

ПРОЕКТ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код (ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D76.3	Другие гистиоцитозные синдромы – Синдром активации макрофагов

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2023 год

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АСЛО	антистрептолизин О
АТ	антитела
Анти-ФНО,-ТНФ	анти-Фактор некроза опухолей
АНЦА	антитела к цитоплазме нейтрофилов класса
АНФ	антинуклеарный фактор
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БХА/ б/х	биохимический анализ крови
ГИБП/БП	генно-инженерные биологические препараты / биологическиепрепараты
В/В	внутривенно
ВВИГ	внутривенный иммуноглобулин
ВЗК	воспалительное заболевание кишечника
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВПГ	Вирус простого герпеса
ВЭБ	Вирус Эпштейна — Барр
ГГТП	Гамма-глутамилтранспептидаза
ГК/ ГКС	глюкокортикоиды
ГЛГ	гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
ГМ	головной мозг
ДВС-синдром	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
Дл	децилитр
Ед	единицы
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ	интерлейкины
ИХЛ	иммунохемилюминесценция
Кг	килограмм
КМ	костный мозг
КТ	компьютерная томография
КЩС	кислотно-щелочное состояние
ЛДГ	лактатдегидрогеназа

ЛУ	лимфатические узлы
М <sup>2</sup>	Метр в квадрате
Мг	миллиграмм
Мкл	микролитр
МКБ	международная классификация болезней
МРТ	магнитно-резонансная томография
Нг	нанограмм
Н/д	не диагностируется
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК	общий анализ крови
ОБП	органы брюшной полости
ОРГ	обзорная рентгенография
ОГК	органы грудной клетки
ОМТ	органы малого таза
ПВ/ПТВ	протромбиновое время
ПК	подкожно
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
САМ	синдром активации макрофагов
СКВ	системная красная волчанка
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ТКМ	трансплантация костного мозга
УД/УДД	уровень достоверности доказательств
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
Ч	час
ЮИА	ювенильный идиопатический артрит
сЮИА	системный ювенильный идиопатический артрит
ЭхоКГ	эхокардиография
ЮДМ	ювенильный дерматомиозит
IFN-gamma	интерферон гамма
EULAR	Европейская лига против ревматизма
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
NT-proBNP	N-концевой промозговой натрийуретический пептид
НК-клетки	Естественные киллеры

**Пользователи протокола:** ревматологи (детские), педиатры, врачи общей практики, нефрологи (детские), офтальмологи (детские), хирурги (детские).

#### 1.4 Категория пациентов: дети.

#### 1.5 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки(+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнениеэкспертов.

#### 1.6 Определение <sup>(1-3)</sup>:

**Синдром активации макрофагов** – это ГЛГ, являющееся часто фатальным заболеванием иммунной дисрегуляции, поражающее несколько органов. Он также известен как **синдром активации макрофагов** возникает на фоне ревматологического заболевания, включая ЮИА с системным началом (сЮИА), СКВ, ЮДМ, любой васкулит, включая болезнь Кавасаки и аутовоспалительные состояния.

САМ является потенциально опасным для жизни осложнением ревматического заболевания, который может привести к летальному исходу без своевременной диагностики и адекватной терапии.

САМ характеризуется панцитопенией, печеночной недостаточностью, коагулопатией и неврологическими симптомами и, как полагают, вызван активацией и неконтролируемой пролиферацией лимфоцитов с хорошо дифференцированными макрофагами, приводящие к широко распространенному гемофагоцитозу и перепроизводству цитокинов. Также для САМ характерны устойчивая лихорадка, гиперферритинемия, панцитопения, фибринолитическая коагулопатия и дисфункция печени. При гистопатологическом исследовании в костном мозге, печени и селезенке

отмечается высокая гемофагоцитарная активность (поглощение клеток крови) с положительным окрашиванием CD163 (гистиоцитов).

**ВАЖНО!**

ГЛГ ассоциируется не только с САМ, но и с другими заболеваниями – смотрите ниже Таблицу 1.

Таблица 1 Нозологии, с которыми ассоциируются ГЛГ, в том числе САМ<sup>15-9)</sup>:

Этиология	Виды
Аутоиммунные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сЮИА</li> <li>• СКВ</li> <li>• ЮДМ</li> <li>• Васкулиты</li> <li>• Болезнь Кавасаки</li> <li>• Узелковый полиартериит</li> </ul>
Инфекции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Бактериальная</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Инфекционный эндокардит</li> <li>✓ Bartonеллезный боррелиоз</li> <li>✓ Бруцеллез</li> <li>✓ Микоплазма</li> <li>✓ Сифилис</li> <li>✓ Туберкулез</li> <li>✓ Печеночные, кишечные и урогенитальные</li> <li>✓ Латентные инфекции</li> </ul> </li> <li>• <b>Вирусная</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ВИЧ</li> <li>✓ Герпетическая</li> <li>✓ Корь</li> <li>✓ Краснуха</li> <li>✓ Парвовирус В19</li> </ul> </li> <li>• <b>Паразитарная</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Лейшманиоз</li> <li>✓ Токсоплазмоз</li> <li>✓ Малярия</li> </ul> </li> <li>• <b>Постинфекционные синдромы</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Реактивный артрит</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ревматическая лихорадка</li> </ul>
Онкологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкоз</li> <li>• Лимфома Ходжкинская</li> <li>• Лимфома Неходжкинская</li> <li>• Нейробластома</li> <li>• <b>Другие:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Миелопролиферативные новообразования Каслмана</li> <li>✓ Кикучи-Фуджимото</li> </ul> </li> </ul>
Аутовоспалительные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Криопирин-ассоциированные периодические синдромы</li> <li>• Периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО</li> <li>• NLRC-4</li> <li>• <b>ДРУГИЕ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Дефицит мевалонаткиназы</li> <li>✓ Семейная средиземноморская лихорадка</li> <li>✓ Интерфернопатии</li> <li>✓ CANDLE-синдром</li> <li>✓ Синдром гаплонедостаточности белка A20</li> <li>✓ Синдром SAVI</li> </ul> </li> </ul>
Другие состояния	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз</li> <li>• ВЗК</li> <li>• Сывороточная болезнь</li> <li>• <b>ДРУГИЕ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Первичные иммунодефицитные состояния</li> <li>✓ Лекарственная реакция с эозинофилией и синдромом системных симптомов (DRESS)</li> <li>✓ Нейтрофильный дерматоз</li> </ul> </li> </ul>

## 1.7 Клиническая классификация

**Клиническая классификация САМ** (смотрите Схему 1)<sup>[4]</sup>:

**Классический САМ:** активное первичное ревматическое заболевание с последующим присоединением САМ. При данном варианте течения на фоне адекватной терапии САМ наступает ремиссия.

**САМ в дебюте с основным заболеванием:** первичное ревматическое заболевание и САМ возникают одновременно, на фоне адекватной терапии наступает ремиссия САМ. При данном варианте течения болезни указанные заболевания имеют стертость клинических и лабораторных симптомов, что может привести к гиподиагностике САМ, что вызывает повышенный риск смерти. Особенно распространен при СКВ, более тяжелая диагностика при наличии болезни Кавасаки.

**Рефрактерный САМ:** возникает на фоне ревматического заболевания, наблюдаются рецидивы САМ после короткого курса лечения или после быстрого снижения дозы циклоспорина/ГКС. Эти пациенты подвержены риску поражения легких, связанного с сЮИА, также часто преобладает поражение печени. Возможно потребуется биопсия печени.

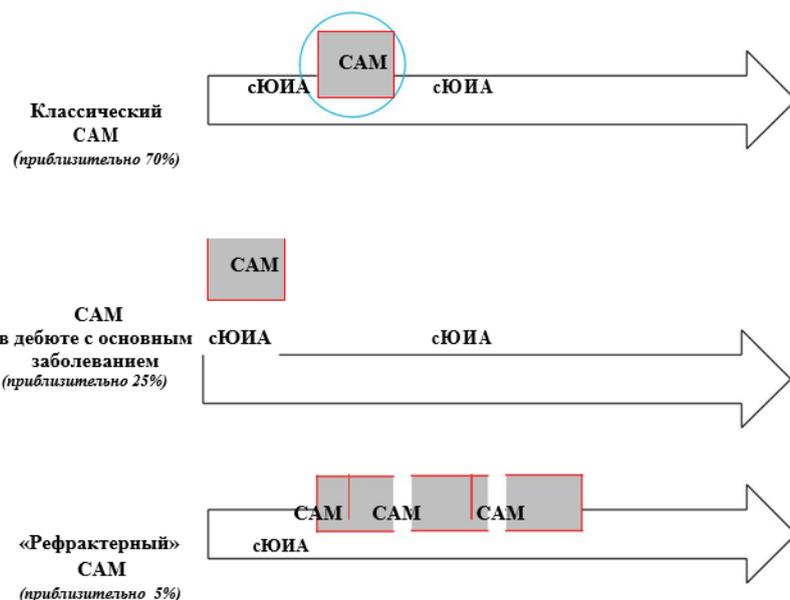


Схема 1. Различные представления/паттерны САМ при сЮИА [4].

1. Классический САМ при сЮИА, частота 70% из всех САМ.
2. САМ в дебюте с сЮИА частота 25% из всех САМ.
3. Рефрактерный САМ при сЮИА частота 5% из всех САМ.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

### 2.1 Диагностические мероприятия<sup>[10-19]</sup>:

#### Жалобы на<sup>[10-12]</sup>:

- непрекращающаяся лихорадка;
- сыпь;
- спонтанные кровотечения (пурпура, легкие кровоподтеки,

кровоточивость слизистых оболочек);

- синяки;
- одышка, нехватка воздуха, чувство удушья с приступообразным кашлем;
- слабость;
- головокружение;
- учащенное сердцебиение чувство стеснения в грудной клетке;
- боль или припухлость суставов;
- нарушение функции печени, гепатоспленомегалия;
- неврологические проявления (раздражительность, спутанность сознания, вялость, головная боль, судороги);
- увеличение лимфатических узлов;
- похолодание кончиков пальцев рук и ног, мочек ушей;
- отечность ног, возможно живота, поясницы, бедер, половых органов;

**Анамнез** <sup>[10-12]</sup>:

- непрекращающаяся лихорадка и сыпь продолжительностью 2 недели и более;
- спонтанные кровотечения (пурпура, легкие кровоподтеки, кровоточивость слизистых оболочек) более 2 – 3 месяцев;
- синяки более 2 – 3 месяцев;
- неврологические проявления (раздражительность, спутанность сознания, вялость, головная боль, судороги, кома) более 2 – 3 месяцев;
- лимфаденопатия более 2 – 3 месяцев.

**Физикальное обследование** <sup>[10-12]</sup>:

- артрит коленных, голеностопных и/или других суставов;
- эритематозная пятнисто-папулезная сыпь;
- лихорадка;
- лимфаденопатия;
- гепатомегалия и/или спленомегалия; нарушение функции печени, гепатоспленомегалия;
- симптомы серозита (перикардита, плеврита).
- неврологические поражения: заторможенность ответов на задаваемые вопросы, раздражительность, спутанность сознания, вялость, шаткость походки, головная боль, судороги, кома
- судороги, кома (дисметаболическая, деструктивная);
- застойная сердечная недостаточность;
- острый респираторный дистресс синдром;
- печеночная недостаточность.

**Лабораторные критерии САМ** <sup>[10-12]</sup> :

- **ИХЛ:** ферритин > 684 нг/мл, повышение тропонина, NT pro-BNP;
- **ОАК:** количество тромбоцитов  $\leq 181 \times 10^9/\text{л.}$ , снижение количества

лейкоцитов  $\leq 4,0 \times 10^9/\text{л}$ , снижение уровня СОЭ;

- **Биохимический анализ крови:** аспаратаминотрансфераза  $> 48$  ед./л, триглицериды  $> 156$  мг/дл, повышение ЛДГ выше границы нормы, повышение общего билирубина, ГГТП;

- **Коагулограмма:** фибриноген  $\leq 360$  мг/дл, повышение уровня Д-димера.

**Проточная цитометрия:** снижение цитотоксичности НК-клеток;

- **Иммунный статус:** повышение уровня sCD25 и sCD163.

Таблица 2 Основные критерии диагностики САМ (А. Ravelli и соавт.)<sup>[11]</sup>.

	Диагностические критерии САМ
Клинические проявления	Постоянная лихорадка (неремиттирующая) Гепатомегалия Спленомегалия Лимфаденопатия Геморрагический синдром Дисфункция ЦНС
Лабораторные проявления	Цитопения Нарушение функции печени Коагулопатия Снижение СОЭ Гипертриглицеридемия Гипонатриемия Гипоальбуминемия Гиперферритинемия Повышение уровня sCD25 и sCD163
Патогистологические проявления	Гемофагоцитоз макрофагами клеток КМ Повышенная экспрессия CD163 макрофагами КМ

**ВАЖНО!**

Если подозревается САМ, то лабораторные анализы следует повторять **ежедневно**, так как при развитии САМ требуется **немедленное** назначение лечения и предупреждение развития осложнений.

Лаборатории должны быть проинформированы о необходимости проведения анализов по cito! <sup>[5-7]</sup>.

**Важно!**

Критерии подтверждения диагноза САМ:

- **ИХЛ:** ферритин > 684 нг/мл и 2 или более из нижеследующих критериев

**ПЛЮС:**

- **Или 2 или более лабораторных критериев:**
  - ✓ ОАК: количество тромбоцитов  $\leq 181 \times 10^9/л.$ , снижение количества лейкоцитов  $\leq 4,0 \times 10^9/л.$ ;
  - ✓ Биохимический анализ крови: аспаратаминотрансфераза > 48 ед./л, триглицериды > 156 мг/дл, повышение ЛДГ выше границы нормы;
  - ✓ Коагулограмма: фибриноген  $\leq 360$  мг/дл.
- **Или 2 - 3 и более клинических признака.**

**Инструментальные исследования** <sup>[10-19]</sup>:**Основные:**

- **УЗИ ОБП:** наличие полисерозитов;
- **УЗИ плевральных полостей:** наличие полисерозитов;
- **УЗИ ОМТ:** наличие полисерозитов;
- **УЗИ периферических лимфатических узлов** (шейные, затылочные, подчелюстные, околоушные, подмышечные, паховые, подколенные): на наличие лимфаденита;
  - **Эхокардиография:** наличие перикардита;
  - **КТ ОБП:** лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, утолщение стенок желчного пузыря и асцит;
  - **КТ ОГК:** центрилобулярные узелки, уплотнения и помутнения по типу «матового стекла» с медиастинальной лимфаденопатией;
  - **МРТ ГМ:** неспецифические перивентрикулярные аномалии белого вещества, уменьшение объема мозга и увеличение экстрааксиальных жидкостных пространств.
- **Цитологическое исследование мазка костного мозга и лимфатических узлов:** наличие или отсутствие гемофагоцитоза.

**Дополнительные:**

- **УЗИ пораженных суставов:** наличие выпота и утолщения синовиальной оболочки суставов.
- **Рентгенологическое исследование суставов:** остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза, сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз суставов;

- **Рентгенографическое исследование ОГК;**
- **МРТ суставов (с контрастированием):** наличие выпота и утолщения синовиальной оболочки суставов;

**Показания для консультации узких специалистов**<sup>[10-19]:</sup>

- консультация онколога/онкогематолога – лимфаденопатия, оссалгии и/или упорные артралгии, и/или гематологические нарушения;
- консультация фтизиатра – при подозрении на латентный и активный туберкулез;
- консультация инфекциониста – при подозрении на септическое состояние, вирусные гепатиты, зоонозные и другие инфекции;

**ВАЖНО!**

Если есть диагностическая неясность, то необходимо проводить междисциплинарное обсуждение с ревматологами, гематологами, инфекционистами, невропатологами и другими заинтересованными специалистами!

**ВАЖНО!**

При неэффективности терапии и прогрессировании заболевания пациент ведется мультидисциплинарной командой врачей, в состав которой включаются:

- ✓ невропатолог;
- ✓ инфекционист;
- ✓ анестезиолог и реаниматолог;
- ✓ гематолог;
- ✓ и другие

## 2.2 Диагностический алгоритм Синдрома активации макрофагов

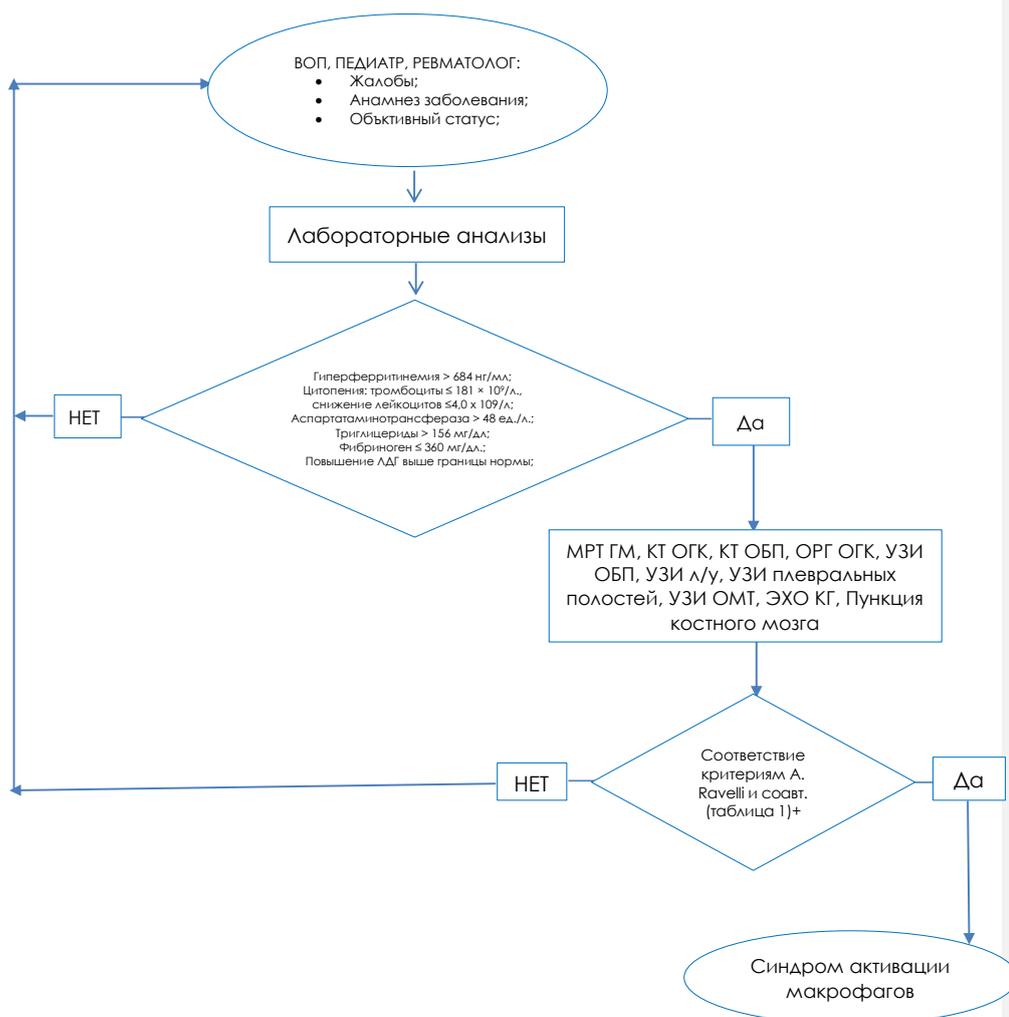


Схема 2 Алгоритм диагностики Синдрома активации макрофагов

Подозрение на гипервоспалительный синдром

**ОЦЕНКА**  
**Системное воспаление:**

- поражение печени;
- поражение ЦНС;
- цитопения;
- ДВС-синдром;

**Оцениваются с помощью:**

- ИХЛ: Ферритин
- Б/х крови: АЛТ, АСТ, СРБ, ЛДГ, ГПП, триглицериды
- МРТ ГМ, люмбальная пункция
- ОАК+лейкоформула, С ОЭ,
- Гемостаз: Д-димер, фибриноген, ПТВ/АЧТВ

**ФАКТОРЫ РИСКА**  
**Генетическая предрасположенность;**  
**Островоспалительные триггеры:**  
*Оцениваются с помощью:*

- **Инфекции:**  
Посевы крови, ПЦР на вирусы (ВЭБ, ЦМВИ, Аденовирусы, др.) и другие обследования.
- **Злокачественные новообразования:**  
Пункция КМ, ПЭТ-КТ, другие биопсии по показаниям.
- **Другие:**  
Ревматологические, врожденные нарушения иммунитета или обмена веществ.

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТАКТИКА**  
 Жаропонижающие, восполнение жидкости, питание, компоненты крови по показаниям по органной недостаточности, ДВС-синдрому, шоку

- **Эмпирическая:**  
антибактериальная терапия
- **Профилактика:**  
бактериальной, вирусной, грибковой, инфекции, поражение ЖКТ, тромбоза глубоких вен

Если далее стойкое, тяжелое или усиливающееся воспаление или органная дисфункция, с неясной этиологией, рекомендовано рассмотреть возможность эмпирической иммуномодуляции:

**Глюкокортикоиды      Анакинра      ВВИГ**

**Мониторирование**  
 Воспаление, повреждение органов, токсичность

**Переоценка**  
 Методы лечения, профилактические мероприятия

**ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ**

Специфическое лечение  
 Консультация узкого специалиста по показаниям

САМ+Инфекции  
 (ГКС, ВВИГ, Анакинра)

САМ+Онкология  
 (По протоколу лечения ГЛГ/САМ)

Первичный ГЛГ  
 (Протокол лечения ГЛГ, АТ к ИФН-γ)

САМ+ВЭБ  
 (Протокол лечения ГЛГ/САМ, АТ к ИФН-γ, руксолитиниб, ритуксимаб)

САМ+аутоиммунное заболевание  
 (ГКС, Анакинра)

Схема 3. Тактика ведения пациентов с подозрением на гипервоспалительный синдром ГЛГ/САМ [20]:

### 2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование

Таблица 3 Дифференциальная диагностика САМ [20]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения
Инфекция/сепсис	Лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, повышение ЛДГ, поражение печени, признаки ДВС	Кровь на стерильность	отрицательная
		<b>ИХЛ:</b> прокальцитонин	в норме
		<b>ИХЛ:</b> высокочувствительный СРБ	в норме
		<b>ИХЛ:</b> пресепсин	в норме
		Бак. посев зева и мочи	возможно положительные
		Проведение ПЦР крови, мочи, слюны на ЦМВИ, ВЭБ, ВПГ	возможно положительные
Заболевание печени/печеночная недостаточность	Гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз, коагулопатия с удлинением ПВ и АЧТВ, низкий уровень фибриногена и повышенный уровень D-димера, энцефалопатия	ОАК	цитопения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения)
		Биохимия крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ повышение АСТ;</li> <li>✓ АЛТ в норме;</li> <li>✓ повышение ЛДГ</li> </ul>
		ИХЛ: ферритин	Гиперферритинемия > 684 нг/мл
		Цитокиновый профиль (sCD25 и sCD163)	Повышение профиля цитокинов (sCD25 и sCD163)
		УЗИ ОБП, сердца, плевральных полостей	Более обширное поражение органов, (полисерозиты), неврологические симптомы
Синдром полиорганной дисфункции	Полиорганное поражение, гиперферритинемия	ИХЛ: ферритин	высокий ферритин/ резкое повышение ферритина,
		Цитокиновый профиль (sCD25, sCD163)	Повышение профиля цитокинов
Энцефалит	Неврологические проявления, энцефалопатия	ОАК	Цитопения
		Биохимия крови (АЛТ)	повышение АЛТ

		ИХЛ: Ферритин	высокий уровень ферритина
		УЗИ ОБП, сердца, плевральных полостей	Возможно серозиты в плевральных полостях, перикардит, асцит
		Люмбальная пункция	Ликвор стерильный
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС)	гепатоспленомегалия, сыпь, аутоиммунная цитопения, аутоиммунный гепатит, синдром Гийена-Барре	ОАК	Цитопения
		Биохимия крови (ЛДГ)	Повышение ЛДГ
		ИХЛ: ферритин	Гиперферритинемия > 684 нг/мл
		Цитокиновый профиль (sCD25 и sCD163)	Повышение профиля цитокинов (sCD25 и sCD163)
		УЗИ ОБП, сердца, плевральных полостей	Более обширное поражение органов, (полисерозиты)
Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)	Лихорадка, нарушение функции печени, гемофагоцитоз, кожная сыпь	В анамнезе прием лекарственных препаратов	В анамнезе нет связи с лекарственными препаратами
		ОАК	Цитопения, отсутствие эозинофилии
		ИХЛ: ферритин	гиперферритинемия
Болезнь Кавасаки	лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, повышенный уровень триглицеридов	ОАК	Цитопения,
		Биохимия крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ)	повышенный АСТ, ЛДГ,
		ИХЛ: ферритин	Гиперферритинемия
		Чреспищеводная ЭхоКГ коронарография	Чреспищеводная ЭхоКГ, коронарография: отсутствие поражения и аневризмы коронарных сосудов

		Консультация офтальмолога	Отсутствие конъюнктивита и мукозита  <i>Болезнь Kawasaki может действовать как триггер для САМ, поэтому его диагностика не исключает возможности САМ</i>
Цитофагический гистиоцитарный панникулит	лихорадка, гепатоспленомегалия, печеночная недостаточность	ОАК	Цитопения
		Биохимия крови (АСТ, ЛДГ)	Повышенный АСТ, ЛДГ
		ИХЛ: Ферритин	Гиперферритинемия
		УЗИ мягких тканей	Отсутствие изменений
		МРТ мягких тканей	Отсутствие изменений
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТПП), гемолитико-уремический синдром (ГУС) или лекарственная тромботическая микроангиопатия	лихорадка, анемия, неврологические симптомы	ОАК	Отсутствие микроангиопатической анемии
		Биохимия крови (креатинин, мочевины, клубочковая фильтрация)	Креатинин, мочевины, клубочковая фильтрация – без изменений
		биохимия мочи	Без изменений
		- ИХЛ: ферритин	Гиперферритинемия
		- УЗИ ОБП и почек	Без патологии/возможно асцит
Трансфузионно-ассоциированная реакция «трансплантат против хозяина» (та-РТПХ)	лихорадка, сыпь, панцитопения и повышение активности печеночных ферментов, высокие уровни ферритина и гемофагоцитоз в костном мозге	- Биопсия кожи	<i>Биопсия кожи – отсутствие вакуолизации базального слоя и гистиоцитарного инфильтрата</i>

**ВАЖНО!**

Для выбора правильного подхода к лечению необходимо провести дифференциальную диагностику ГЛГ и САМ!

ГЛГ – агрессивный и опасный для жизни синдром чрезмерной иммунной активации. ГЛГ может возникать как семейное или спорадическое заболевание и быть вызвано различными событиями, нарушающими иммунный гомеостаз<sup>[24]</sup>.

САМ относится к форме ГЛГ, которая возникает преимущественно у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом или другими ревматологическими заболеваниями.

Таблица 4 Критерии дифференциальной диагностики ГЛГ и САМ<sup>[22]</sup>

	Клинические критерии	
	Критерии ГЛГ 2004 года[1]	Критерии классификации САМ 2016 года[3]
Диагностические требования	Требуется >3 критериев из числа ниже указанных критериев	Требуется сочетание: ✓ ферритиновый критерий ✓ Нормотермия/Гипертермия ✓ любые 2 критерия из ниже перечисленных критериев
Лихорадка	>38,5°C	Нормотермия/Гипертермия
Органомегалия	Спленомегалия	Гепатоспленомегалия
Общий анализ крови	Цитопения: снижение 2 из 3 клеточных линий	Цитопения: количество тромбоцитов <181 000/мкл
Биохимический анализ крови + гемостаз	Фибриноген <1,5 г/л <b>ИЛИ</b> Триглицериды >265 мг/дл	✓ АСТ >48 ед/л,  ✓ фибриноген <360 мг/дл, <b>ИЛИ</b> триглицериды >156 мг/дл
Ферритин	>500 нг/мл	>684 нг/мл≤

*В случаях, когда два диагноза невозможно различить, можно использовать дексаметазон и, если недостаточно, этопозид.*

Таблица 5 Критерии дифференциальной диагностики ГЛГ и САМ<sup>[43]</sup>

Критерии	Баллы к присужденным значениям	
Возраст начала (лет)	0(>1.6)	37(≤1.6)
Число нейтрофилов (×10 <sup>9</sup> /л)	0(>1.4)	37(≤1.4)
Фибриноген (мг/дл)	0(>131)	15(≤131)
Спленомегалия	0(нет)	12(да)
Количество тромбоцитов (×10 <sup>9</sup> /л)	0(>78)	11(≤78)
Гемоглобин (г/дл)	0(>8.3)	11(≤8.3)
При общем балле > 60 предполагает диагноз ГЛГ, тогда как общий балл <60 предполагает диагноз САМ.		

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ <sup>[10-19]</sup>:

САМ не лечится в амбулаторных условиях.

#### ВАЖНО!

САМ может быть фатальным, если его не лечить, поэтому необходимо **СРОЧНОЕ** обследование и лечение в стационарных условиях!

**3.1 Немедикаментозное лечение:** нет.

**3.2 Медикаментозное лечение:** нет.

#### Перечень основных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности

#### Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности

**3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

**3.4 Дальнейшее ведение <sup>[11-12, 15-19]</sup>:**

- Осмотр ревматолога – 1 раз в месяц в течении 1 года;

- ОАК – 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- БХ крови (АЛТ, АСТ, триглицериды, ЛДГ) – 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- ИХЛ (ферритин) 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- Коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, ПТВ, Д-димер) 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- УЗИ брюшной полости, плевральных полостей и ЭхоКГ– 1 раз в 6 мес;
- Пациенты с САМ должны находиться под наблюдением детского ревматолога и профильных специалистов (офтальмолог, гематолог, нефролог, невропатолог, инфекционист, реабилитолог, психолог).
- Плановая госпитализация для оценки эффективности терапии и ее коррекция каждые 3 месяца в первый год болезни, затем не менее 2 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости – коррекции терапии;
- Направление на внеплановую госпитализацию в случае обострения проявлений болезни;
- Мониторинг и оценка эффективности проводимого лечения. Отбор пациентовнуждающихся в расширении или снижении объема терапии;
- Мониторинг побочных эффектов получаемой терапии;
- Пациентам, получающим ГИБП, не рекомендуется проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с **данной** терапией в соответствии с подпунктом 4 пункта 3 «Перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок», утвержденного приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 октября 2020 года № ҚР ДСМ-146/2020 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок».

### **3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе <sup>[11-12,15-19]</sup>:**

- отсутствие лихорадки;
- уровень сознания (в сознании, адекватные ответы на вопросы, отсутствие сопора, комы, галлюцинаций)
- лабораторные показатели:
  - ✓ количество лейкоцитов и тромбоцитов выше нижней границы нормы;
  - ✓ снижение ЛДГ до верхней границы нормы;
  - ✓ снижение АЛТ/АСТ до верхней границы нормы;
  - ✓ фибриноген > 100 мг/дл;
  - ✓ снижение уровня ферритина до верхней границы нормы ;
  - ✓ снижение уровня триглицеридов до верхней границы нормы<sup>[4-15]</sup>.

## **4. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации <sup>(11-19)</sup> :**

### **4.1 Показания для плановой госпитализации<sup>(11-19)</sup>:**

- рецидив заболевания;
- развитие осложнений;

- развитие интеркуррентной инфекции, осложнений болезни или лекарственной терапии/

#### **4.2 Показания для экстренной госпитализации<sup>(11-19)</sup> :**

- жизнеугрожающие проявления САМ на фоне аутоиммунных, аутовоспалительных заболеваний;
- развитие тяжелой интеркуррентной инфекции у пациента, получающего ГКС терапию;
- осложнения лекарственной терапии (тяжелые гематологические и геморрагические осложнения, поражение желудочно-кишечного тракта, токсический гепатит и др.).

#### **ВАЖНО!**

При первичной верификации САМ, учитывая молниеносное течение, угрожающее жизни, пациент нуждается в направлении на экстренную госпитализацию!

#### **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:**

Лечение должно быть направлено на лечение основного заболевания и САМ.

## 5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента<sup>[24]</sup>

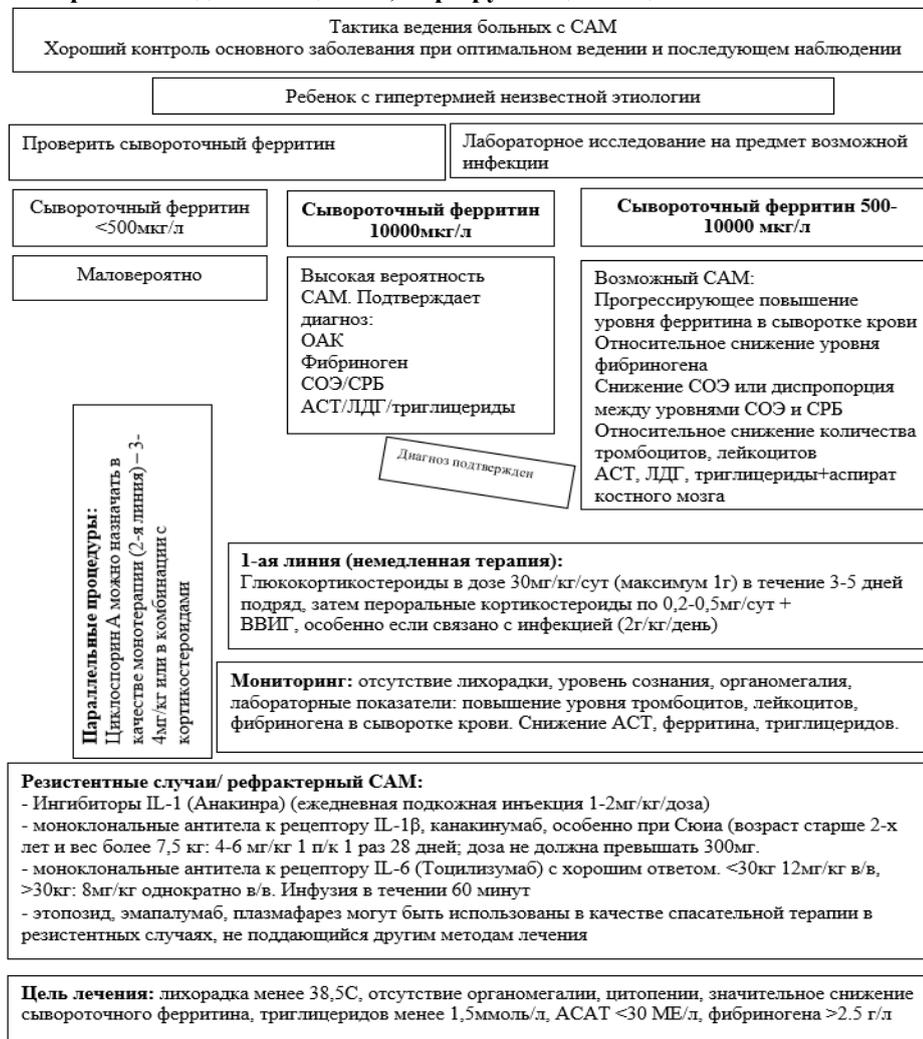


Схема 4. Тактика ведения больных с САМ<sup>[24]</sup>

## 5.2 Немедикаментозное лечение<sup>[18]</sup>:

### Режим:

- Ограничивать двигательный режим в периоды обострения заболевания;
- Предупреждение воздействия холода;
- Исключить психоэмоциональные нагрузки;
- Исключить пребывание на солнце.

#### **Диета:**

Рекомендуется:

- сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи <sup>(29-34)</sup>;

- при кортикостероидной терапии усилить белковую, калиевую, богатую витаминами, с ограничением соли и углеводов диету;

- употребление пищи с повышенным содержанием кальция витамина Д для профилактики остеопороза.

#### **5.3 Медикаментозное лечение САМ<sup>[10, 25-29]</sup>:**

Цели терапии:

- подавление воспалительной и иммунологической активности процесса;
- купирование системных проявлений синдрома;
- индукция длительной и стойкой ремиссии, повышение качества жизни;
- минимизация побочных эффектов терапии.

Высокие дозы ГК в режиме пульс-терапии (метилпреднизолон до 30 мг/кг) с последующим применением пероральных ГК (преднизолон из расчета 1–2 мг/кг) оказывают купирующий эффект у 30– 50% пациентов, как правило, с нетяжелыми проявлениями САМ.

При недостаточной эффективности к терапии необходимо добавить ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А в дозе 4–5 мг/кг в сутки), внутривенный иммуноглобулин (1 г/кг), а также блокаторы ИЛ1 (анакинра).

При отсутствии эффекта рекомендуется применение химиотерапевтического протокола ГЛГ – 2004 года, а при его неэффективности решается вопрос о проведении процедуры ТКМ <sup>[42]</sup>.

#### **Глюкокортикостероидная терапия <sup>[10]</sup>:**

- У большинства пациентов с САМ следует начинать сразу же после проведения соответствующих исследований. Исключением может быть сЮИА, где может рассматриваться монотерапия анакинрой.

- **Метилпреднизолон:**

- ✓ доза 30 мг/кг внутривенно в день (максимальная доза 1 грамм) в виде однократной инфузии ежедневно в течение 3 дней;

- ✓ далее перорально в дозе 1 – 2 мг/кг/день, снижение индивидуально в зависимости от активности САМ и основного ревматологического заболевания.

Таблица 6 Схема снижения дозы ГКС<sup>[39]</sup>

Суточная доза (преднизолон или эквивалентно метилпреднизолон)	Снижение
>40 мг	5-10 мг/сут каждые 1-2 недели
40–20мг	5 мг/сут каждые 1–2 недели
20–10мг	2,5 мг/сут каждые 2–3 недели
10–5мг	1 мг/сут каждые 2–4 недели
≤5 мг	0,5 мг/день каждые 2–4 недели (можно достигнуть путем чередования суточных доз, например, 5 мг в 1-й день, 4 мг во 2-й день)

- **Дексаметазон:** внутривенно в дозе 5 – 22 мг/м<sup>2</sup>/сутки (максимум 10 мг/сутки), с постепенным снижением на ¼. Продолжительность лечения 7 – 58 дней.

#### Иммуносупрессивная терапия

##### Циклоспорин <sup>[10,25]:</sup>

- иммунодепрессант первого выбора при лечении САМ;
- начальная доза обычно составляет 3 – 4 мг/кг 2 раза в день и корректируется в соответствии с минимальными уровнями 3–5 мг/кг/день энтеральным путем <sup>(3)</sup> или 1–2 мг/кг/день внутривенно;
- энтеральный путь предпочтительнее.

#### Иммунокоррекция:

- **Внутривенный иммуноглобулин:** 0,5 – 2,0 г/кг курсовая доза в течении 2-3 дней.

#### Иммунодепрессантная биологическая терапия:

- **Анакинра**<sup>[10,26-29]:</sup>

##### Подкожная Анакинра:

- ✓ п/к в дозе 2 мг/кг один раз в день (максимальная начальная доза 100 мг);
- ✓ доза может быть увеличена при сохраняющейся активности САМ до 5 мг/кг/день или выше.

#### ВАЖНО!

- Анакинра – биологический агент первого выбора при лечении САМС!

#### ВАЖНО!

- С осторожностью применять при умеренной или тяжелой почечной недостаточности!

### Внутривенная Анакинра:

• Этот путь используется, если ребенок находится в критическом состоянии и есть опасения по поводу системной абсорбции.

• Нагрузочная доза 2 мг/кг (максимум 100 мг) вводится непрерывной инфузией в течении дня, начиная с 2 – 5 мг/кг/день (повышение дозы в случаях неэффективности стартовой дозы (2 мг/кг/день) под контролем лабораторных и инструментальных исследований)-

### Сопроводительная терапия <sup>[10, 25-29]</sup>:

- Меры по защите желудочно-кишечного тракта: омепразола или лансопризола;
- Препараты кальция и витамин Д3 при гормональной терапии глюкокортикостероидами;
- Антибиотики широкого спектра действия: при бактериальной инфекции.
- Гипотензивная терапия с целью коррекции артериального давления.
- Средства для энтерального и парэнтерального питания

### Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
ГКС	Метилпреднизолон	Внутривенно, 30 мг/кг метилпреднизолона в день (максимальная доза 1 грамм) в виде однократной инфузии, ежедневно в течение 3 дней	A <sup>[10,42]</sup>
	Преднизолон	Внутрь. Расчет дозы метилпреднизолона проводится по преднизолону: 1 – 2 мг/кг/день, (5 мг преднизолона эквивалентен 4 мг метилпреднизолона). Схема снижения индивидуальна в зависимости от течения САМ и основного ревматического заболевания	A <sup>[10,42]</sup>

		(Смотрите схему №5).	
	Дексаметазон	Внутривенно, в дозе 5–22 мг/м <sup>2</sup> /сутки (максимум 10 мг/сутки), с постепенным снижением на ¼. Продолжительность лечения 7–58 дней.	А <sup>[30,42]</sup>
Иммунодепрессанты	Циклоспорин	✓ Перорально 2–5 мг/кг/день или внутривенно 1–2 мг/кг/день. <i>Энтеральный путь предпочтительнее.</i> <i>Длительность приема: в течении 3мес., далее при ремиссии постепенное снижение по 12,5 мг 1 раз в 14 дней, до полной отмены.</i>	В <sup>[10,25,42]</sup>
БП (ингибиторы рецептора ИЛ 1), иммунодепрессанты.	Анакинра**	✓ <b>Подкожно:</b> 2 мг/кг 1 раз в день (максимальная начальная доза 100 мг). Доза может быть увеличена до 5 мг/кг/день или выше. ✓ <b>Внутривенно:</b> Нагрузочная доза 2 мг/кг (максимум 100 мг) непрерывная инфузия, начиная с 2 мг/ кг/день, но может быть увеличена в зависимости от течения САМ. <b>Длительность приема:</b> в зависимости от основного заболевания и течения САМ. Отмена при ремиссии не менее 1 года, в зависимости от основного ревматического заболевания.	В <sup>[10,25-29,42]</sup>
БП (моноклональные антитела к ИЛ-1β), иммунодепрессанты.	Канакинумаб**	В дозе 2-4 мг/кг, подкожно, 1 раз в 4 недели; Применяется с возраста 2-х лет. Длительность приема: в зависимости от основного заболевания и течения САМ.	В <sup>[32]</sup>

		Отмена при ремиссии не менее 1 года, в зависимости от основного ревматического заболевания.	
БП (ингибиторы рецептора ИЛ 6)	Тоцилизумаб	<b>Подкожный вариант:</b> ✓ у детей с массой < 30 кг подкожно 1 раз в 3 недели 162 мг; ✓ у детей с массой > 30 кг подкожно 1 раз в 2 недели 162 мг. <b>Внутривенный вариант:</b> ✓ вес ребенка < 30 кг: 12 мг/кг; ✓ вес ребенка > 30 кг: 8 мг/кг. Однократно в/в, 1 раз в 14-28 дней, периодичность и длительность в зависимости от основного ревматического заболевания.	В <sup>[30, 31]</sup>
БП (противоопухолевый, иммуномодулирующий препарат)	Ритуксимаб	Внутривенно, 375 мг/м <sup>2</sup> (максимально до 1 грамма). Повторная инфузия через 2 недели, далее повторный курс через 6 мес. в зависимости от основного ревматического заболевания.	С <sup>[33]</sup>
ВВИГ	Октагам Биовен Кивиг	1 – 2 г/кг/курсовая доза, внутривенно, однократно в день, разделенная на 2 – 3 дня, далее по показаниям <i>Следует вводить в/в капельно, с начальной скоростью 0,5 - 1,0 мл / кг / ч в течение 30 мин. При отсутствии побочных реакций, скорость введения можно увеличивать на 0,5 - 1,5 мл / кг / ч каждые 10</i>	В <sup>[10,25,42]</sup>

		<i>мин. Максимальная скорость введения составляет 8,5 мл / кг / ч.</i>	
Противоопухолевое средство	Этопозид	Внутривенно, 50 – 150мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю в первые 8 недель САМ, далее отмена.	C <sup>[20,34,42]</sup>
Моноклональное антитело, нейтрализующее интерферон-гамма.	Эмапалумаб	Внутривенно, начальная доза 6 мг/кг в первый день, затем по 3 мг/кг – 2 раза в неделю или 1мг/кг в день, в течении 4 недель, совместно с ГКС терапией	C <sup>[20,35,42]</sup>
Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы	Руксолитиниб	Внутри: 2,5мг- 2 раза в день, внутри с массой тела менее 25кг, 5мг- 2 раза в день, внутри с массой тела более 25 кг– 2 раза в день. В течении 3месяцев.	C <sup>[20,36,42]</sup>

*\*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС*

*\*\*Представлен в перечне орфанных препаратов*

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибиотик и – Цефалоспорины	Цефтриаксон,	Детям до 12 лет в дозе 20 – 75 мг/кг/сут внутривенно, внутримышечно. Старше 12 лет 1 – 2 г Кратность: 1 раз в сутки или 0,5 – 1,0 г каждые 12 часов, в течении 10-14 дней.	B <sup>[40,42]</sup>
Витамин Д3	Колекальциферол	✓ профилактические дозы – 400 – 1000 МЕ/сут (1 – 2 капли); ✓ терапевтические дозы – 2000-5000МЕ/сутки (4 – 5 капель), в течении 3 месяцев, далее при уровне витамина Д в	A <sup>[37]</sup>

		крови более 50 нг/мл, снижение до профилактических доз, далее применение длительно.	
Стимуляторы гемопоэза	Филграстим	В дозе 5 – 10 мг/кг/сутки при нейropении, подкожно или внутривенно 1 раз в сутки, до 14 дней, до нормализации уровня нейтофильных гранулоцитов.	B <sup>[41,42]</sup>
Ингибиторы протонного насоса	Омепразол,	По 1 капсуле в сутки при появлении гастроинтестинальных симптомов и в период терапии ГКС	B <sup>[10,42]</sup>
Ингибиторы протонного насоса	Пантопрозол	40 мг внутривенно за 30 минут до инфузии метилпреднизолонa	B <sup>[10]</sup>
Блокатор H <sub>2</sub> антигистаминных рецепторов	Фамотидин	Детям старше 3-х лет с массой тела более 10 кг 2 мг/кг/сутки в 2 приема или по 20 мг 2 раза в сутки, не более 40 мг/сут. Внутривенно, внутрь. Курс: 3 – 7 дней	C <sup>[10,42]</sup>
Противогрибковое средство	Флуконазол	Дозы 3 мг/кг/сутки внутрь, внутривенно. Однократно.	C <sup>[10, 40,42]</sup>

#### 5.4 Хирургическое вмешательство: нет

#### 5.5 Другие виды лечения<sup>[11-19]</sup>:

Реабилитационное лечение с проведением комплекса:

- физиолечения;
- эрготерапии;
- массажа;
- лечебной гимнастики;
- психологические тренинги.

#### 5.6 Дальнейшее ведение<sup>[11-12,15-19]</sup>:

- Осмотр ревматолога – 1 раз в месяц в течении 1 года;
- ОАК – 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- БХ крови (АЛТ, АСТ, триглицериды, ЛДГ) – 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- ИХЛ (ферритин) 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- Коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, ПТВ, Д-димер) 1 раз в 1 неделю 1месяц, далее 1 раз в месяц в течении 1 года;
- УЗИ брюшной полости, плевральных полостей и ЭхоКГ– 1 раз в 6 месяцев;
- Пациенты с САМ должны находиться под наблюдением детского ревматолога и профильных специалистов (офтальмолог, гематолог, нефролог, невропатолог, инфекционист, реабилитолог, психолог).
- Плановая госпитализация для оценки эффективности терапии и ее коррекция каждые 3 месяца в первый год болезни, затем не менее 2 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости – коррекции терапии;

#### **5.7 Индикаторы эффективности лечения<sup>[11-12,15-19]</sup>:**

- отсутствие лихорадки;
- уровень сознания (в сознании, адекватные ответы на вопросы, отсутствие сопора, комы, галлюцинаций);
- лабораторные показатели (ежедневный контроль):
  - ✓ количество лейкоцитов и тромбоцитов выше нижней границы нормы;
  - ✓ снижение ЛДГ до верхней границы нормы;
  - ✓ снижение АЛТ/АСТ до верхней границы нормы;
  - ✓ фибриноген > 100 мг/дл;
  - ✓ снижение уровня ферритина как минимум на 80% по сравнению со значениями при поступлении;
  - ✓ снижение уровня триглицеридов до верхней границы нормы.

[4-15]

## **6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

### **6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1) Асылбекова Майкеш Куантаевна – ревматолог высшей категории, Заведующий программой ревматологии отдела общей педиатрии Департамента педиатрии, Корпоративный фонд «University Medical Center».

2) Мукушева Зауре Серикпаевна – ревматолог высшей категории, программы ревматологии, отдела общей педиатрии Департамента педиатрии, Корпоративный фонд «University Medical Center», главный внештатный детский ревматолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

3) Альбекова Жанара Омербековна – ревматолог первой категории

программы ревматологии отдела общей педиатрии Департамента педиатрии, Корпоративный фонд «University Medical Center».

4) Жетимкаримова Гаухар Ерлановна – клинический фармаколог, Корпоративный фонд «University Medical Center».

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

### **6.3 Рецензенты:**

1) Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, Президент ОО «Ассоциации педиатров города Астаны», заведующая кафедрой детских болезней с курсами кардиоревматологии и гастроэнтерологии НАО «Медицинский университет Астана».

**6.4 Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### **6.5 Список использованной литературы:**

1) Macrophage Activation Syndrom. Guest Editor (s): Gaafar Ragab,1 T. Prescott Atkinson,2 and Matthew L. Stoll3 Published online 2018 Mar 13. doi: 10.1007/978-3-319-79026-8\_14

2) The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. Courtney B. Crayne,1 Sabrin Albeituni,2 Kim E. Nichols,2 and Randy Q. Cron1,

3) Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management Lauren A. Henderson1 and Randy Q. Cron2

4) Grom, et al. Arthritis&Rheumatol 2016;68:218 Schulert, et al. Arthritis Care &Res 2018;70:409.<https://ohiorheumatology.com/Ohiorheumatology.com/media/presentations/2020-08/20200829-0840-Grom.pdf>

5) Oh KJ, et al. Cardiology in the Young 2020, 30:728-731. Jones OY, et al. Pediatrics 2006; 117(5): e840-4.

6) Dong S, et al. J Pediatr 2015; 166(5):1283-8

7) Madkaikar M, et al. Indian J Pediatr 2016; 83(5):434-43. Griffin G, et al. best Pract Res Clin Rheumatol.2020;34(4):101515.

8) Arduini A, et al. Pediatr Online J 2019;17(1):25.

9) Hinze CH, et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16(1):7.

10) Scottish Paediatric & Adolescent Rheumatology Network Initial diagnosis of Macrophage Activation Syndrome <https://www.sparn.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/NSD610-013.05-SPARN-Initial-diagnosis-of-Macrophage-Activation-Syndrome.pdf>

11) Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric.

12) Paediatric Rheumatology (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics)

2nd Edition, Kindle Edition 2019, p. 85-86,161-165.

13) Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis second revision, Edmonton, 2001 // *J. Rheumatol.*-31(2).-P.390-392.

14) Wallace CA, Giannini EH, Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;63:929-36.

15) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.

16) Ringold S., Weiss P.S., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Care & Research*. Vol. 65, No. 10 October 2013, pp 1551-1563.

17) Ringold S. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care & Research* Vol. 71, No. 6, June 2019, pp 717–734 DOI 10.1002/acr.23870 © 2019, American College of Rheumatology.

18) Sheila T. Angeles-Han, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis *Arthritis Care & Research* Vol. 71, No. 6, June 2019, pp 703–716 DOI 10.1002/acr.23871 © 2019, American College of Rheumatology.

19) Karen B. Onel, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis *Arthritis & Rheumatology* Vol. 74, No. 4, April 2022, pp 553–569 DOI 10.1002/art.42037 © 2022 American College of Rheumatology

20) The 2022 EULAR/ACR Points to Consider at the Early Stages of Diagnosis and Management of Suspected Haemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome (HLH/MAS). *Arthritis & Rheumatology*, First published: 24 July 2023, DOI: (10.1002/art.42636)

21) Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=Hemophagocytic%20lymphohistiocytosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=Hemophagocytic%20lymphohistiocytosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

22) Systemic juvenile idiopathic arthritis: Course, prognosis, and complications. HLH and MAS diagnostic and classification criteria.

<https://sso.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-course-prognosis-and-complications>

23) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as a Manifestation of Underlying Visceral Leishmaniasis. Michael D Diamantidis, corresponding author<sup>1</sup> Andromachi Palioura,<sup>2</sup> Maria Ioannou,<sup>3</sup> Evangelos Tsangalas,<sup>1</sup> and Konstantinos Karakousis, Sr.<sup>2</sup>

24) Egyptian evidence-based consensus on clinical practice guidelines for the diagnosis and treat-to-target management of macrophage activation syndrome in children. H. Lotfy, M. H. Abu-Zaid, S. Salah, M. El Gaafary, H. Abdulhady, H. Salah, E. Abd El-Latif, Y. Farag, M. Eissa, S. Esam Maher, A. Radwan, Amira T. El-Shanawany, B. M. Medhat, D. El Mikkawy, D. M. Mosa, G. El Deriny, M. Mortada, N. S. Osman, N. A. Fouad, N. E. Elkaraly, S. S. Mohamed, S. A. Tabra, W. A. Hassan, H. Abu Shady, ... Y. El Miedany

25) Efficacy of Cyclosporine in the Induction and Maintenance of Remission in a Systemic Lupus Erythematosus Patient Presenting with Macrophage-Activating Syndrome. Franchesca Cruz-Pérez, Salvador Vilá, corresponding author Grissel Ríos, and Luis M. Vilá. 2018 Jan 15. doi: [10.1155/2018/1961585](https://doi.org/10.1155/2018/1961585)

26) Kumar A, Kato H. Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease Successfully Treated with Anakinra. Case Rep Rheumatol. 2016/10/12 ed. 2016;2016:3717392–3717392.

27) Efficacy of anakinra treatment in pediatric rheumatic diseases: Our single-center experience Ferhat Demir, corresponding author<sup>1</sup> Eda Gürler,<sup>1</sup> and Betül Sözeri. 2022 Sep; 37(3): 435–443.

28) Granowitz EV, Porat R, Mier JW, Pribble JP, Stiles DM, Bloedow DC, et al. Pharmacokinetics, safety and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. Cytokine. 1992 Sep 1;4(5):353–60.

29) Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Greenhalgh A, Aarons L, Scarth S, et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: results of a dose-ranging study. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 2010/07/14 ed. 2011 Feb;31(2):439–47.

30) Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Е.В. Митенко<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова. 14.03.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

31) ACTEMRA Recommended Dosing Regimen for SJIA. <https://www.actemrahcp.com/sjia/dosing-and-monitoring/dosing-schedule.html>

32) Standard and increased canakinumab dosing to quiet macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Mikhail M. Kostik, corresponding author<sup>1</sup>, \* Eugenia A. Isupova,<sup>1</sup> Konstantin Belozarov,<sup>1</sup> Tatyana S. Likhacheva,<sup>1</sup> Evgeny N. Suspitsin,<sup>1</sup> 2, 3 Rinat Raupov,<sup>1</sup> Vera V. Masalova,<sup>1</sup> Irina A. Chikova,<sup>1</sup> Margarita F. Dubko,<sup>1</sup> Olga V. Kalashnikova,<sup>1</sup> Vyacheslav G. Chasnyk,<sup>1</sup> and Randy Q. Cron<sup>4</sup>

33) Novel use of rituximab in macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. Zachary Junga<sup>1</sup>, Rodger Stitt<sup>2</sup>, Christopher Tracy<sup>2</sup>,

Michael Keith 2

34) Efficacy of Moderately Dosed Etoposide in Macrophage Activation Syndrome-Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

35) Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation. Fabrizio De Benedetti<sup>1</sup>, Alexei A Grom<sup>2,3</sup>, Paul A Brogan<sup>4</sup>, Claudia Bracaglia<sup>1</sup>, Manuela Pardeo<sup>1</sup>, Giulia Marucci<sup>1</sup>, Despina Eleftheriou<sup>4</sup>, Charalampia Papadopoulou<sup>4</sup>, Grant S Schulert<sup>2,3</sup>, Pierre Quartier<sup>5,6</sup>, Jordi Antón<sup>7,8</sup>, Christian Laveille<sup>9</sup>, Rikke Frederiksen<sup>10</sup>, Veronica Asnagli<sup>10</sup>, Maria Ballabio<sup>10</sup>, Philippe Jacqmin<sup>11</sup>, Cristina de Min

36) Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. Jingshi Wang, Yini Wang, Lin Wu, Xinkai Wang, Zhili Jin, Zhuo Gao, and Zhao Wang

37) Рекомендации для пациентов с риском дефицита D (ЮИА и другие ревматические воспалительные заболевания)/ Recommendations for patents at risk for D deficiency (JIA and other rheumatic inflammatory diseases). <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-015-0017-9/tables/1>

38) Anaesthesia recommendations for Macrophage activation syndrome. Emanuele Rossetti, Anaesthesiologist, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS Rome, Italy

39) Furst D.E., Saag K.G. Glucocorticoid Withdrawal. [(accessed on 21 March 2021)]; Available online: <https://www.uptodate.com/contents/gluocorticoid-withdrawal>

40) Brian J. Werth, PharmD, University of Washington School of Pharmacy  
Медицинский обзор май 2022

41) Назначение филграстима при нейтропениях  
<https://medex.com.bd/generics/470/filgrastim>

42) Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Часнык В.Г. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

43) [https://www.researchgate.net/publication/319104768\\_Development\\_and\\_Initial\\_Validation\\_of\\_the\\_Macrophage\\_Activation\\_SyndromePrimary\\_Hemophagocytic\\_Lymphohistiocytosis\\_Score\\_a\\_Diagnostic\\_Tool\\_that\\_Differentiates\\_Primary\\_Hemophagocytic\\_Lymphohistiocytosis](https://www.researchgate.net/publication/319104768_Development_and_Initial_Validation_of_the_Macrophage_Activation_SyndromePrimary_Hemophagocytic_Lymphohistiocytosis_Score_a_Diagnostic_Tool_that_Differentiates_Primary_Hemophagocytic_Lymphohistiocytosis)

[https://www.researchgate.net/publication/319104768\\_Development\\_and\\_Initial\\_Validation\\_of\\_the\\_Macrophage\\_Activation\\_SyndromePrimary\\_Hemophagocytic\\_Lymphohistiocytosis\\_Score\\_a\\_Diagnostic\\_Tool\\_that\\_Differentiates\\_Primary\\_Hemophagocytic\\_Lymphohistiocytosis](https://www.researchgate.net/publication/319104768_Development_and_Initial_Validation_of_the_Macrophage_Activation_SyndromePrimary_Hemophagocytic_Lymphohistiocytosis_Score_a_Diagnostic_Tool_that_Differentiates_Primary_Hemophagocytic_Lymphohistiocytosis)