

HỘI CHỨNG HOẠT HÓA ĐẠI THỰC BÀO Ở TRẺ EM CHẨN ĐOÁN SỚM - ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG

Lê Quỳnh Chi*, Phan Thị Thúy Ngân*

TÓM TẮT

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (Macrophage activation syndrome - MAS) là một tình trạng đe dọa tính mạng, và nó là một dạng hoạt hóa đại thực bào lymphohistiocytosis lymphophagocytic (HLH). Các biểu hiện lâm sàng bao gồm sốt cao dai dẳng kéo dài, gan lách hạch to, biểu hiện xuất huyết và các biểu hiện lâm sàng giống như nhiễm trùng huyết. Từ các đặc điểm lâm sàng, thường rất khó để phân biệt giữa nhiễm trùng huyết thực sự, đợt bùng phát bệnh hoặc hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS. Mặc dù các xét nghiệm về cận lâm sàng tương tự như những dấu hiệu của rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa, giảm các tế bào máu, rối loạn đông máu, giảm fibrinogen máu, và d-dimer tăng, nó cũng có thể là giai đoạn muộn của hội chứng hoạt hóa đại thực bào. Hiện tại, MAS vẫn còn bị bỏ sót chẩn đoán hoặc chẩn đoán muộn, dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao. Trong bài báo này chúng tôi tổng hợp các triệu chứng lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm ở MAS, để cung cấp một số điểm lưu ý chẩn đoán sớm. Hiện nay, đã có các tiêu chuẩn chẩn đoán cho HLH, viêm khớp tự phát thiếu niên hệ thống liên quan đến MAS, và Lupus ban đỏ hệ thống liên quan đến MAS. Do đó, dựa trên các tiêu chuẩn chẩn đoán thích hợp để áp dụng là điều cần thiết bởi vì

không phải tất cả các tiêu chí này đều phù hợp với tất cả các bệnh tự miễn.

Từ khóa: hội chứng hoạt hóa đại thực bào, viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống, Lupus ban đỏ hệ thống, chẩn đoán sớm.

SUMMARY

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN CHILDREN EARLY DIAGNOSIS – SUCCEEDED TREATMENT

Macrophage activation syndrome (MAS) is a life-threatening condition, and it is a subset of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). The clinical features include a persistent high-grade fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, hemorrhagic manifestations, and a sepsis-like condition. From the clinical features, it is usually difficult to differentiate between a true sepsis, disease flare-ups, or MAS. Although the laboratory abnormalities are similar to those of a disseminated intravascular coagulation, which shows pancytopenia, coagulopathy, hypofibrinogenemia, and an elevated d-dimer test, it can also be a late stage of MAS. Currently, MAS is still underrecognized and usually results in delayed in diagnosis, which leads to high morbidity and mortality. This literature review was conducted in the context of the clinical manifestations and the laboratory abnormalities in MAS, which might provide some clues for an early diagnosis. The best ways for an early recognition and a satisfactory diagnosis were based on the relative changes in the overall parameters from the baseline, together with a thorough and continuous physical

*Khoa Dị ứng – Miễn dịch – Khớp Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quỳnh Chi

Email: quynhchileviet@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

examination for these kinds of patients. At present, diagnostic criteria have been proposed for HLH, MAS-associated systemic juvenile idiopathic arthritis, and an MAS-associated systemic lupus erythematosus. Therefore, selecting the proper diagnostic criteria for use is essential because not all of the criteria are suitable for every autoimmune disease

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, early diagnosis.

I. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng kích hoạt đại thực bào (Macrophage activation syndrome - MAS) là một biến chứng đe dọa tính mạng, cần được chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời và phù hợp với các biểu hiện của mỗi cá thể. Đây là một rối loạn liên quan đến hội chứng thực bào tế bào máu HLH, bao gồm HLH nguyên phát và HLH thứ phát. HLH nguyên phát hoặc HLH gia đình là một bệnh di truyền, trong khi HLH thứ phát được kích hoạt bởi các bệnh khác, bao gồm bệnh lý nhiễm trùng, bệnh ác tính và bệnh tự miễn. MAS là một hội chứng HLH thứ phát, có liên quan đến các bệnh lý tự miễn. Các bệnh tự miễn phổ biến nhất liên quan đến MAS là viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống (systemic juvenile idiopathic arthritis – sJIA), tiếp đến là bệnh lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE), bệnh Kawasaki, và bệnh viêm da cơ thiếu niên (juvenile dermatomyositis - JDM) [1]. MAS xảy ra do mất cân bằng của hệ thống miễn dịch, sự tăng kích thích các tế bào miễn dịch liên tiếp. Các triệu chứng của MAS rất giống với các triệu chứng của bệnh tự miễn hoạt động, hoặc bệnh cảnh nhiễm trùng huyết nặng. Do đó, rất khó để dễ dàng nhận ra chẩn đoán

MAS. Việc điều trị thường bị trì hoãn, dẫn đến tỷ lệ tử vong tăng cao. Các bệnh nhân mắc hội chứng MAS có các dấu hiệu và triệu chứng kinh điển của bệnh là sốt cao dai dẳng, gan lách hạch to, các biểu hiện xuất huyết. Xét nghiệm cho thấy giảm các dòng tế bào máu, rối loạn đông máu, tăng ferritin máu. Những đặc điểm nổi bật này thường xảy ra trong giai đoạn muộn của MAS, gây ra sự chậm trễ chẩn đoán, và dẫn đến một kết quả tồi tệ hơn. Do đó, việc nhận biết sớm MAS là rất quan trọng. Đây là chìa khóa để cải thiện tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào [2] [3].

Mục đích của bài báo này nhằm đưa ra các triệu chứng lâm sàng giai đoạn sớm, những thay đổi về các xét nghiệm cận lâm sàng trong giai đoạn đầu của MAS, điểm quan trọng là phải chú ý phát hiện các dấu hiệu cần nghi ngờ về hội chứng MAS, tổng hợp các dấu hiệu lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm, và do đó sẽ sớm đưa ra được các quyết định quan trọng.

II- DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc bệnh thực tế của MAS trong các bệnh thấp khớp vẫn còn chưa rõ, do chưa được chẩn đoán. Hầu hết các nghiên cứu đều chẩn đoán MAS dựa theo các tiêu chuẩn chẩn đoán của HLH-2004 hoặc các tiêu chí được đề xuất bởi Ravelli [4]. Ước tính tỷ lệ mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào ở các bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống ~ 10%, tăng đến 40% ở các bệnh nhân chỉ biểu hiện thay đổi về các xét nghiệm cận lâm sàng, cho thấy bằng chứng về hội chứng MAS chỉ xảy ra tại tủy xương [5]. Tỷ lệ mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS trong SLE thay đổi từ 0,9% đến 4,6% và tăng lên 9,4% ở những bệnh nhân

này bị rối loạn chức năng gan. Sự xuất hiện của hội chứng thực bào tế bào máu không liên quan đến mức độ nặng của bệnh lupus. Tần suất mắc hội chứng thực bào tế bào máu trong bệnh Kawasaki thấp hơn trong bệnh viêm khớp thiếu niên và bệnh lupus, ước tính khoảng 1.1%. Tỷ lệ tử vong thay đổi tùy từng trung tâm, sự hiểu biết về bệnh này. Các báo cáo trước đây cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống thay đổi từ 8% - 23%, tỷ lệ tử vong ở bệnh lupus ban đỏ là 5%-35% [6]. Tỷ lệ tử vong này ở người lớn cao hơn, khoảng 50%.

III-CƠ CHẾ BỆNH SINH

Cơ chế bệnh sinh của hội chứng hoạt hóa đại thực bào hiện chưa rõ bởi vì đặc điểm lâm sàng của hội chứng hoạt hóa đại thực bào khá giống với HLH gia đình và có thể có một số cơ chế có liên quan giữa hai hội chứng này. Biểu hiện về sự bất thường của các tế bào máu, giảm hoạt động của các tế bào NK trên các bệnh nhân có hội chứng hoạt hóa đại thực bào thứ phát sau các bệnh nền như viêm khớp tự phát thiếu niên trong nhiều nghiên cứu. Những bất thường này xảy ra do các biến thể protein của các gen khác nhau bao gồm PRF1, MUNC13-14, STX11, STXBP2, LYST, and RAB27A, liên quan đến con đường gây độc tế bào qua trung gian các tế bào hạt. Đột biến dị hợp tử ở một số gen này có thể liên quan với sự phát triển của hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS, đặc biệt nếu có yếu tố thúc đẩy như nhiễm trùng. Hơn nữa tình trạng tăng viêm đặc biệt trong viêm khớp thiếu niên thể hệ thống làm tăng nồng độ IL6. Điều này đã được chứng minh là một yếu tố góp phần cho làm giảm thoát qua hoạt động gây độc tế bào của các tế bào NK. Các cơ chế chính của hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS có thể được kích hoạt

bởi sự gia tăng các hoạt động mức độ cao của bệnh tự miễn hoặc các tác nhân nhiễm trùng, dẫn đến kích hoạt phản ứng miễn dịch kéo dài, chủ yếu là do các tế bào Tc gây độc và các đại thực bào. Bất kỳ sự khiếm khuyết trong việc chấm dứt các phản ứng miễn dịch đều dẫn đến tăng nồng độ các cytokine trong máu hoặc dẫn đến cơn bão cytokine. Những cytokine này bao gồm interferon gamma ($IFN\gamma$), $TNF\alpha$, IL-2, IL-1, IL-6, IL-18, cũng như yếu tố kích thích dòng đại thực bào - yếu tố M-CSF. Một nghiên cứu trước đây cũng đã chứng minh nồng độ tăng cao đáng kể của $IFN\gamma$ và chemokine gây ra bởi $IFN\gamma$, chemokine (C-X-C motif) phối tử 9 (CXCL9), trong bệnh nhân SJIA bị MAS và bệnh nhân HLH thứ phát khác, trong khi nồng độ của chúng là bình thường trong cả SJIA hoạt động không có hội chứng MAS và SJIA không hoạt động [3].

Một số nghiên cứu trước đây đã chứng minh được có thay đổi của các cytokine trong khi xảy ra MAS và điều này dẫn đến sự nghi ngờ về bệnh lý SJIA liên quan tới MAS. Tỷ lệ IL18/ $IFN\gamma$ giảm đi càng làm tăng sự nghi ngờ về sự xuất hiện của MAS trong SJIA. Ngoài ra, Shimizu và cộng sự cũng báo cáo rằng nhiều bệnh nhân SJIA có nồng độ IL18 tăng cao, đặc biệt với nồng độ > 47750 pg/ml, có nguy cơ cao xuất hiện MAS. Theo dõi nồng độ IL18 trong cơ thể có lợi ích nhằm tiên đoán khả năng xuất hiện MAS [7].

IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM, CHẨN ĐOÁN SỚM

Các triệu chứng của MAS khá giống với biểu hiện đợt hoạt động của các bệnh lý tự miễn hoặc bệnh cảnh nhiễm trùng huyết nặng, do đó rất khó để chẩn đoán phân biệt MAS với các tình huống lâm sàng nói trên

và điều trị thường bị muộn dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong. Trong hầu hết các trường hợp trẻ có sốt với tính chất điển hình là sốt cao liên tục hoặc sốt không giảm giúp phân biệt giữa các đợt hoạt động của bệnh và MAS. Gan lách và hạch to đều có ở đợt hoạt động của một số bệnh như sJIA, SLE và MAS, tuy nhiên nặng hơn khi xảy ra MAS. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu của Kosstik và cộng sự, các triệu chứng này mặc dù có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu rất thấp [8].

Khoảng 35% bệnh nhân có rối loạn chức năng thần kinh như co giật, thay đổi tri giác (kích thích, lơ mơ, hôn mê, đau đầu) mặc dù có thể xảy ra không cùng một lúc. Ngoài ra bệnh nhân cũng có thể kích thích, li bì, hôn mê, đau đầu. Những triệu chứng liên quan đến thần kinh trung ương này được quan sát thấy trong MAS sớm và rõ ràng hơn so với sJIA, SLE giai đoạn hoạt động, tuy nhiên các triệu chứng này không được coi là các dấu hiệu khởi phát và là triệu chứng để chẩn đoán sớm của MAS. Các biểu hiện xuất huyết thường được thấy ở MAS toàn thể (khoảng 20%) từ các triệu chứng bầm tím tới chảy máu niêm mạc, xuất huyết tiêu hóa và đông máu nội mạch lan tỏa. Các ca bệnh MAS nặng cần nhập viện tại các đơn vị ICU khi có suy đa tạng (tim, phổi, thận...). Những dấu hiệu này thường thấy ở giai đoạn muộn của MAS. Khi xảy ra MAS tất cả các triệu chứng lâm sàng không cùng xuất hiện một lúc, mà có thể xuất hiện sau một thời gian xuất hiện MAS. Vì vậy nếu chỉ sử dụng các triệu chứng lâm sàng không phải là một cách hiệu quả để có thể chẩn đoán sớm MAS. Việc chẩn đoán sớm MAS là một thách thức do không có một triệu chứng lâm sàng hay xét nghiệm đơn lẻ nào đặc hiệu cho bệnh mặc dù đôi khi chúng rất hữu ích để

tiên lượng bệnh. Ngoài ra, các triệu chứng của MAS rất khó phân biệt với các biểu hiện giống như đợt cấp của JIA thể hệ thống hay tình trạng nhiễm trùng huyết [6]. Vì vậy, trên một bệnh nhân mắc bệnh lý tự miễn có nguy cơ MAS, xuất hiện tình trạng sốt cao liên tục, gan lách to, hạch to toàn thân, rối loạn chức năng hệ thần kinh và các biểu hiện xuất huyết chúng ta cần nghĩ đến hội chứng MAS và làm thêm các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán bệnh.

Sự thay đổi trong các xét nghiệm cùng với phát hiện các dấu hiệu lâm sàng sớm khi khởi phát MAS rất quan trọng để có thể chẩn đoán sớm MAS. Các chỉ số xét nghiệm bao gồm tiểu cầu, AST, ALT, ferritin, LDH, Triglycerid và d-dimer thay đổi > 50% giữa trước MAS và khi khởi phát MAS. Ngoài ra, sự giảm tương đối số lượng tiểu cầu là dấu hiệu có giá trị để phân biệt giữa khởi phát MAS và đợt hoạt động của bệnh. Thiếu máu là triệu chứng ở các đợt bệnh hoạt động hoặc khởi phát MAS, nhưng tỷ lệ phần trăm sự thay đổi Hb nhỏ hơn so với các thông số khác [6]. Tăng cao ferritin huyết tương cũng là một dấu ấn sinh học quan trọng chẩn đoán MAS. Vì vậy, định lượng nồng độ ferritin huyết tương được sử dụng để sàng lọc bệnh nhân có nguy cơ phát triển MAS [9]. Bằng chứng về thực bào máu khi sinh thiết tủy xương, hạch bạch huyết, lách hoặc bất kỳ cơ quan nào khác của bệnh nhân, cũng là một đặc điểm của MAS. Khoảng 60% bệnh nhân sJIA đã chứng minh có hiện tượng thực bào máu khi sinh thiết tủy xương và ~ 30% trong số những bệnh nhân này cho thấy thực bào máu khi sinh thiết các hạch bạch huyết và/hoặc gan [6]. Do đó, khi không thể phát hiện thực bào máu qua sinh thiết tủy xương, hạch bạch huyết hoặc gan của bệnh nhân thì

cũng không loại trừ chẩn đoán MAS, đặc biệt là giai đoạn đầu của MAS.

V- CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán sớm và điều trị ban đầu kịp thời là cả hai yếu tố chính để có một kết quả điều trị hiệu quả. Tuy nhiên, các triệu chứng của MAS tương tự như triệu chứng đợt hoạt động của bệnh và nhiễm trùng huyết, khiến cho việc chẩn đoán sớm trở nên khó khăn. Vì MAS là một tập hợp con của HLH, một số bác sĩ vẫn sử dụng tiêu chí HLH-2004 để

chẩn đoán MAS. Tuy nhiên, tiêu chí HLH-2004 không phù hợp với bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, đặc biệt là đối với những bệnh nhân sJIA.

Năm 2016, lần đầu tiên 28 chuyên gia khớp học và huyết học nhi khoa đã phân tích các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của 428 bệnh nhân với chẩn đoán MAS, sJIA hoạt động và nhiễm khuẩn huyết. Họ đồng thuận đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán MAS như sau (bảng 1) [2]

Bảng 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán MAS ở bệnh nhân JIA thể hệ thống [2]

Trẻ mắc/người ngờ mắc JIA thể hệ thống có sốt nghi ngờ MAS nếu Ferritin > 684 ng/ml và bất cứ 2 trong số 4 tiêu chuẩn sau:	
Tiểu cầu	≤ 181 G/L
AST	>48 UI/l
Triglycerid	>156 mg/dl
Fibrinogen	≤ 360 mg/dl
Các xét nghiệm này không thể giải thích được bởi các tình trạng bệnh lý khác như xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, nhiễm leishmania nội tạng, viêm gan hay tăng lipid máu có tính chất gia đình	

Nhờ có tiêu chuẩn chẩn đoán MAS ở bệnh nhân sJIA này có thể giúp chẩn đoán sớm tình trạng MAS và phân biệt MAS với sJIA hoạt động và nhiễm khuẩn huyết. Tiêu chuẩn chẩn đoán này chỉ bao gồm các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng, không sử dụng các triệu chứng lâm sàng trừ triệu chứng sốt.

Trên thực tế, mặc dù có nhiều hướng dẫn chẩn đoán hội chứng MAS, đặc biệt khi có các bệnh nền khác nhau, cách tốt nhất để nhận biết và chẩn đoán sớm là thăm khám kỹ, liên tục và nghĩ đến biến chứng MAS khi có những triệu chứng lâm sàng gợi ý trên ở những bệnh nhân này là rất quan trọng, từ đó tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán MAS đặc biệt là xét nghiệm

ferritin trong máu. Kết hợp chặt chẽ giữa thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng này giúp các bác sĩ chẩn đoán và điều trị sớm MAS, dẫn đến cải thiện kết quả điều trị của bệnh.

VI- ĐIỀU TRỊ

Nền tảng chính trong điều trị MAS là liệu pháp glucocorticoid. Hầu hết bắt đầu bằng methylprednisolone tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg/liều (tối đa 1g) trong 1-3 ngày. Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt, giảm liều methylprednisolone 2-3 mg/kg/ ngày. Nếu tình trạng lâm sàng của bệnh nhân ổn định, chuyển prednisolone đường uống. Những bệnh nhân không đáp ứng, nên sử dụng liệu

pháp bổ sung Cyclosporin A 2-7 mg/kg/ngày [11].

Bệnh nhân kháng trị với corticosteroid và cyclosporin A, nên cân nhắc điều trị theo phác đồ HLH-2004, bao gồm etoposide (hoặc VP16). Etoposide không được khuyến cáo là liệu pháp đầu tiên cho MAS, vì các tác dụng phụ nghiêm trọng [12]. Bệnh nhân mắc MAS kháng trị, suy gan, suy thận, dùng thuốc chống tế bào tuyến ức (ATG).

Phương pháp điều trị khác, bao gồm immunoglobulin tiêm tĩnh mạch, cyclophosphamide và trao đổi huyết tương mang lại kết quả không nhất quán. Gần đây, đã có nhiều báo cáo về việc sử dụng các liệu pháp sinh học cho MAS như Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab, mặc dù chỉ có dữ liệu hạn chế trong điều trị tình trạng sJIA liên quan đến MAS. Cần theo dõi các biến chứng không mong muốn phát sinh sau khi điều trị thuốc sinh học cho những bệnh nhân này [13].

VII- KẾT LUẬN

Mặc dù các triệu chứng lâm sàng của MAS và các đợt hoạt động của các bệnh tự miễn khá giống nhau. Tuy nhiên một số đặc điểm lâm sàng gợi ý sốt cao liên tục, gan lách to, hạch to toàn thân, rối loạn chức năng hệ thần kinh và các biểu hiện xuất huyết và đặc biệt là sự thay đổi của một số chỉ số xét nghiệm như giảm các dòng tế bào máu, tăng men gan, LDH, triglycerid, D-dimer và thụ thể hòa tan IL2 (CD25 hòa tan), hình ảnh thực bào khi chọc hút hoặc sinh thiết tủy xương, hạch và đặc biệt là tăng ferritin trong máu có thể giúp các bác sĩ chẩn đoán sớm MAS. Từ đó sử dụng các bộ tiêu chuẩn chẩn đoán MAS trong các bệnh tự miễn khác nhau có thể giúp chúng ta chẩn đoán được MAS

sớm hơn, từ đó đưa ra quyết định điều trị kịp thời và cải thiện tiên lượng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lin C.-I., Yu H.-H., Lee J.-H., et al. (2012).** Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*, **31**(8), 1223–1230.
2. **Ravelli A., Minoia F., Davi S., et al. (2016).** 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, **68**(3), 566–576.
3. **Lerkvaleekul B. and Vilaiyuk S. (2018).** Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*, **10**, 117–128.
4. **Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A., et al. (2005).** Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*, **146**(5), 598–604.
5. **Behrens E.M., Beukelman T., Paessler M., et al. (2007).** Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, **34**(5), 1133–1138.
6. **Minoia F., Davi S., Horne A., et al. (2014).** Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of

- 362 patients. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ), **66**(11), 3160–3169.
7. **Shimizu M., Nakagishi Y., Inoue N., et al. (2015).** Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*, **160**(2), 277–281.
8. **Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., et al. (2015).** Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **44**(4), 417–422.
9. **Emmenegger U., Reimers A., Frey U., et al. (2002).** Reactive Macrophage Activation Syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss medical weekly*, **132**, 230–6.
10. **Grom A.A., Horne A., and De Benedetti F. (2016).** Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*, **12**(5), 259–268.
11. **Ravelli A., De Benedetti F., Viola S., et al. (1996).** Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*, **128**(2), 275–278.
12. **Ravelli A., Grom A.A., Behrens E.M., et al. (2012).** Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*, **13**(4), 289–298.
13. **Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J., et al. (2018).** Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken), **70**(3), 409–419.