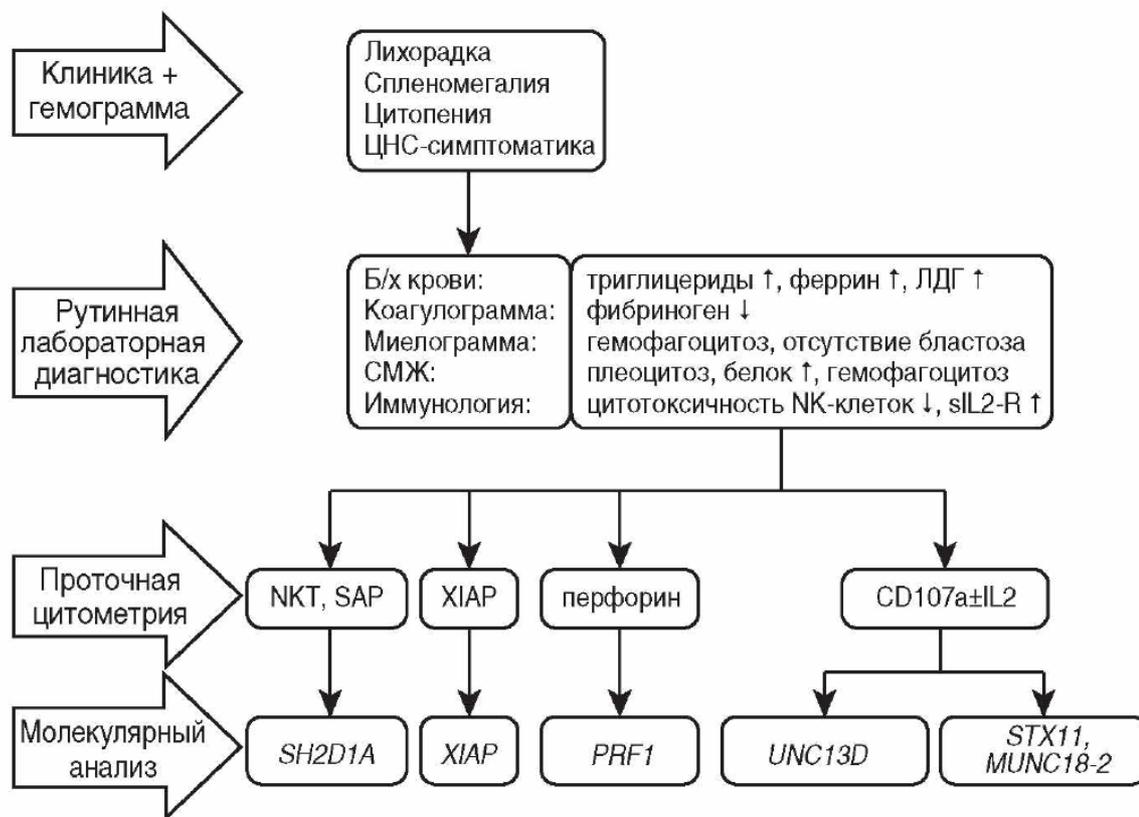
- Лихорадка  $>38,5$  °C  $>7$  дней.
- Спленомегалия  $>3$  см из под края реберной дуги.
- Цитопения в  $\geq$  двух линиях.
- Гемоглобин  $<90$  г/л, тромбоциты  $<100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $<1 \times 10^9$ /л.
- Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия.
- Триглицериды  $>2,0$  ммол/л или  $>3SD$  фибриноген  $<1,5$  г/л.
- Ферритин  $>500$  мкг/л.
- sCD25  $>2500$  Ед/л.
- Снижение активности НК-клеток.
- Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе.

Для установления диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза необходимо наличие 5 из 8 критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ ( $>1000$  МЕ/л) в сыворотке.

## **Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз**

Диагноз первичного (генетически детерминированного) гемофагоцитарного синдрома устанавливается при: 1) выявлении мутации в одном из причинных генов (PRF1, MUNC13D, STX11, MUNC18—2) или 2) наличии указаний на аналогичное заболевание у сиблингов. Начало заболевания на первом году жизни, сохранение дефицита НК-клеточной цитотоксичности после достижения клинико-лабораторной ремиссии заболевания, рецидив заболевания, близкородственный брак, младенческие смерти в семье также указывают на наследственную природу заболевания. Отсутствие экспрессии перфорина в НК-клетках указывают на мутации в гене PRF1. Дефект дегрануляции НК-клеток указывает на мутации в генах MUNC13D, MUNC18—2 или STX11. Алгоритм диагностики первичного гемофагоцитарного синдрома представлен на рисунке 1.

Рис. 1. Алгоритм клинической и лабораторной диагностики гемофагоцитарного синдрома.



### Вторичный гемофагоцитарный синдром

Подходы к диагностике вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза не подлежат обобщению, так как симптомокомплекс гемофагоцитарного синдрома сосуществует и с проявлениями основного заболевания. Для установления диагноза рекомендованы приведенные выше критерии для семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Опорные пункты для диагностики наиболее распространенных вариантов вторичных гемофагоцитарных синдромов приведены ниже.

### Первичные иммунодефициты

*Синдром Чедиака—Хигаши.* Парциальный кожно-глазной альбинизм. Гигантские гранулы в нейтрофилах, других лейкоцитах. Нейтропения. Нейтропенические инфекции в анамнезе.

*Синдром Грисселли.* Парциальный альбинизм (серо-серебристый оттенок волос). Аномальное распределение пигмента в волосах.

*X-сцепленный лимфопролиферативный синдром.* Мужской пол. Указание на X-сцепленное наследование в анамнезе. Клиника инфекционного мононуклеоза в дебюте заболевания. Высокая концентрация ДНК ЭБВ в крови. Отсутствие НК-Т клеток.

## Злокачественные новообразования

Гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования. Список опухолей, для которых характерна ассоциация с гемофагоцитарным синдромом приведен в таблице 2.

Таблица 2. Злокачественные новообразования, ассоциированные с развитием гемофагоцитарного синдрома

Т-/НК-клеточные лимфомы	Миелодиспластические синдромы
Анапластическая крупноклеточная лимфома (NPM-ALK+)	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
В-крупноклеточные лимфомы	Острый лимфобластный лейкоз
Неходжкинские лимфомы	Острый миелобластный лейкоз
	Герминогенно-клеточные опухоли

## Системные аутоиммунные заболевания

Ювенильный ревматоидный артрит: полиартрит, серозиты, высокая концентрация фибриногена и тромбоцитоз в дебюте заболевания, высокая концентрация ферритина.

## Инфекции

Для установления диагноза гемофагоцитарного синдрома, связанного с инфекцией, необходима идентификация возбудителя, для которого характерна ассоциация с гемофагоцитарным синдромом. Список возбудителей, достоверно связанных с гемофагоцитарным синдромом, приведен в таблице 3.

Таблица 3. Патогены, ассоциированные с развитием гемофагоцитарного синдрома.

Вирусы	Бактерии	Грибы	Простейшие
Вирус Эпштейна–Барр	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Leishmania</i>
Цитомегаловирус	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Babesia</i>
Герпес-симплекс	<i>Mycoplasma</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>P. falciparum</i>
Варицелла зостер	<i>pneumonia</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Герпес 6 и 8 типа	<i>Salmonella typhi</i>		
ВИЧ	<i>Rickettsia</i>	<i>Penicillium marneffeii</i>	
Аденовирусы	<i>M. Avium</i> и <i>M. tuberculosis</i>	<i>P. carinii</i>	
Парвовирус B19			
Грипп А (H5N1)	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Trichophyton beigelii</i>	
Парагрипп III тип	<i>Leptospira Spirocheta pallidum</i>		

## Стратегия терапии

Настоящая стратегия терапии соответствует рекомендациям международного протокола НГН-2004.

Все пациенты с подозрением на первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз должны получить комбинированную иммуносупрессивную химиотерапию дексаметазоном, этопозидом и циклоспорином А с целью контроля системного воспаления и предотвращения необратимых повреждений органов, в первую очередь центральной нервной системы.

Всем пациентам с доказанным первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом показано выполнение аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток.

Единого подхода к терапии вторичных гемофагоцитарных синдромов нет в связи с гетерогенностью этой группы. Общая тактика заключается в комбинации этиотропной терапии и иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапии, интенсивность которой должна варьировать в зависимости от клинической ситуации.

### **Определение статуса заболевания**

Активное заболевание: сохранение лихорадки  $>38,0$ , массивной гепатоспленомегалии, тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $<1 \times 10^9/\text{л}$ , потребности в трансфузиях эритроцитарной массы.

Частичный ответ: отсутствие лихорадки, печень  $<3$  см, селезенка  $<5$  см из-под ребра, тромбоцитов  $>50 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $>1 \times 10^9/\text{л}$ , отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитарной массы.

Полный ответ: разрешение всех клинических и лабораторных признаков заболевания (за исключением дефектов клеточной цитотоксичности).

### **Основные препараты**

#### *Иммуносупрессивная химиотерапия*

- Этопозид — ингибитор топоизомеразы II, полусинтетический химиопрепарат растительного происхождения.
- Дексаметазон — синтетический глюкокортикостероид.
- Циклоспорин А — иммуносупрессант, ингибитор кальциневрина.
- Метотрексат — антиметаболит, антагонист фолатов.
- Преднизолон — синтетический глюкокортикостероид.

#### *Трансплантация кроветворных стволовых клеток*

Подробное описание фармакологической составляющей трансплантации кроветворных стволовых клеток при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе выходит за рамки данной главы. Рекомендации по режиму кондиционирования будут приведены в соответствующем разделе.

## Этапы терапии

### *Иммуносупрессивная химиотерапия*

Выделяют два этапа: инициальная терапия и поддерживающая терапия. Терапия дексаметазоном, этопозидом и циклоспорином должна быть начата немедленно после установления диагноза. Течение инфекций и глубокая нейтропения не являются основанием для отсрочки начала терапии.

### *Инициальная терапия*

Курс инициальной терапии проводится в течение 8 нед. Цель инициальной терапии — достижение полного либо частичного ответа.

Дексаметазон вводится *per os* (при необходимости внутривенно), в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 1—2 нед, в дозе 5 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 3—4 нед, в дозе 2,5 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5—6 нед, в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 7—8 нед.

Этопозид вводится внутривенно капельно в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>/введение. 2 раза в неделю в течение 1—2 нед, 1 раз в неделю в течение 3—8 нед.

Циклоспорин А вводится *per os* (при необходимости внутривенно) в стартовой дозе 5 мг/кг/сут ежедневно. Целевая концентрация T<sub>0</sub> — 150—250 мкг/л.

Эндолюмбальное введение препаратов осуществляется только при сохранении плеоцитоза/повышении уровня белка в контрольной спинномозговой пункции либо при прогрессии неврологической симптоматики. Возрастные дозы препаратов представлены в таблице 4. Терапевтическая люмбальная пункция выполняется еженедельно в течение 3—6 нед.

Таблица 4. Возрастные дозы цитостатиков при эндолюмбальном введении.

Препарат	<1 года	1–2 года	2–3 года	>3 лет
Метотрексат	6 мг	8 мг	10 мг	12 мг
Преднизолон	4 мг	6 мг	8 мг	10 мг

### *Поддерживающая терапия*

Поддерживающая терапия начинается немедленно по завершении инициальной терапии. Цель поддерживающей терапии — сохранение клинико-лабораторной ремиссии до выполнения трансплантации кроветворных стволовых клеток. Длительность поддерживающей терапии не ограничена определенным временным интервалом. У пациентов с верифицированным диагнозом семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза поддерживающая терапия продолжается до начала кондиционирования перед трансплантацией костного мозга. При отсутствии доказательств наследственной природы заболевания поддерживающая терапия может

быть остановлена через год от начала лечения. В этом случае пациент остается под наблюдением.

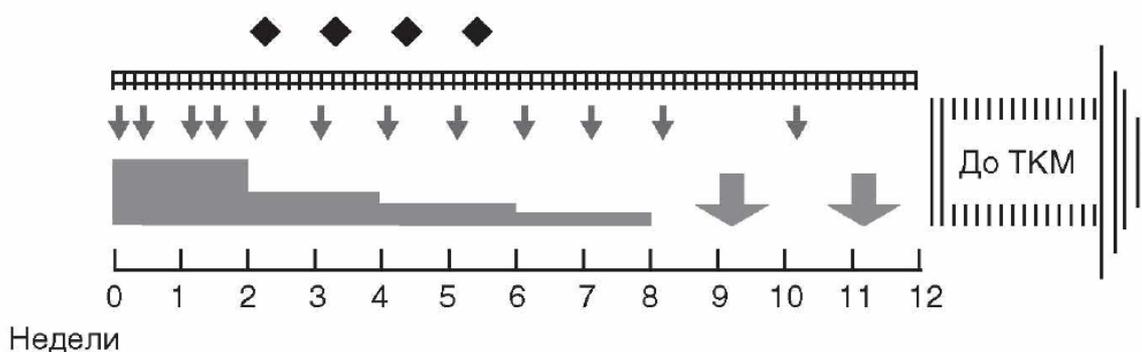
Дексаметазон вводится *per os* (при необходимости внутривенно), в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение трех дней, с интервалом в 2 нед.

Этопозид вводится внутривенно капельно в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>/введение, однократно, с интервалом в 2 нед.

Циклоспорин А вводится *per os* (при необходимости внутривенно) в стартовой дозе 5 мг/кг/сут ежедневно. Целевая концентрация T<sub>0</sub> — 150—250 мкг/л.

Схема инициальной и поддерживающей терапии представлена на рисунке 2.

Рис. 2. Терапия первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.



### *Терапия второй линии*

Общепринятых стандартов терапии второй линии при реактивации/ рефрактерном течении заболевания не существует. Альтернативой терапии этопозидом является применение антитимоцитарного глобулина в комбинации с циклоспорином А, применение препарата алемтузумаб (моноклональное гуманизированное анти-С052 антитело) либо химиотерапия на базе комбинации нуклеозидных аналогов (флударабин) с алкилирующими препаратами (циклофосфамид, тиотепа (тиофосфамид\*)). При необходимости перевода пациента на терапию второй линии рекомендуется консультация и/или перевод пациента в федеральную клинику.

### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

#### *Выбор донора*

Диагноз первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза — абсолютное показание к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В качестве донора могут быть использованы:

- HLA-идентичный сибллинг\*
- HLA-идентичный неродственный донор;

- частично совместимый (гаплоидентичный) родственный донор; и неродственная пуповинная кровь [совместимость не менее 4/6 по HLA A, B, DR (DR-высокого) разрешения, клеточность не менее  $3 \times 10^7$  ну-клеточных клеток на 1 кг массы тела].

При трансплантации от сиблинга необходимо исключить у донора гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

#### *Срок трансплантации*

При первичном гемофагоцитарном синдроме трансплантация должна быть выполнена настолько быстро, насколько возможно. Оптимально в течение двух месяцев от окончания инициальной фазы терапии. Предпочтительно выполнение трансплантации в ремиссии заболевания, однако отсутствие ремиссии не является противопоказанием для выполнения пересадки.

#### *Режим кондиционирования*

Исторически основными проблемами трансплантации костного мозга при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе являлись: 1) неприживление и 2) высокая частота токсических осложнений. В настоящее время рекомендуются к применению режимы кондиционирования со сниженной токсичностью на основе тресульфана или мелфалана.

Режим кондиционирования-1: тресульфан  $42 \text{ г/м}^2$ ; флударабин  $150 \text{ мг/м}^2$ ; антитимоцитарный глобулин или алемтузумаб (доза варьирует в зависимости от препарата: АТГАМ  $50 \text{ мг/кг}$ , тимоглобулин  $5 \text{ мг/кг}$ , АТГ-фрезениус  $15 \text{ мг/кг}$ , алемтузумаб  $1 \text{ мг/кг}$ ).

Режим кондиционирования-2: мелфалан  $140 \text{ мг/м}^2$ ; флударабин  $150 \text{ мг/м}^2$ ; антитимоцитарный глобулин или алемтузумаб (доза варьирует в зависимости от препарата: АТГАМ  $50 \text{ мг/кг}$ , тимоглобулин  $5 \text{ мг/кг}$ , АТГ-фрезениус  $15 \text{ мг/кг}$ , алемтузумаб  $1 \text{ мг/кг}$ ).

При трансплантации от гаплоидентичного донора в состав кондиционирования рекомендуется включать тиофосфамид в дозе  $10 \text{ мг/кг}$  на курс.

#### *Контроль эффективности терапии*

Оценка эффективности терапии проводится на основании клинического и лабораторного обследования по завершении инициальной терапии. Сроит и объем необходимого обследования суммированы в таблице 5. Объем обследования может быть изменен по индивидуальным клиническим показаниям.

Таблица 5. Параметры обследования

Виды анализов	Инициальная терапия	Поддерживающая терапия
Клинический анализ крови	Ежедневно до достижения частичного ответа, далее 4 раза в неделю	1 раз в неделю
Мочевина, креатинин	3–5 раз в неделю	1 раз в неделю
АЛТ, АСТ, альбумин, билирубин, триглицериды, ферритин	1 раз в неделю	1 раз в 2 нед
Фибриноген, АЧТВ, ПИ	2 раза в неделю	1 раз в месяц
sCD25	1 раз в неделю	1 раз в 2 нед
Спинальная пункция	Дни 1, 15. При сохранении плеоцитоза дни 22, 29, 37	При клинических признаках реактивации заболевания
МРТ головного мозга	По клиническим показаниям	1 раз в 6 мес либо при клинических признаках реактивации заболевания

### Сопроводительная терапия

*Основные побочные эффекты используемых химиопрепаратов и иммуносупрессивных препаратов*

Этопозид: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), мукозит (эзофагит, гастроэнтероколит), дерматит, вторичная миелоди-сплазия/острый миелобластный лейкоз.

Дексаметазон: подавление клеточного иммунитета; центрипетальное ожирение; стероидный диабет; остеопороз; асептический остеонекротоз; миопатия; катаракта; психоз; эмоциональная лабильность; гастропатия; артериальная гипертензия.

Циклоспорин А: подавление клеточного иммунитета; нарушение функции почек (повышение уровня мочевины, креатинина); нейротоксичность (задняя обратимая лейкоэнцефалопатия, тремор); электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипомагниемия); артериальная гипертензия; гипертрихоз; гипертрофия десен.

*Профилактика и терапия инфекционных осложнений*

Профилактика пневмонии, вызванной *P. jiroveci* (*P. carinii*), проводится до завершения поддерживающей терапии. Триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 5 мг/кг/сут по триметоприму, 3 дня в неделю.

Профилактика грибковой инфекции: назначение профилактической противогрибковой терапии остается на усмотрение лечащего врача. Рекомендованы к использованию флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол в стандартных дозировках. Выбор препарата определяется доступностью и локальной эпидемиологией грибковых инфекций.

Терапия инфекций у пациентов в нейтропении выполняется в соответствии с принятыми стандартами.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора остается на усмотрение лечащего врача.

### **Профилактика и терапия прочих осложнений**

#### *Трансфузии компонентов крови*

На фоне развития цитопении, осложнений геморрагического характера применяются средства заместительной терапии (табл. 6).

Таблица 6. Компоненты крови при проведении заместительной терапии

<b>Компонент</b>	<b>Показание</b>	<b>Доза</b>
Эритроцитная масса	Hв <80 г/л	10–20 мл/кг
Тромбоконцентрат	Тромбоциты <20 ×10 <sup>9</sup> /л	1–2 дозы на 10 кг
СЗП	Гипокоагуляция	20 мл/кг/сут

### **Модификация терапии**

#### *Гематологическая токсичность*

Наличие панцитопении, обусловленной основным заболеванием, не является основанием для редукции доз препаратов во время интенсивной фазы терапии. При развитии цитопении, обусловленной проводимой химиотерапией, у пациентов с полным ответом на терапию рекомендуется отложить очередное введение цитостатиков до восстановления уровня гранулоцитов >1×10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов >100×10<sup>9</sup>/л.

#### *Нефротоксичность*

При развитии нефротоксичности, обусловленной циклоспорином А, необходимо приостановить введение препарата. Терапия возобновляется в дозе 50% от предшествующей только при нормализации показателей креатинина/мочевины.

#### *Нейротоксичность*

При развитии PRES-синдрома циклоспорино А препарат должен быть отменен. Возобновление терапии не рекомендуется.

#### *Гепатотоксичность*

Снижение доз препаратов при развитии гепатотоксичности не предусмотрено.

### **ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Подход к диспансерному наблюдению соответствует наблюдению пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (см. рекомендации по

амбулаторному наблюдению пациентов после трансплантации кроветворных стволовых клеток).

## **СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Социальная и психологическая реабилитация пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом основана на междисциплинарном взаимодействии врача, психолога и социального работника. Ключевым фактором реабилитации является установление открытых доверительных отношений и формирование у пациента и его родителей ясных представлений о характере заболевания, вариантах течения болезни, возможных осложнениях и отдаленных последствиях. Необходимо указать на предопределенность неблагоприятного исхода при первичных формах лимфогистиоцитоза и обусловленную этим необходимость проведения трансплантации кроветворных стволовых клеток.

При идентификации причинного генетического дефекта необходимо обсудить с семьей возможности пренатальной диагностики.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А. и др. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей//Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2009. — Т. 88, № 4. — С. 33-40.
2. Масчан М.А., Полтавец Н.В., Скворцова Ю.В. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе у детей // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 6—14.
3. Масчан М.А. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 2011.
4. Минков М.Л., Новичкова Г.А. Цельгер Г., Чернов В.М., Штайнер М. Гистиоцитозы детского возраста / Под ред. Х. Гаднера и А. Г. Румянцева. — Изд.: МАКС Пресс, Москва, 2005: 156с.
5. Новичкова Г.А. Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы у детей: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — М., 1999.
6. Новичкова Г.А., Минков М.Л., Масчан М.А. Гистиоцитозы. В кн.: Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 891-911.

7. Полтавец Н.В., Масчан М.А., Масчан А.А. и др. Мутации в гене UNC13D — наиболее частая причина семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в группе российских больных // Мед. генетика. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 26-33.
8. Minkov M., Grois N., Heitger A. et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study// Group. Klin. Padiatr. - 2000. - Vol. 212, № 4. - P.139—144.
9. Kriz J., Eich H.T., Bruns F. et al. Radiotherapy in Langerhans cell histiocytosis - a rare indication in a rare disease // Radiat Oncol. — 2013 — Vol. 8. — P. 233.
10. Xu G., Tiu B., He G. et al. Clinical analysis of Langerhans cell histiocytosis of head and face.
11. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. - 2013. - Vol. 27, N 13. - P. 704-707.
12. Ducassou S., Seyrig F., Thomas C. et al. Investigators of the French LCH Study Group. Thymus and mediastinal node involvement in childhood Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up from the French national cohort // Pediatr Blood Cancer. -2013. - Vol. 60, N 11. - P. 1759-1765.
13. Simko S.J., Tran H.D., Jones J. et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease // Pediatr Blood Cancer. — 2014. - Vol. 61, N3.-P. 479-487.
14. Chandekar S.A., Shah V.B., Kavishwar V. Cytological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement // J. Cytol. — 2013. — Vol. 30, N1.-P. 81-83.
15. Dokmanovic L., Krstovski N., Jankovic S., Janic D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis arising in a child with Langerhans cell histiocytosis // Turk J. Pediatr. - 2014. - Vol. 54, N 4. - P. 452-457.
16. Grana N. Langerhans cell histiocytosis // Cancer Control. — 2014. — Vol. 21, N4.-P. 328-334.
- 17 Arico M., Astigarraga I., Braier J. et al. Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis of childhood // Br. J. Haematol. - 2015. - P. 241-248.
18. Jun Y., Quan Q.M., Bin W. et al. Haploidentical parental hematopoietic stem cell transplantation in pediatric refractory Langerhans cell histiocytosis // Pediatr., Transplant. - 2014. - Vol. 18, N 4. - P. 124-129.
19. Golpanian S., Tashiro J., Gerth D.J., Thaller S.R. Pediatric histiocytoses in the United States: incidence and outcomes // J. Surg. Res. — 2014. — Vol. 190, N1.-P. 221-229.

20. Pagni F., Fazio G., Zannella S. et al. The role of PAX5 and C/EBP  $\beta$  in atypical non-Langerhans cell histiocytic tumor post-acute lymphoblastic leukemia//Leukemia. — 2014. — Vol. 28, N 6. — P. 1377-1379.
21. Kim B.E., Koh K.N., Suh J.K. et al. Clinical features and treatment outcomes of Langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from Korea histiocytosis working party // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 2014. — Vol. 36, N 2. — P. 125— 133.
22. Mehta B., Venkatramani R. Images in clinical medicine. Langerhans'-cell histiocytosis//N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 371, N 11. — P. 1050.
23. Martin A., Macmillan S., Murphy D., Carachi R. Langerhans cell histiocytosis: 23 years' paediatric experience highlights severe long-term sequelae // Scott. Med. J. - 2014. - Vol. 59, N 3. - P. 149-157.
24. Ribeiro K.B., Degar B., Antoneli C.B. et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of langerhans cell histiocytosis // Pediatr. Blood Cancer. - 2015. - Vol. 62, N 6. - P. 982-987.
25. Salotti J.A., Tennant P.W., Windebank K, Rankin J. Langerhans cell histiocytosis in children with congenital anomalies: a population-based record linkage study // Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol. — 2015. — Vol. 103, N2. - P. 157-160.