

# ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ

Лукина Е.А.

Гематологический научный центр РАМН, Москва

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

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

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

Lukina E.A.

## HEMOPHAGOCYTIC LYMPHONISTIOCYTOSIS

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

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

### Адрес для переписки:

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

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

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

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

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

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

### **Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)**

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

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

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

## **Современное определение ГЛГ**

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

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

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

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

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

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