

cytic lymphohistiocytosis? *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(1):3.

10) Sunitha Pazhaniyandi Ramamoorthi Lenin Shobhana-Sivathanu; Hemophagocytic lymphohistiocytosis with a leukemoid reaction in an infant with scrub typhus; Department of Paediatrics, ESIC Medical College & PGIMS, K.K. Nagar, Chennai 600 078, Tamil Nadu, India; *Journal of Infection and Public Health* Volume 8, Issue 6, November–December 2015, Pages 626–629

11) Elisabet Bergsten, A. H. (2017). Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *American Society of Hematology ASH Publications.*

12) Renal involvement as a unique manifestation of hemophagocytic syndrome. Roccatello D, Sciascia S, Barreca A, Naretto C, Alpa M, Quattrocchio G, Radin M, Fenoglio R. *Front Med (Lausanne).* 2022 Oct 5;9:796121.

13) Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952;27(136):519–525.

14) Kurosawa S, Sekiya N, Fukushima K, et al. Unusual manifestation of disseminated herpes simplex virus type 2 infection associated with pharyngotonsillitis, esophagitis, and hemophagocytic lymphohistiocytosis without genital involvement. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):65.

15) Yamaguchi K, Yamamoto A, Hisano M, Natori M, Murashima A. Herpes Simplex Virus 2–Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Pregnant Patient. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5):1241–4.

16) Nasser MF, Sharma S, Albers E, Sharma S, Duggal A. Pregnancy-related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Herpes Simplex Virus-2 Infection: A Diagnostic Dilemma. *Cureus.* 2018;10(3).

17) Ikumi K, Ando T, Katano H, et al. HSV-2–related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroinflammation.* 2016;3(4):e247.

18) Tanya Sajan Ponnatt, M., Cullen M. Lilley, M., & Kamran M. Mirza. (2021). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.*

19) Jan-Inge Henter, M. A. (1997). HLH-94: A Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology.*

20) K. Goudarzipour, I. M. (2013). Epstein-Barr Virus-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *pubmed central.*

21) Bindiya Salunke, I. S. (2019). Hemophagocytic Syndrome—An Approach to the Management. *pubmed central.*

22) Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation, *Blood*, 2002, vol. 100 (pg. 2367-2373)

SUMMARY

CLINICAL CASE REVIEW

Gadabadze M.¹, Kandashvili T.², Gadabadze Q.³, Geldiashvili M.³, Kipshidze S.³

CHARACTERISTICS OF HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME PROGRESSION

TSMU, DEPARTMENT OF HEMATOLOGY¹, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE #3², THE FIRST UNIVERSITY CLINIC³

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is frequently associated with multiorgan damage. HLH most commonly occurs in the context of malignancies, infectious, and rheumatic diseases, with approximately 20% of cases having an unknown etiology (63).

This study discusses the first HLH treatment protocol developed in 1994, referred to as “HLH-94,” and its subsequent revision in 2004, referred to as the “HLH-2004” protocol. The authors of this study also discuss the essential components of initial, specific therapy for HLH.

The authors describe the clinical anamnesis of patients with secondary hemophagocytic syndrome, the course of the disease, the treatment administered, and the outcome of the condition in patients seen at the TSMU First University Clinic over the past year.

In the cases presented, the diagnosis of hemophagocytic syndrome was delayed, resulting in poor patient outcomes. A complete retrospective analysis of the data was not possible due to the patients’ short follow-up period. In conclusion, a timely diagnosis of HLH and the initiation of appropriate treatment are crucial in determining the outcome of the disease.

ლიტერატურის მოკლე მიმოხილვა

გადაბაძე მ.,¹ ყანდაშვილი თ.², ჯიბუტი ნ.³, კახანაძე ა.³, დუმბაძე მ.³.

ჰემოფაგოციტური ლიმფოჰისტოციტოზი, როგორც ორბანიზმის პათოლოგიური იმუნური რეაქცია

თსუ, ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი¹, შინაგან დავადაბათა №3 დეპარტამენტი², პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა³

ჰემოფაგოციტური ლიმფოჰისტოციტოზი (HLH) არის იშვიათი, სიცოცხლისთვის საშიში მდგომარეობა, რომელიც იმუნური სისტემის გადაჭარბებული, არანორმალური რეაქციითაა გამოწვეული. HLH დროს ვითარდება პათოლოგიური იმუნური პასუხი რაიმე სახის სტიმულზე, ხშირად ეს სტიმული ინფექციაა. მიმდინარეობს მუდმივი ტიპის ცხელებით, ციტოპე-

ნით, ჰეპატოსპლენომეგალიით და HLH ბიომარკერების მომატებით [1, 15, 20]. პაციენტებს შესაძლოა განუვითარდეთ კოაგულოპათია, ღვიძლის უკმარისობა, ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანება, მულტიორგანული უკმარისობა და/ან სხვა პათოლოგია [20].

HLH-ის დროს სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მაღალია. პაციენტთა უმრავლესობას აქვს გენეტიკური დაავადებების ფართო სპექტრი, რაც რთულდება HLH სინდრომით. ამ ტიპის HLH ცნობილია როგორც პირველადი, ან ოჯახური ფორმა [25]. მეორეული ფორმა უფრო ხშირია და სპორადულად ვითარდება [6]. HLH, ასევე, შეიძლება განვითარდეს რევმატოლოგიური ან აუტოანთებითი დარღვევების მქონე პაციენტებში და მას მაკროფაგების აქტივაციის სინდრომი (MAS) ეწოდება. დაავადებები, რომელიც ყველაზე ხშირად ასოცირდება MAS-თან არის არასრულწლოვანთა სისტემური ართრიტი, მოზრდილებში განვითარებული სტილის სინდრომი და სისტემური წითელი მგლურა. HLH ყველაზე ხშირად უვითარდებათ ახალშობილებს დაბადებიდან 18 თვემდე, თუმცა შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერ ასაკში [1].

ახალგაზრდა ასაკში HLH თითქმის თანაბარი სიხშირით გვხვდება ორივე სქესის პაციენტებში. თუმცა მოზრდილი კაცები უფრო ხშირად ავადდებიან, ვიდრე ქალები. დიაგნოზის დასმა ხშირად ვერ ხერხდება, რაც ართულებს ზოგად პოპულაციაში დაავადების სიხშირისა და გავრცელების ზუსტად დადგენას [25].

HLH მიმდინარეობა მძიმეა, სხვა, უმეტეს ანთებით დაავადებებთან შედარებით: იმუნო-ქიმიოთერაპიული მკურნალობის სტრატეგიამდე HLH-ის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში გადარჩენადობის მაჩვენებელი 10%-ზე ნაკლები იყო [30]. HLH-94-ის მიხედვით, 5-წლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებელი იყო 54%. არანამკურნალები პაციენტების შემთხვევათა 94% სიკვდილით დასრულდა პირველი 8 კვირის განმავლობაში [31]. HLH-ით დიაგნოსტირებულ პაციენტთა 40%-80%-ს უდგინდება გენეტიკური კვლევით დადასტურებული მემკვიდრეობითი დაავადება [17].

HLH-ით დაავადებულ პაციენტებში გვხვდება NK და ციტოტოქსიკური თ უჯრედების ფუნქციის დეფექტი. უცხო აგენტით სტიმულაციის შედეგად აქტიურდება T უჯრედები და მაკროფაგები, რომლებიც წარმოქმნიან პროანთებით ციტოკინებს, როგორებიცაა: IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-16, IL-18. მაკროფაგების ქრონიკული სტიმულაცია ზემოთ ჩამოთვლილი ციტოკინებით, განსაკუთრებით IFN- γ -ით და TNF- α -ით, იწვევს მაკროფაგების ქრონიკულ გააქტიურებას და მათ ანორმალურ ქცევას [1, 2].

ჰიპერციტოკინემია იწვევს სისხლმზადი უჯრედების ზედაპირზე CD47-ის ექსპრესიის შემცირებას. ამავდროულად, CD47-ის ნორმალურად ფუნქციობა გადამწყვეტ როლს თამაშობს აუტოტოლერანტობის შენარჩუნებაში. CD47-ის დაქვეითება კი ხელს უწყობს პროფაგოციტური ფაქტორების გააქტიურებას (მათ შორის კალრეტიკულინის), რაც, თავის მხრივ, მაკროფაგებს ააქტიურებს და ძვლის ტვინში იწვევს ერითროციტების, ლეიკოციტების, თრომბოციტების და მათი წინამორბედების ფაგოციტირებას [3]. ალტერნატიული თეორიის მიხედვით, არაეფექტურად ხდება ანტიგენის ელიმინაცია, რის შედეგადაც მიმ-

დინარეობს იმუნური სტიმულაცია და შეუსაბამო ჰემოფაგოციტოზი [4].

HLH-ისადმი განწყობის მრავალი გენეტიკური მიზეზი არსებობს. პირველად აღმოაჩინეს გენი PRF1 [5]. PRF1 კოდირებს პერფორინს. პერფორინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში ციტოტოქსიკური T უჯრედების გრანულულების შიგთავსი ვერ აღწევს სამიზნე უჯრედებში, რის გამოც ვერ ხორციელდება სამიზნე უჯრედების აპოპტოზი, რაც იწვევს ანთებითი ციტოკინების ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნას. პერფორინის დეფიციტის მქონე პაციენტები კლასიფიცირდებიან როგორც ოჯახური HLH ტიპი 2. HLH ტიპი 1-ის გამომწვევი მიზეზი ჯერ კიდევ დაუდგენელია. ოჯახური HLH ტიპი 3-5 გამომწვეულია UNC13D, STX11 და STXB2 - გენების მუტაციით. აღნიშნული გენების ცილოვანი პროდუქტები კრიტიკულ როლს თამაშობს ციტოტოქსიკური გრანულულების ეკზოციტოზში [6].

X-თან შეჭიდული ლიმფოპროლიფერაციული დაავადებები (XLPS), რომლებიც გამომწვეულია SH2D1A (XLP1) და XIAP (XLP2) პათოლოგიური ვარიანტებით, იწვევს HLH-ს, სხვა კლინიკურ გამოვლინებებთან ერთად. SH2D1A კოდირებს SLAM (სასიგნალო ლიმფოციტური აქტივაციის მოლეკულა) ასოცირებულ პროტეინს (SAP), რომელიც გადამწყვეტია სასიგნალო ლიმფოციტური აქტივაციის მოლეკულის რეცეპტორების სიგნალიზაციის რეგულირებისთვის.

შეძენილი HLH-ის პათოფიზიოლოგია რთულია. უკანასკნელი კვლევების მიხედვით, მოზრდილებში HLH განვითარებას იწვევს ზოგიერთი გენის მონოალელური მუტაცია, რომელსაც ერთვის ინფექცია, ნეოპლაზია ან აუტოიმუნური დარღვევა [7, 8, 9]. ვარაუდობენ, რომ ამ შემთხვევაში პროანთებითი მედიატორების გამომუშავება შეიძლება TLRs-ის მდგრადი აქტივაციის შედეგად [2].

ლიტერატურაში აღნიშნულია დენგეს ცხელებასთან ასოცირებული HLH-ის შემთხვევა, რომელიც გამოვლინდა ცხელებით, აბდომინური ტკივილით, პანციტოპენიით და სპლენომეგალიით. გენეტიკური ტესტირებით პაციენტს აღმოაჩნდა ჰომოზიგოტური მუტაცია STXB2 გენში. ეს მუტაცია ასოცირებულია აუტოსომურ-რეცესიულ ოჯახურ HLH-თან, მაპროვოცირებელი ფაქტორი კი დენგეს ცხელება გახდა [21].

გენეტიკური წინასწარ განწყობის გარეშე განვითარებულ დაავადებას მეორადი HLH ეწოდება. მეორადი HLH-ის ყველაზე ხშირ ტრიგერებს მიეკუთვნება: ვირუსული ინფექციები (29%), დნმ ვირუსები (ეპშტეინ-ბარის ვირუსი - EBV), ციტომეგალოვირუსი და ადენოვირუსი, უჯრედშიდა პათოგენები (მაგ. ლეიშმანია), სხვა ინფექციები (20%), ლიმფომა, რევმატული პათოლოგია (7%), HIV (6%), ავთვისებიანი სიმსივნეები (27%), განსაკუთრებით T-უჯრედოვანი და NK-უჯრედოვანი ლიმფომა ან ლეიკემიები, დიფუზური BB-უჯრედოვანი ლიმფომა და ჰოჯკინის ლიმფომა [10].

EBV არის ყველაზე გავრცელებული ინფექცია, რომელიც ასოცირდება HLH-თან [26]. შემთხვევათა უმეტესობა დაფიქსირებულია აზიაში, რაც შეიძლება აზიაში არსებული EBV-ის უფრო პათოგენური შტამით იყოს გამომწვეული [27]. საინტერესოა, რომ EBV-თან ასოცირებულ HLH-ით დაავადებულ მამრობითი სქე-

სის პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეთ მუტაციები SH2D1A გენში, რომელიც ტრადიციულად ასოცირდება XLPS-თან, რომელიც ხასიათდება იმუნოდეფიციტით EBV-ს მიმართ.

გამოვლინდა HLH კავშირი ბაქტერიებთან, პროტოზოულ, პარაზიტულ და სოკოვან გამომწვევებთან, ლეიშმანიასა და მალარიასთან. HLH-თან დაკავშირებული ყველაზე გავრცელებული ბაქტერიული ინფექციებია *Babesia sp.*; *Bartonella sp.*; *Borrelia sp.*; *Brucella sp.*; *Coxiella burnetii*; *Leptospira sp.*; *Ehrlichia chaffeensis* [28].

მეორადი HLH შემთხვევების უმეტესობა ჰემატოლოგიურ სიმსივნეებთან ასოცირდება, ბავშვებში მწვავე B-ლიმფობლასტურ ლეიკემიასთან. ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს გამოთავისუფლებული ციტოკინები, ძირითადად IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ და TNF- α , მიჩნეულია მთავარ გამომწვევ ფაქტორად [29].

B უჯრედულ არაჰოჯკინის ლიმფომასთან ასოცირებული HLH იშვიათია, თუმცა აღწერილია 7 კლინიკური შემთხვევა, რომელთაგან ყველას ქვეტიპი დიფუზური, ფართო B უჯრედოვანი ლიმფომაა, ხოლო ფენოტიპი C19+, CD20+, S-Ig+, CD10-, ზოგიერთ შემთხვევაში - CD5-ის გამოვლენით [22].

სხვადასხვა აუტოიმუნური დარღვევის ფონზე HLH მეტად ასოცირებულია სისტემურ წითელ მგლურასთან.

აღწერილია 58 წლის მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტის შემთხვევა, რომელიც მონოკლონური ანტისხეულებით - პემბროლიზუმაბით (PD-1 რეცეპტორის ინჰიბიტორი) იტარებდა თერაპიას. ინფექციური გამომწვევის არარსებობის ფონზე დაასკვნეს, რომ HLH-ის ტრიგერი მეტასტაზური მელანომა არ ყოფილა, არამედ HLH განვითარება დაკავშირებული იყო პემბროლიზუმაბის გამოყენებასთან [23].

მიუხედავად იმისა, რომ იზრდება მტკიცებულებები HLH-ის პათოგენეზში გენეტიკური და იმუნოლოგიური ცვლილებების შესახებ, HLH მაინც რჩება სინდრომად, რომელიც დიაგნოსტირდება კლინიკური სიმპტომატიკის საფუძველზე [14]. დიაგნოსტიკა მოიცავს, ასევე, პაციენტის ანამნეზსა და სხვადასხვა კლინიკურ კვლევებს.

HLH-2004 მიხედვით, დიაგნოზის დადგენა შესაძლებელია შემდეგი კრიტერიუმებით: PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11 გენების მუტაციის დადგენა ან ქვემოთ ჩამოთვლილი ცხრა კრიტერიუმიდან ხუთის არსებობა: 1. პერსისტული ცხელება ($> 38.5^{\circ} - 7$ დღეზე მეტ ხანს); 2. სპლენომეგალია; 3. ჰეპატომეგალია, 4. 2 ან 3 ლეროვანი ციტოპენია. კერძოდ, ჰემოგლობინი < 90 გ/ლ, თრომბოციტები $< 100 \times 10^9$ /ლ, ნეიტროფილები $< 1 \times 10^9$ /ლ 5. ჰიპერტრიგლიცერიდემია (> 265 მგ/დლ) ან ჰიპოფიბრინოგენემია ($< 1,50$ გ/ლ); 6. ჰემოფაგოციტოზის მორფოლოგიურ სურათი ძვლის ტვინში, ელენთასა და ლიმფურ კვანძებში; 7. NK-უჯრედების აქტივობის შემცირება ან არარსებობა; 8. ფერიტინი > 500 ნგ/მლ; 9. სისხლში ხსნადი sCD25 დონის მომატება. ასევე, მონოდებულია A.h.Fillpovich მოდიფიკაცია: PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11, STXBP2 გენების მუტაციის დადგენა ან ქვემოთ ჩამოთვლილი 4 კრიტერი-

უმიდან სამის არსებობა: 1. ლიმფადენოპათია, 2. სპლენომეგალია, 3. ნევროლოგიური სიმპტომები, 4. ჰეპატომეგალია ან ქვემოთ ჩამოთვლილი 4 კრიტერიუმიდან მინიმუმ ერთის არსებობა: 1. ჰემოფაგოციტოზის მორფოლოგიური სურათი ძვლის ტვინში, ელენთასა და ლიმფურ კვანძებში; 2. ფერიტინის დონის მომატება, 3. სისხლში ხსნადი sCD25 დონის მომატება; 4. NK-უჯრედების აქტივობის შემცირება ან სხვა შესაძლო გამოვლინებები: ჰიპერტრიგლიცერიდემია, ჰიპოფიბრინოგენემია, ჰიპონატრიემია [11].

აღნიშნული კრიტერიუმები მნიშვნელოვანია დიაგნოსტიკაში, თუმცა მათი არსებობა ყოველთვის არ ადასტურებს დაავადების არსებობას. ხშირად დაავადების ადრეულ სტადიაზე არ ვლინდება 5 კრიტერიუმი. უფრო მეტიც, შესაძლოა სიმპტომები დაავადების მიმდინარეობაში საერთოდ არ გამოვლინდეს იმ შემთხვევაში, თუ საქმე გვაქვს ცნს-ის ატიპურ ან იზოლირებულ დაზიანებასთან [18]. HLH-ის სიმპტომების არასპეციფიკურობის გამო, დაავადებულები ხშირად ჰოსპიტალიზდებიან დაავადების დიაგნოსტიკამდე [12]. კლინიკური კვლევებიდან ინფორმაციულია სისხლის საერთო ანალიზი, ფერიტინის, ლიპიდური სპექტრის, ანთების მარკერებისა და კოაგულოგრამის შეფასება. ხშირად იკვლევენ ღვიძლის ფუნქციებს, ცერებროსპინალურ სითხეში ცილის არსებობას (მომატებულია დაავადებულ ბავშვთა შემთხვევათა ნახევარში) [13].

დაავადების ადრეულ სტადიაზე უნდა განისაზღვროს sCD25, ასევე, ცნობილი როგორც IL-2 რეცეპტორის α ჯაჭვი და NK-უჯრედების ფუნქცია. Jordan M. B. და თანაავტორების კვლევის [17] მიხედვით, sCD25 არის ერთ-ერთი ყველაზე სასარგებლო და ინფორმაციული ანთებითი მარკერი, რადგან ის უფრო თანმიმდევრულად არის დაკავშირებული დაავადების მიმდინარეობასთან, ვიდრე ფერიტინი ან დაავადების სხვა მარკერები. თუმცა sCD25-ის კვლევა არ არის ხელმისაწვდომი ყველა დაწესებულებისთვის [17]. ხშირად იყენებენ T უჯრედების აქტივაციის ციტომეტრულ კვლევას IL2 რეცეპტორის კვლევის ნაცვლად ან მასთან ერთად (T უჯრედების HLA-DR ექსპრესია) [19].

ძვლის ტვინის ბიოფსია გვაძლევს ინფორმაციას ჰემოფაგოციტოზზე, ძვლის ტვინში ინფექციის არსებობასა და მაკროფაგების აკუმულაციაზე [24]. იმის გამო, რომ ყველა პაციენტს არ აქვს ჰემოფაგოციტოზი დაავადების დაწყებისას, HLH-ის დიაგნოზი არ უნდა გამოირიცხოს, რადგან ჰემოფაგოციტოზი არც სენსიტიურია და არც სპეციფიკური HLH-სთვის [16].

დაავადების ოჯახური ფორმის დიაგნოზის დადასტურება შესაძლებელია HLH-თან ასოცირებული გენეტიკური მუტაციის საფუძველზე: დადებითი გენეტიკური ტესტი არ გულისხმობს HLH არსებობას. ის მიგვითითებს HLH მიმართ გენეტიკურ წინასწარგანწყობაზე [14].

ამდენად, HLH საშიში ჰიპერანთებითი სინდრომია, რომლის ადრეული დიაგნოსტიკა რთულია, რადგან ნაკლებადაა შესწავლილი და ხშირად არადიაგნოსტირებული რჩება.

ლიტერატურა:

1. Kenneth Kaushanski, Marschall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns, Michael A. Caligiuri: WILLIAMS Hematology, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, 2016, 9th edition, 1113-1114
2. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Arch Pathol Lab Med. 2022;146(4):507-519. doi:10.5858/arpa.2020-0802-RA
3. Akenroye AT, Madan N, Mohammadi F, Leider J. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis mimics many common conditions: case series and review of literature. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2017;49(1):31-41.
4. Weitzman S. hemophagocytic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011-178-183
5. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Science. 1999;286(5446):1957-1959.
6. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2020;135(16):1332-1343.
7. Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL. SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. Annu Rev Immunol. 2011;29:665-705
8. Gadoury-Levesque V, Dong L, Su R, et al. Frequency and spectrum of disease-causing variants in 1892 patients with suspected genetic HLH disorders. Blood Adv. 2020;4(12):2578-2594.
9. Yildiz H, Bailly S, Van Den Neste E, Yombi JC. Clinical Management of Relapsed/Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Patients: A Review of Current Strategies and Emerging Therapies. Ther Clin Risk Manag. 2021;17:293-304. Published 2021 Apr 14.
10. Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. Arthritis Rheum. 2003;49(5):633-639.
11. Jan-Inge Henter, M.D., Ph.D., Stockholm, Sweden. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Treatment Protocol of the Second International HLH study 2004. HLH 2004. January 2004.
12. Naval Daver, MD < Kenneth McClain, MD, PhD, Hagop Kantarjian. A consensus Review on malignancy-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. published online 2017 Jun 16.
13. Flavia G. N. Rosado, MD, Annette S. Kim, MD, PhD, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Update on Diagnosis and Pathogenesis, American Journal of Clinical Pathology, Volume 139, Issue 6, June 2013, Pages 713–727.
14. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al.. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):124-131.
15. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(6):1227–1235.
16. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(2):192–194.
17. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011;118:4041–52.
18. Ammann S, Lehmborg K, Zur Stadt U, et al.; HLH study of the GPOH . Effective immunological guidance of genetic analyses including exome sequencing in patients evaluated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Clin Immunol. 2017;37(8):770-780.
19. Otrrock ZK, Hock KG, Riley SB, de Witte T, Eby CS, Scott MG. Elevated serum ferritin is not specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ann Hematol. 2017;96(10):1667-1672.
20. Trottestam H, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 2011;118:4577–84
21. Devi, Kanta, and Natasha Ali. “Case report: Primary hemophagocytic syndrome triggered by dengue infection.” IDCases vol. 26 e01275. 31 Aug. 2021, doi:10.1016/j.idcr.2021.e01275
22. Miyahara M, Sano M, Shibata K, et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. Ann Hematol. 2000;79:378–388
23. Sadaat, Masood, and Sekwon Jang. “Hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy: brief review and case report.” Journal for immunotherapy of cancer vol. 6,1 49. 5 Jun. 2018,
24. Gars E, Purington N, Scott G, Chisholm K, Gratzinger D, Martin BA, Ohgami RS. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. 2018 Oct;103(10):1635-1641.
25. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. Curr Opin Immunol. 2017;49:20-26.
26. Koumadoraki, Evgenia et al. “Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Infection: A Literature Review.” Cureus vol. 14,2 e22411. 20 Feb. 2022.
27. Tabata YHibi, S et al. “Molecular analysis of latent membrane protein 1 in patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan.” Leukemia & lymphoma vol. 38,3-4 (2000): 373-80.
28. George, Melissa R. “Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management.” Journal of blood medicine vol. 5 69-86. 12 Jun. 2014,
29. Celkan, Tiraje et al. “Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey.” The Turkish journal of pediatrics vol. 51,3 (2009): 207-13.
30. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, Eur J Pediatr, 1983, vol. 140 (pg. 221-230)
31. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation, Blood, 2002, vol. 100 (pg. 2367-2373)

SUMMARY

SHORT REVIEW OF TOPIC

Gadabadze M¹., Kandashvili T²., Jibuti N.³, Kapanadze A.³, Dumbadze M.³

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AS A PATHOLOGICAL IMMUNE RESPONSE OF THE BODY

TSMU, DEPARTMENT OF HEMATOLOGY¹, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE #3², THE FIRST UNIVERSITY CLINIC ³

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and severe pathological condition caused by an abnormal and excessive immune response. It is usually caused by an underlying stimulus, most often an infection. HLH clinical manifestations include persistent fever, cytopenia, hepatosplenomegaly, and increased levels of condition-specific biomarkers. Patients may also experience coagulopathy, liver dysfunction, damage to the central nervous system, multi-organ failure, and other associated symptoms.

A significant proportion of patients with HLH have underlying genetic disorders that predispose them to the syndrome. HLH can also occur in patients with rheumatologic or auto-inflammatory disorders, in which case it is known as macrophage activation syndrome (MAS).

Juvenile systemic arthritis, adult-onset Still's disease, and systemic lupus erythematosus are the most common conditions associated with MAS.

HLH primarily affects infants between the ages of birth and 18 months, but it can occur at any age. The diagnosis of HLH is frequently difficult due to the condition's rarity and the lack of knowledge surrounding it, resulting in a delay in diagnosis.

გახარია თ., ბახტაძე ს., ხაჭაპურიძე ნ.

ანთეპითი ციტოკინების ექსპრესია პედიატრიული რეზისტენტული ეპილეფსიების დროს

თსსუ, გავფთხა ნევროლოგიის დეპარტამენტი

ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიები წარმოადგენს სხვადასხვა ეტიოლოგიის მქონე ჰეტეროგენურ ნევროლოგიურ დაავადებას, რომელიც აღენიშნება 0-17 წლის ასაკის ბავშვთა 0,6%-ს [1-3]. გულყრათა ადეკვატური კონტროლის მიღწევა შეუძლებელია პაციენტთა 30%-ში [4], განსაკუთრებით კი - ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების დროს, რომელიც გამოირჩევა მაღალი ფარმაკორეზისტენტობით [5]. ექსპერიმენტულ მოდელებზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გაჩნდა მოსაზრება, რომ თავის ტვინის ეპილეფტოგენურ უბანში, გულყრის განმაპირობებელი

სხვადასხვა რეგულირებადი ტრიგერების მიღმა, აღმოცენდება ნეიროანთებითი პროცესების კასკადი. ეს უკანასკნელი იწვევს ეპილეფტოგენური უბნის ზომის ზრდას და ხელს უწყობს ფარმაკორეზისტენტობის ჩამოყალიბებას განვითარებად თავის ტვინში [6].

ეპილეფსიასა და ანთებას შორის აღნიშნული მრავალმხრივი კომპლექსური ურთიერთკავშირის შესწავლისას, კვლევის ძირითად სამიზნეს წარმოადგენს ისეთი ანთებითი მოლეკულები, როგორცაა ციტოკინები და ქემოკინები. ისინი უზრუნველყოფენ ცენტრალურ ნერვულ [ცნს] და იმუნურ სისტემებს შორის დიქოტომიური კავშირის მოდულაციას [7].

დადგენილია, რომ ადგილი აქვს სხვადასხვა სახის ციტოკინის ექსპრესია ეპილეფტოგენურ ქსოვილში. ციტოკინური დისბალანსი წარმოადგენს როგორც ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროიმუნური, ისე პერიფერიული სისხლიდან გამონთავისუფლებული იმუნური უჯრედების აქტივაციის მარკერებს [8-11]. ცნს-ში არსებულ ნეიროიმუნურ და პერიფერიულ უჯრედებს შორის არსებული კომუნიკაციის მექანიზმების დასადგენად, უფრო და უფრო აქტიურად შეისწავლება ახალი კლასის მოლეკულები - ქემოკინები. დადასტურებულია, რომ ქემოკინები ახდენენ ლეიკოციტების მიგრაციის კონტროლს და ასრულებენ გარკვეულ როლს ნეირომოდულაციაში [12]. ექსპერიმენტულ მოდელებში შესწავლილია ზოგიერთი ქემოკინისა და მათი რეცეპტორების ექსპრესიის კავშირი ეპილეფსიასთან. აღსანიშნავია, რომ ქემოკინი CCL11 და მისი რეცეპტორები აღმოჩენილია ჰიპოკამპში და იმ პაციენტებთან თავის ტვინის ქსოვილში, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა რეზისტენტული ეპილეფსიის გამო [13]. ქემოკინების რეცეპტორების აქტივაცია განაპირობებს ისეთი ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების ჭარბად გამოთავისუფლებას, როგორცაა გლუტამატი, რაც იწვევს მეორად ნეიროტოქსიკურობას და ნერვული უჯრედების სიკვდილს [14]. უკანასკნელ წლებში ჩატარებული მონაცემების მიხედვით დადგინდა, რომ სპეციფიკური ქემოკინები და მათი რეცეპტორები უზრუნველყოფენ პერიფერიული სისხლიდან მიგრირებული ლეიკოციტების განვლადობის მატებას ჰემატოენცეფალურ ბარიერში ცნს-ის სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების, მათ შორის ეპილეფსიის დროს ექსპერიმენტულ მოდელებში [15]. ნეიროვასკულურ სისტემაში ლეიკოციტების ადჰეზიის დათრგუნვა, ადჰეზიური რეცეპტორების გენეტიკური დესენსიბილიზაციის გზით ან ანტიისხეულების მეშვეობით რეცეპტორების ინჰიბირება, თრგუნავს გულყრის პროვოცირებას და ეპილეფსიის განვითარებას [16].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანთებითი ციტოკინების, კერძოდ - CCL11-ის ექსპრესიის შეფასება როგორც წამალდაქვემდებარებულ, ისე რეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში და მისი კორელაციის დადგენა ეპილეფსიის განმეორებითობის მაჩვენებელთან.

კვლევის მეთოდები

ჩატარებული კვლევის ფარგლებში შეფასდა 0-დან 16 წლამდე ასაკის 56 პაციენტი, რომელთაც მომართეს გივი ჟვანიას სახელობის პედიატრიის აკადემი-