КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CASE REPORT

DOI: 10.17816/mechnikov2018102113-120

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ И АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

А.Р. Белогуров¹, В.И. Мазуров², Е.Н. Цыган¹, В.В. Тыренко¹, М.М. Топорков¹, И.С. Буряк¹,
С.В. Воронин¹, А.В. Соболев¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Белогуров А.Р., Мазуров В.И., Цыган Е.Н., и др. Гемофагоцитарный синдром и анкилозирующий спондилит // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 113–120. doi: 10.17816/mechnikov2018102113-120

Поступила в редакцию: 25.04.2018

Принята к печати: 15.06.2018

♦ Гемофагоцитарный синдром развивается вследствие избыточной активации иммунной системы, возникающей, как правило, в ответ на инфекцию, новообразование или в результате аутоиммунного заболевания, приводящей к неконтролируемому гипервоспалительному синдрому, повреждениям внутренних органов, цитопении и летальному исходу. Диагностика синдрома сложна и основывается на критериях, принятых Обществом по изучению гемофагоцитарного синдрома в 2004 г. Терапия предполагает применение комбинации цитостатиков и глюкокортикоидов и проводится длительно. В статье представлено описание клинического случая гемофагоцитарного синдрома у пациентки с анкилозирующим спондилитом.

♦ **Ключевые слова:** Гемофагоцитарный синдром, аутоиммунные заболевания, гипервоспалительный синдром, анкилозирующий спондилит.

HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME AND ANKYLOSING SPONDYLITIS

A.R. Belogurov¹, V.I. Mazurov², E.N. Tcigan¹, V.V. Tyrenko¹, M.M. Toporkov¹, I.S. Buryak¹,
S.V. Voronin¹, A.V. Sobolev¹

¹ Chair of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Therapy and Rheumatology Department of the. E.E. Eyhvalda SZGMU them. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Belogurov AR, Mazurov VI, Tcigan EN, et al. Hemophagocytic syndrome and ankylosing spondylitis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):113-120. doi: 10.17816/mechnikov2018102113-120

Received: 25.04.2018

Accepted: 15.06.2018

♦ Hemophagocytic syndrome is a consequence of excessive activation of the immune system that develops as a rule in response to infection, neoplasm or as a result of an autoimmune disease leading to uncontrolled hyperinflammatory syndrome, internal injuries, cytopenia and death. The diagnosis of the syndrome is complex and is based on the criteria accepted by the society for the study of hemophagocytosis syndrome in 2004. Therapy involves the use of a combination of cytostatics and glucocorticoids and is carried out for a long time. The article describes the clinical case of hemophagocytic syndrome in a patient with ankylosing spondylitis.

♦ **Keywords:** Hemophagocytic syndrome, autoimmune disease, hyperinflammatory syndrome, ankylosing spondylitis.

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) представляет собой редко диагностируемое, тяжелое заболевание, которое является следствием неспособности иммунной системы справиться с чужеродным агентом и характеризуется

избыточной активацией клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, гиперцитокинемией, приводящей к системной воспалительной реакции, повреждениям внутренних органов и цитопении [1]. ГФС обязательно сопровождается

ется фагоцитозом форменных элементов крови тканевыми макрофагами (гемофагоцитозом) [2–4]. Выделяют первичный ГФС (врожденный) и вторичный (ассоциированный). Первичный ГФС обусловлен генетическими мутациями, вторичный — развивается как осложнение основного заболевания [5]. В ревматологии вместо термина ГФС часто употребляют термин «синдром активации макрофагов» (САМ) [6–8], который может развиваться почти при любой ревматической болезни [9–11].

Механизм развития ГФС независимо от причины, ее вызвавшей, одинаков: нарушение функциональной активности Т-клеток и естественных киллеров (NK) приводит к потере ими способности адекватно реагировать на этиологический фактор. NK- и Т-клетки начинают выделять большое количество провоспалительных цитокинов, активирующих моноцитарно-макрофагальную систему, развивается тяжелая системная воспалительная реакция, приводящая к полиорганной недостаточности и летальному исходу [1, 12, 13].

В связи с тем что клинические проявления ГФС неспецифичны (лихорадка, поражение печени и селезенки, отечный синдром, неспецифическая кожная сыпь, геморрагический синдром, симптомы поражения нервной системы) диагностика его крайне сложна [5, 13–15]. Тяжесть ГФС варьирует от легкой с минимальной выраженностью симптомов до крайне тяжелой. Лихорадка представляет собой один из главных клинических симптомов ГФС. Она всегда устойчива к противомикробному лечению, однако нормализуется в результате иммуносупрессивной терапии [16, 17]. Поражение печени может быть от бессимптомного течения с лабораторными изменениями в крови до развития тяжелой печеночной недостаточности [16]. Спленомегалия варьирует от выраженной до минимальной, когда выявляется лишь при инструментальных исследованиях. Кожный синдром может протекать в форме генерализованной макулопапулезной сыпи, эритродермии, отека, панникулита, кореподобной сыпи или пурпуры. Поражение легких при ГФС также может иметь различную степень выраженности, вплоть до развития тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких [1]. У 30–35 % пациентов развиваются разнообразные симптомы поражения ЦНС (выраженная общая слабость, снижение уровня сознания, паралич нервов, судороги, психомоторное возбуждение). При МРТ головного мозга могут

обнаруживаться очаги демиелинизации [11]. При отсутствии специфических клинических проявлений ГФС свойственны характерные изменения лабораторных показателей [18]: цитопения периферической крови с вовлечением двух и более ростков кроветворения; изолированная гипофибриногенемия; гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, повышение уровня ферритина [19]. Наблюдается снижение функциональной активности NK-клеток [20–24, 27], увеличение концентрации растворимых рецепторов к ИЛ-2 (sCD25) в сыворотке крови [24–26]. Обнаруживается феномен гемофагоцитоза [28], на поздних этапах — выраженное обеднение костного мозга с формированием картины аплазии кроветворения.

Обществом по изучению гистиоцитозов разработаны диагностические критерии гемофагоцитарного синдрома (Histocyte Society, 2004). Для установления диагноза необходимо наличие 5 из 9 нижеперечисленных критериев [29].

Критерии HLH-2004 (Criteria of HLH-2004)

Обнаружение мутаций генов *PRF1*, *UNC13D*, *Munc18-2*, *STX11* или присутствие 5 из 9 признаков:

- 1) персистирующая лихорадка выше 38,5 °C в течение более 7 дней;
- 2) спленомегалия;
- 3) гепатомегалия;
- 4) двух- или трехростковая цитопения, то есть гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты < 100 · 10⁹/л, нейтрофилы < 1 · 10⁹/л;
- 5) гипертриглицеридемия (≥ 3 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (< 1,5 г/л);
- 6) морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах;
- 7) низкое или полное отсутствие активности NK-клеток;
- 8) ферритин > 500 нг/мл;
- 9) повышение уровня растворимого sCD25 в крови.

Все пациенты с подозрением на гемофагоцитарный синдром с целью контроля системного воспаления и предотвращения необратимых повреждений органов должны получать комбинированную иммуносупрессивную химиотерапию дексаметазоном, этопозидом и циклоспорином-А [13]. Течение инфекций и глубокая нейтропения не являются основанием для отсрочки начала терапии [13]. В лечении выделяют два этапа: инициальная терапия и поддерживающая терапия. Курс

инициальной терапии проводится в течение 8 недель. Цель инициальной терапии — достижение полного (разрешение всех клинических и лабораторных признаков заболевания) либо частичного (отсутствие лихорадки) ответа [1]. Поддерживающая терапия начинается немедленно по завершении инициальной терапии, ее целью является сохранение клинико-лабораторной ремиссии [28]. Длительность поддерживающей терапии не ограничена временным интервалом.

В литературе мы не встретили описаний клинических случаев анкилозирующего спондилита, осложненного развитием ГФС, в связи с чем решили привести случай ГФС у пациентки с анкилозирующим спондилитом, проходившей стационарное обследование и лечение в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (далее — ВМедА) в 2017 г.

Пациентка Т., 46 лет, в поле зрения клиники с 2015 г. Из анамнеза: дебют суставного синдрома в 1996 г. с артритов суставов кистей, стоп, артралгий коленных и плечевых суставов на фоне наследственной предрасположенности к ревматическим заболеваниям по материнской линии (ревматоидный артрит) и поливалентной лекарственной аллергии. Лечилась в ЦРБ по месту жительства с положительным эффектом от внутрисуставного введения кеналога (медицинская документация не представлена). До 2007 г. суставной синдром не рецидивировал.

В 2007 г. впервые отмечены болевой синдром воспалительного характера в позвоночнике со скованностью в утренние часы, ускорение СОЭ, склерозирование и частичное прослеживание крестцово-подвздошных сочленений (КПС) при рентгенографии. В условиях стационара верифицирован диагноз болезни Бехтерева, рекомендована медикаментозная терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и сульфасалазином 2 г/сут.

В 2011 г. в связи с сохранением на фоне терапии болей во всех отделах позвоночника, периферического суставного синдрома, острофазовой лабораторной активности, периодическим появлением высыпаний синячкового типа на коже конечностей, эритемы на лице, шее, в зоне декольте, миалгии нижних конечностей, похуданием на 3 килограмма в течение года, общей слабостью и повышенной утомляемостью обследована в ревматологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

В результате обследования были исключены паранеопластический синдром, инфекционные

заболевания, реактивный артрит, был отклонен диагноз болезни Бехтерева на основании оценки рентгенограмм КПС («суставные поверхности крестцово-подвздошных сочленений ровные, четкие»). В связи с трехростковой цитопенией выполнена стерильная пункция — данных за заболевания крови не получено; консультирована в НИИ ревматологии (Москва) — клинических и иммунологических маркеров системной красной волчанки не выявлено. Несмотря на это, было принято решение, что имеющееся заболевание может быть дебютом системной красной волчанки (СКВ), установлен диагноз: «СКВ, хроническое течение, умеренной степени активности, транзиторный синдром „бабочки“, полиартралгии; остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника». Тогда же назначена базисная терапия: плаквенил 200 мг/сут и преднизолон в дозе 10 мг/сут с постепенным снижением до 5 мг/сут, которые пациентка регулярно принимала. В дальнейшем в связи с продолжающимися беспокоить болью в позвоночнике и суставах воспалительного характера неоднократно проходила стационарное обследование и лечение в ревматологических стационарах, диагностическое представление и характер терапии пациентки не менялись.

В 2015 г. в связи с продолжающимися беспокоить жалобами на боль в позвоночнике консультирована ревматологом ВМедА, при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС выявлены признаки двустороннего сакроилеита II стадии, дегенеративные изменения крестцово-подвздошных сочленений. С целью дообследования госпитализирована в клинику факультетской терапии ВМедА. На основании российской версии модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС (боль воспалительного характера в нижней части спины, двусторонний сакроилеит II стадии, HLA-B27-позитивность) в клинике был установлен диагноз: «анкилозирующий спондилит, развернутая стадия, активность II, HLA B27 (+), ФК 2. Вторичный полиостеоартроз с преимущественным поражением тазобедренных и коленных суставов». Рекомендован постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов под прикрытием гастропротекторов. Диагноз СКВ не подтвержден, с чем категорически не соглашалась пациентка и продолжала прием плаквенила и преднизолона (5 мг/сут) в связи с личным опытом их позитивного эффекта на периферический суставной синдром. На фоне данной терапии состояние оставалось стабильно удов-

летворительным (клинический анализ крови от 29.09.2016: эритроциты — $3,40 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 118 г/л; тромбоциты — $204 \cdot 10^{12}/л$; лейкоциты — $6,1 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 12 мм/ч).

В сентябре 2016 г. стали беспокоить выраженные боли в эпигастрии. При выполнении ФГДС выявлена язва пилорического отдела желудка, состояние расценено как медикаментозная язва, пациентка госпитализирована в гастроэнтерологический стационар, НПВС и глюкокортикостероиды (ГКС) отменены. На фоне отмены указанных препаратов возобновились и усилились боли, скованность в суставах и позвоночнике, в анализах крови начала прогрессировать цитопения (клинические анализы крови в динамике от 18.10.2016: эритроциты — $3,5 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 117 г/л; тромбоциты — $225 \cdot 10^{12}/л$; лейкоциты — $5,6 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 45 мм/ч; от 16.11.2016: эритроциты — $3,1 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 99 г/л (сывороточное железо — 20,1 мкмоль/л); тромбоциты — $189 \cdot 10^{12}/л$; лейкоциты — $2,2 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 50 мм/ч).

После консультации ревматолога возобновлен прием НПВС и ГКС (мелоксикам 7,5 мг/сут внутрь и дексаметазон 4 мг/сут в/в кап.). В течение четырех месяцев стационарного лечения в профильном гастроэнтерологическом отделении на фоне интенсивной противоязвенной терапии язва желудка зарубцевалась, в январе 2017 г. пациентка была выписана из стационара. При выписке в гемограмме сохранялась цитопения (клинический анализ крови от 10.01.2017: эритроциты — $3,2 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 107 г/л; тромбоциты — $179 \cdot 10^{12}/л$; лейкоциты — $2,7 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 20 мм/ч).

В апреле 2017 г. ухудшение состояния, возобновление абдоминального болевого синдрома, выраженных болей в суставах, присоединение фебрильной лихорадки до $39-40^\circ\text{C}$ в первой половине дня с ознобом и последующей самостоятельной нормализацией ее в вечернее время. Пациентка лечилась самостоятельно, не меняя терапии, без положительного эффекта.

В мае 2017 г. осмотрена инфекционистом, данных за острую и обострение хронической инфекции не выявлено. Тогда же осмотрена ревматологом и с целью уточнения диагноза госпитализирована в ревматологическое отделение клиники факультетской терапии ВМедА. При поступлении предъявляла жалобы на ежедневную изнуряющую гектическую лихорадку с ознобами и тошнотой, самостоятельно снижающуюся в вечернее время до нормальных или субфебрильных значений; постоянную боль

(по ВАШ — 40–50 мм) в тазобедренных, коленных суставах, поясничном отделе позвоночника, усиливающуюся при физической нагрузке и лихорадке; схваткообразную боль в эпигастрии; симметричные миалгии мышц плечевой зоны, бедер, икроножных мышц; выраженную общую слабость (по ВАШ — 90–100 мм); быструю утомляемость (по ВАШ — 90–100 мм); одышку при ходьбе по ровной местности; похудание на 10 кг за последние 1,5 месяца. При первичном объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, обусловленное наличием лихорадки, суставного синдрома, истощением, сопутствующей патологией. Температура тела — $38,3^\circ\text{C}$. Сознание ясное, но астенизированное. В связи с болевым синдромом с трудом передвигается в пределах палаты. Астенического телосложения, пониженного питания (рост — 153 см, вес 40 кг, ИМТ — $17,1 \text{ кг}/\text{м}^2$). Кожные покровы цвета загара (гиперпигментация в местах естественных складок кожи — со слов с детства), сухие; резко отграниченная, выраженная бледность и гипотермия дистальных фаланг пальцев кистей и стоп. Видимые слизистые бледно-розовые. Язык сухой, обложен белым налетом. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Физиологические изгибы позвоночника сглажены. Пальпация остистых отростков чувствительна во всех отделах позвоночника, безболезненна паравертебрально. Синовиты лучезапястных, коленных и голеностопных суставов, болезненность при движениях в них и в плечевых суставах. Боковое сдавление кистей и стоп безболезненно. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей, болезненность при пальпации мышц верхней трети плеча симметрично. Позвоночные пробы: расстояние от козелка до стены — 15 см, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника — 5 см, сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера) — 4 см, максимальное расстояние между лодыжками — 105 см, ротация в шейном отделе позвоночника — 60° градусов, экскурсия грудной клетки — 4 см. Пульс симметричный, ритмичный, 92 в минуту, удовлетворительных качеств. Патологические пульсации в прекардиальной области отсутствуют. Границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, приглушены. На верхушке I тон ослаблен, короткий систолический шум. АД на обеих руках 100/65 мм рт. ст. ЧДД — 16 в минуту. При перкуссии определяется ясный легочный звук, укорочение перкуторного звука в нижних отделах правого легкого. Аускультативно

дыхание везикулярное, ослабленное преимущественно справа в нижних отделах, хрипов нет. Живот симметричный, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Правая доля печени выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Размеры по Курлову — $11 \times 9 \times 7$ см. Селезенка не пальпируется. В положении лежа и стоя почки не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Щитовидная железа не пальпируется. Вторичные половые признаки развиты по женскому типу. Признаков очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В результатах обследования обращали на себя внимание: трехростковая цитопения (лейкопения — $2,7 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 85 г/л, тромбоциты — $65 \cdot 10^9/\text{л}$), острофазовая лабораторная активность (СОЭ — 61 мм/ч, СРБ — 111 мг/л), положительный прокальцитонинный тест — 2,03 нг/мл; гиперферритинемия — 632 нг/мл, ПТИ — 62 %, фибриноген — 4,25 г/л; гипопроteinемия — 55 г/л, гипоальбуминемия — 30 г/л, гипонатриемия — 123,5 ммоль/л, гипертриглицеридемия — 5,01 ммоль/л; в стерильном пункте — нормобластический эритропоэз, фрагментация ядер эритрокариоцитов на уровне окисленных форм; миелоидный росток сужен до 28,8 %, задержка созревания клеток миелоидного ряда, токсическая зернистость; большое количество макрофагов с гранулами гемосидерина; мегакариоциты преимущественно полихроматофильные и оксифильные гиперлопастные формы; тромбоцитопообразование снижено. При бактериологическом исследовании крови на высоте лихорадки дважды положительный высев *E. coli*.

Следует отметить что неоднократные последующие бактериологические исследования других биологических жидкостей роста микрофлоры не дали. При повторном проведении ФГДС обнаружены две язвы желудка и язва пищевода. По данным МРТ выявлены выраженный трабекулярный отек головок плечевых костей и суставных поверхностей акромиально-ключичных суставов, асептический некроз головок бедренных костей, инфаркты костного мозга бедренных костей в зоне больших вертелов, двусторонний отек костного мозга в дистальном эпифизе бедренной кости, большеберцовых костей, надколенников, двусторонний асептический некроз блока таранной кости и заднего края большеберцовой кости слева. По результатам углубленного обследования очагов локализованной инфекции новообразований, тубер-

кулеза, заболеваний крови выявлено не было. Принимая во внимание наличие синдрома системного воспалительного ответа, высев *E. coli* в крови первоначально, был выставлен диагноз криптогенного сепсиса. Назначена терапия: режим — 2, индивидуальная диета, внутривенное введение дорипрекса 1500 мг/сут, амикацина 1000 мг/сут, флуконазола 100 мг/сут, альбумина 10 % 100 мл, *per os* — метипред 5 мг/сут, рабепразол 40 мг/сут, альмагель А, препараты кальция и витамина D. На фоне терапии регистрировалась положительная динамика — отмечалось снижение уровня прокальцитонина до 0,43 нг/мл, в то же время продолжали нарастать цитопения и анемия (17.06.17 — гемоглобин 58 г/л, эритроциты — $1,73 \cdot 10^{12}/\text{л}$, МСН — 34 фл, лейкоциты — $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$), что потребовало проведения гемокомпонентной заместительной терапии (эритроцитарная взвесь и тромбоконцентрат).

Несмотря на проводимую терапию сохранялась фебрильная лихорадка (39–40 °С), снижающаяся после внутривенного введения перфалгана или литической смеси. В связи с отсутствием положительной динамики пациентка была консультирована септологом, которым было вынесено заключение о возможном вероятном грибковом генезе сепсиса. В связи с отсутствием возможности верификации грибковой инвазии *ex juvantibus* проведен курс противогрибковой терапии каспофунгином без положительного эффекта. В результате продолжающегося диагностического поиска в крови была выявлена высокая концентрация CMV и EBV (CMV — $1,2 \cdot 10^5$ копий/ 10^5 клеток, EBV — $3,1 \cdot 10^3$ копий/ 10^5 клеток). Был проведен курс противовирусной терапии (ганцикловир в течение 21 дня), также не купировавшей симптомы.

Учитывая сложности диагностики и лечения, полиморбидность, эмоциональную лабильность пациентки с негативным восприятием врачебной трактовки ситуации и назначаемой терапии, для определения объема обследования и дальнейшей лечебной тактики неоднократно проводились консилиумы с привлечением специалистов смежных специальностей. По заключениям консилиумов (с участием инфекциониста, септолога, хирурга, гастроэнтеролога, ревматолога, гематолога, челюстно-лицевого хирурга, рентгенолога) активность системной красной волчанки признана минимальной (индекс *SELENA SLEDAI* = 2, иммунологические маркеры заболевания не выявлены) и не могла объяснить выраженность клинико-лаборатор-

ных данных. В связи с чем в качестве основного диагноза (который рассматривался как этапный) был выставлен «анкилозирующий спондилит, развернутая стадия, двусторонний сакроилеит IIb стадии с системными проявлениями (энтезиты и энтезопатии) высокой степени активности (ASDAS_{CRP} — 2,8), HLA B27-ассоциированный». Системная красная волчанка сохранена в качестве конкурирующего заболевания. Множественные (две) язвы пилорического отдела желудка, смешанного генеза, язва нижней трети пищевода, вторичный иммунодефицит, сепсис, асептические некрозы головок бедренных костей второй степени, головок плечевых костей; бедренных костей, блока таранной кости и заднего края большеберцовой кости слева, недостаточность питания вынесены в качестве осложнений. Несмотря на интенсивную терапию, сохранялись ежедневные эпизоды лихорадки до фебрильных цифр (39–40 °C).

В связи с отсутствием положительной динамики в июне 2017 г. пациентка консультирована академиком РАМН В.И. Мазуровым, которым был клинически определен диагноз гемофагоцитарного синдрома, развившегося у пациентки с анкилозирующим спондилитом на фоне длительного немотивированного приема ГКС и вторичного иммунодефицита. С целью морфологического подтверждения наличия ГФС по рекомендации академика В.И. Мазурова выполнена трепанбиопсия костного мозга. По данным гистологического заключения, данного профессором Ю.А. Криволаповым: «гистологические проявления аплазии миелоидной ткани и гемофагоцитоза». После получения гистологического заключения на основании критериев HLH-2004, с учетом совокупности диагностических критериев (*персистирующая лихорадка выше 38,5 °C в течение более 7 дней, гепатомегалия, трехростковая цитопения, гипертриглицеридемия, морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, ферритин > 500 нг/мл*) был установлен диагноз: «вторичный гемофагоцитарный синдром, развившийся у пациентки с анкилозирующим спондилитом и вторичным иммунодефицитом».

Учитывая полиморбидность и тяжелое состояние больной, предполагаемую высокую вероятность развития осложнений от планируемой терапии, решением консилиума с участием гематологов протокол терапии ГФС был скорректирован: этопозид был заменен на циклофосфан. С 17 июля 2017 г. терапия выглядела следующим образом: режим палатный, диета —

специальные питательные смеси, дексаметазон 20 мг/сут в/в; циклоспорин 100 мг/сут; циклофосфан 400 мг/нед.; кансидас 50 мг/сут; ганцикловир 250 мг/сут; рабепразол 40 мг/сут, актовегин 10 мл в/в, квамател 20 мг/сут, альбумин 10 % 100 мл; гемокомпонентная, инфузионная терапия, хилак форте, де-нол, альмагель; раствор кандид для полости рта. При подъемах температуры выше 38,5 °C вводили парацетамол в дозировке 1,0 г в/в капельно.

На фоне иммуносупрессивной терапии в сочетании с глюкокортикоидами, противовирусной и эмпирической противогрибковой, гепатопротекторной и антисекреторной терапии к концу июля наметилась положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, купирования лихорадки, увеличения массы тела (с 42 до 48 кг) и нарастания уровня показателей гемограммы (лейкоциты — $3,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $174 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,05 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 107 г/л). На фоне терапии состояние пациентки оставалось относительно удовлетворительным, температура тела сохранялась в пределах нормы, однако наблюдалась умеренная цитопения.

Через две недели на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии цитопения стала нарастать, в течение недели уровень лейкоцитов снизился до $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $87 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов — до $2,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, развился рецидив фебрильной лихорадки. Лихорадка была расценена как нейтропеническая, по протоколу терапии фебрильной нейтропении инициирована двухкомпонентная антибактериальная терапия (внутривенно зинforo 1200 мг/сут + метронидазол 1,5 г/сут). Однако в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии состояние пациентки было расценено как ухудшение течения ГФС на фоне недостаточной иммуносупрессивной терапии, решением консилиума циклофосфан был заменен на этопозид. После начала терапии этопозидом лихорадка купировалась и не рецидивировала, однако сохранялась и продолжала нарастать цитопения (лейкопения 4-й ст., агранулоцитоз, анемия 2-й ст., тромбоцитопения 2-й ст.). В лечение были добавлены стимуляторы роста гемопоэза (бинокрит, револейд, нейпомакс). На девятый день терапии этопозидом состояние пациентки ухудшилось — лихорадка до 39–40 °C, в крови высеяна *Klebsiella pneumoniae*, резистентная ко всем основным антибиотикам. Прокальцитонинотест составил 31,7. Критериально был установлен диагноз «сепсис», введение этопозиды прекращено, нача-

та внутривенная антибактериальная терапия цефтриаксоном и амикацином в максимальных дозировках 4 и 1,5 г/сут соответственно. Продолжены противовирусная, противогрибковая, гемокомпонентная и симптоматическая терапия. Учитывая сохранение на фоне проводившейся терапии фебрильной лихорадки, цефтриаксон и амикацин были заменены на дорипенем, ванкомицин, метронидазол, в/в им-биоглобулин 150 мл/сут.

Несмотря на назначенную терапию, на вторые сутки после замены антибактериальной терапии у пациентки отмечалось резкое ухудшение состояния в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне септического шока. Пациентка была переведена в ОРИТ, однако, невзирая на проводимую интенсивную терапию, через 7 ч развился летальный исход.

По результатам вскрытия расхождения диагноза выявлено не было. Суммарная длительность стационарного лечения в ходе госпитализации составила 124 дня. Вышеописанный клинический случай продемонстрировал, что даже при проведении современной комплексной терапии ГФС лечение данной нозологической формы крайне сложное и в большинстве случаев заканчивается неблагоприятно.

Ретроспективно анализируя данный клинический случай, мы сделали заключение о том, что клиничко-лабораторные проявления, первоначально зафиксированные в 2011 г. и расцененные как признаки СКВ (*цитопения, кожный и суставной синдромы, субфебрилитет*), были по сути проявлениями ГФС, который протекал в легкой форме и не прогрессировал только благодаря длительному анамнезу иммуносупрессивной терапии ГКС.

Литература

- Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В., и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8. – № 2. – С. 169–184. [Potapenko VG, Potikhonov NA, Baikov VV, et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults in the clinical practice of a hematologist: a review of the literature and proprietary data. *Clinical Oncohematology*. 2015;8(2):169-184. (In Russ.)]
- Масчан М.А., Новичкова Г.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 66–75. [Maschan MA, Novichkova GA. Hemophagocytic lymphogistycytosis. *Issues of modern pediatrics*. 2009;8(3):66-75. (In Russ.)]
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):95-109.
- Favara BE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome. *Semin Diagn Pathol*. 1992;9(1):63-74.
- Масчан М.А., Полтавец Н.В. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 2. – С. 15–21. [Maschan MA, Poltavec NV Gemofagocitarnyj sindrom v neotložnoj i intensivnoj pediatrii. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(2):15-21. (In Russ.)]
- Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):587-590.
- Morris JA, Adamson AR, Holt PJ. Still's disease and the virus associated haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(5):349-353.
- Prieur AM, Fischer A, Griscelli C. Still's disease and haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(11):806.
- Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015;125(19):2908-2914. doi: 10.1182/blood-2015-01-551622.
- Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(2):277-292. doi: 10.1016/j.berh.2014.03.002.
- Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1 suppl):82-89. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.014.
- Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2001;114:761-9.
- Масчан М.А., Новичкова Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. – М., 2014. [Maschan MA, Novichkova GA. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu gemofagocitarnogo limfogistiotitoza. Moscow; 2014. (In Russ.)]
- Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):259-272.
- Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 1983;140(3):221-230.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041-4052. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*. 2007;21(5):245-53. doi: 10.1016/j.blre.2007.05.001.
- Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol*. 1991;18(1):29-33.

19. Esumi N, Ikushima S, Todo S, et al. Hyperferritinemia in malignant histiocytosis, virus-associated hemophagocytic syndrome and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78:268-270.
20. Ladisch S, Poplack DG, Holiman B, et al. Immunodeficiency in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet*. 1978;1:581-583.
21. Perez N, Virelizier J, Arenzana-Seisdedos F, et al. Impaired natural killer cell activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr*. 1984;104:569-573.
22. Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, et al. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res*. 1998;44:465-468. doi: 10.1203/00006450-199810000-00001.
23. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood*. 2002;99:61-66.
24. Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer cell induced apoptosis. *Blood*. 2002;100:2891-2898.
25. Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood*. 1989;73:2128-2132.
26. Henter J-I, Elinder G, Söder O, et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1991;78:2918-2922.
27. Horne AC, Zheng C, Lorenz I, et al. Subtyping of natural killer cell cytotoxicity deficiencies in hemophagocytic lymphohistiocytosis provides therapeutic guidance. *Br J Haematol*. 2005;129:658-666.
28. Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011;118(17):4573-4584. doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
29. Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(124):124-131. doi: 10.1002/pbc.21039.

♦ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Альберт Рафаилович Белогуров / Albert R. Belogurov

Тел. / Tel.: +7(921)447-48-67

E-mail: belogurov-ar@yandex.ru