

УДК 616.155.32-056.76-07-08

**О.І. Дорош^{1,2}, В.Б. Волощук¹, А.М. Мих¹, Г.В. Макух^{3,4},
О.А. Петрончак⁵, Р.В. Гулей⁵, М.Р. Заглинська⁵, А.В. Суставова⁵**

Пізній дебют сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу 2, асоційованого з гетерозиготною мутацією *PRF1*: виклики діагностування і лікування

¹КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Регіональний центр скринінгу новонароджених КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», Україна

⁴ТзОВ Науковий медико-генетичний центр «ЛеоГЕН», м. Львів, Україна

⁵ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 5(141): 104-112. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).104112

For citation: Dorosh OI, Voloshchuk VB, Mykh AM, Makukh HV, Petronchak OA, Hulei RV et al. (2024). Late onset of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis 2 associated with heterozygous *PRF1* mutation: challenges in diagnosis and treatment. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(141): 104-112. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).104112.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) — рідкісне, потенційно смертельне захворювання, характеризується надмірною активацією імунної системи. При ньому порушується регуляція активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, природних клітин-кілерів (natural killer, NK) і макрофагів, викликаючи ураження багатьох систем та органів. Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, f-HLH) — форма HLH, спричинена спадковими мутаціями в генах-регуляторах цитотоксичної активності природних кілерів NK-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів. Виявлення генетичної мутації в гені *PRF1* підтверджує діагноз f-HLH-2, що визначально для заперечення вторинного HLH.

Мета — описати клінічний випадок пізнього дебюту f-HLH 2, асоційованого з гетерозиготною мутацією в гені *PRF1*, у 13-річного хлопця.

Клінічний випадок. У 13-річного хлопця із лихоманкою, худотою, блюванням, болем у животі, жовтяницею виявлено гепатоспленомегалію, підвищення печінкових ферментів, гіпербілірубінемію, гіпертригліцеридемію, гіпофібриногенемію, гіперферитинемію, зниження NK-клітин і Т-лімфоцитів, методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) виявлено цитомегаловірус (cytomegalovirus, CMV). Згодом у гемограмі виникла панцитопенія. У біоптаті кісткового мозку (КМ) знайдено збільшення макрофагів з ознаками гемофагоцитозу. Первинно діагностовано вторинний HLH, асоційований із CMV. Пацієнтові призначено лікування: внутрішньовенний імуноглобулін (intravenous immunoglobulin, IVIG) 1 г/кг № 2; за протоколом HLH 2004 (без етопозиду), ганцикловір з ефектом. Після відміни дексаметазону на тлі тільки CsA констатовано наростаючу цитопенію, при утриманні підвищення трансаміназ. Призначено руксолітиніб. Через два місяці застосування комбінації CsA та руксолітинібу відбулося повне унормування розмірів печінки та селезінки, печінкових ферментів, тригліцеридів, феритину, фібриногену, субпопуляцій лімфоцитів, гемограми. Після відміни руксолітинібу відзначено повторне зниження показників гемограми. Повноекзомне секвенування виявило гетерозиготну мутацію гена *PRF1*, що дало підстави переглянути діагноз і встановити f-HLH 2.

Висновки. Підкреслено, що включення різних методів лабораторної діагностики, аспіраційна та трепанаційна біопсія КМ, молекулярно-генетичні дослідження, негайний початок специфічного лікування запобігають смертності, вирішальні у зниженні ускладнень і поліпшенні прогнозу перебігу хвороби.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз 2, патогістологічне дослідження кісткового мозку, *PRF1* гетерозиготна мутація, повноекзомне секвенування.

Late onset of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis 2 associated with heterozygous *PRF1* mutation: challenges in diagnosis and treatment

**O.I. Dorosh^{1,2}, V.B. Voloshchuk¹, A.M. Mykh¹, H.V. Makukh^{3,4}, O.A. Petronchak⁵,
R.V. Hulei⁵, M.R. Zahlynska⁵, A.V. Sustavova⁵**

¹CNE of Lviv Regional Council «Clinical Center of Childrens' Healthcare», SD «Western Ukrainian Specialized Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Regional centre of newborn screening, KNP «Lviv Regional Clinical Perinatal Centre», Ukraine

⁴PLC Scientific Medical Genetic Center «LeoGENE», Lviv, Ukraine

⁵PLC «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening condition caused by immune overactivation. Familial HLH (f-HLH), such as f-HLH 2, is associated with mutations in the *PRF1* gene, essential for ruling out secondary HLH.

Aim — to describe a clinical case of late onset f-HLH 2 associated with a heterozygous mutation in the *PRF1* gene in a 13-year-old boy.

Case report. A 13-year-old boy presented with fever, nausea, vomiting, abdominal pain, and jaundice. Examination revealed hepatosplenomegaly, elevated liver enzymes, hyperbilirubinemia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, and reduced NK-cells and T-lymphocytes. Cytomegalovirus (CMV) was detected by polymerase chain reaction. Pancytopenia soon developed. Bone marrow biopsy confirmed hemophagocytosis, leading to a diagnosis of secondary HLH associated with CMV. Treatment included intravenous immunoglobulin, HLH 2004 protocol (without etoposide), and ganciclovir, with initial improvement. However, cytopenia recurred after

dexamethasone was stopped. Ruxolitinib was introduced alongside cyclosporine (CsA), leading to normalisation of liver function, spleen size, lymphocyte subpopulations, and haemogram. Cytopenia returned after ruxolitinib cessation. Whole-exome sequencing revealed a heterozygous *PRF1* gene mutation, confirming the diagnosis of f-HLH 2.

Conclusions. Timely laboratory diagnostics, bone marrow biopsy, genetic testing, and appropriate treatment are critical in preventing complications and improving outcomes in HLH. Early intervention with specific therapies, such as immunosuppressants and genetic evaluation, is essential in managing f-HLH 2.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the child's parents was obtained for the study.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: family hemophagocytic lymphohistiocytosis 2, pathological examination of bone marrow, *PRF1* heterozygous mutation, whole exome sequencing.

Вступ

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) — це рідкісний і небезпечний для життя гіперзапальний синдром, що виникає внаслідок спадкової (первинний HLH) або набутої (вторинний HLH) імунної дисрегуляції [2,3,6]. Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, f-HLH), який визначається як наявність патогенних варіантів в одному з чотирьох генів (*PRF1*, *STX11*, *STXBP2* або *UNC13D*), є імунною недостатністю, що характеризується гіперактивацією та надмірною проліферацією Т-лімфоцитів і макрофагів, які призводять до інфільтрації та ураження органів, зокрема, у кістковому мозку, печінці, селезінці та головному мозку. F-HLH зазвичай проявляється як гостре захворювання з тривалою високою температурою, цитопенією та гепатоспленомегалією. Хоча прояви f-HLH зазвичай спостерігаються упродовж перших місяців або років життя, можуть розвинутися внутрішньоутробно, симптоматична презентація спостерігається також у різних вікових групах дітей та в дорослому віці. Середнє виживання в нелікованих дітей із f-HLH, у яких розвивається активне захворювання, становить менше двох місяців після появи проявів. Основною причиною смерті в більшості випадків є прогресуючі прояви f-HLH, дисфункція органів, інвазивна інфекція та кровотеча [5,7,9,17]. Вчасне застосування специфічного за протоколами лікування HLH-94 і HLH-2004 з подальшою аlogenною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) поліпшує виживання таких пацієнтів [3,4].

Мета дослідження — окреслити поєднання клінічних, візуалізаційних і лабораторних ознак у тринадцятирічного пацієнта із пізнім дебютом сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (f-HLH), спричиненого гетерози-

готною мутацією в гені *PRF1*, та акцентувати на важливості генетичних тестів для остаточного встановлення діагнозу й диференціації від вторинного HLH.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хвороба в 13-річного хлопчика дебютувала появою слабкості, сонливості, болю в ногах. На 5-ту добу хвороби доєдналися розріджені випорожнення світло-жовтого кольору, нудота, блювання, з'явилася жовтяниця. Звернувся до Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ», звідки був скерований до Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні (ЛОІКЛ) із діагнозом гострого гепатиту. У ЛОІКЛ перебував 7 діб, де відзначено наростаючі гіпербілірубінемію (345,0–456,0 мкмоль/л) і цитоліз (аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 2595,0 МО/л, аспаратамінотрансфераза (АСТ) — 1510,0 МО/л). Вірусну етіологію гепатиту заперечено (гепатит В, С, токсоплазмоз, цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна–Барра (Epstein–Barr virus, EBV) не виявлено. Діагностовано гострий гепатит невідомої етіології. Дитину госпіталізовано до СП «Західноукраїнський спеціалізований центр» зі скаргами на гарячку, нудоту, блювання, біль у животі та жовтяницю в тяжкому стані з ознаками загальної інтоксикації. Об'єктивно: шкірні покриви іктеричні, висип відсутній. Склери іктеричні. Свідомість не порушена. Млявий, малоактивний. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Над легенями — жорстке дихання, хрипи відсутні. Тони серця ритмічні, звучні, патологічні шуми відсутні. Живіт м'який, не болючий, печінка побільшена +2,0 см, селезінка +1,0 см із-під краю реберної дуги. Випорожнення без патологічних домішок. Вогнищевих змін центральної нервової системи (ЦНС) не виявлено. Загаль-

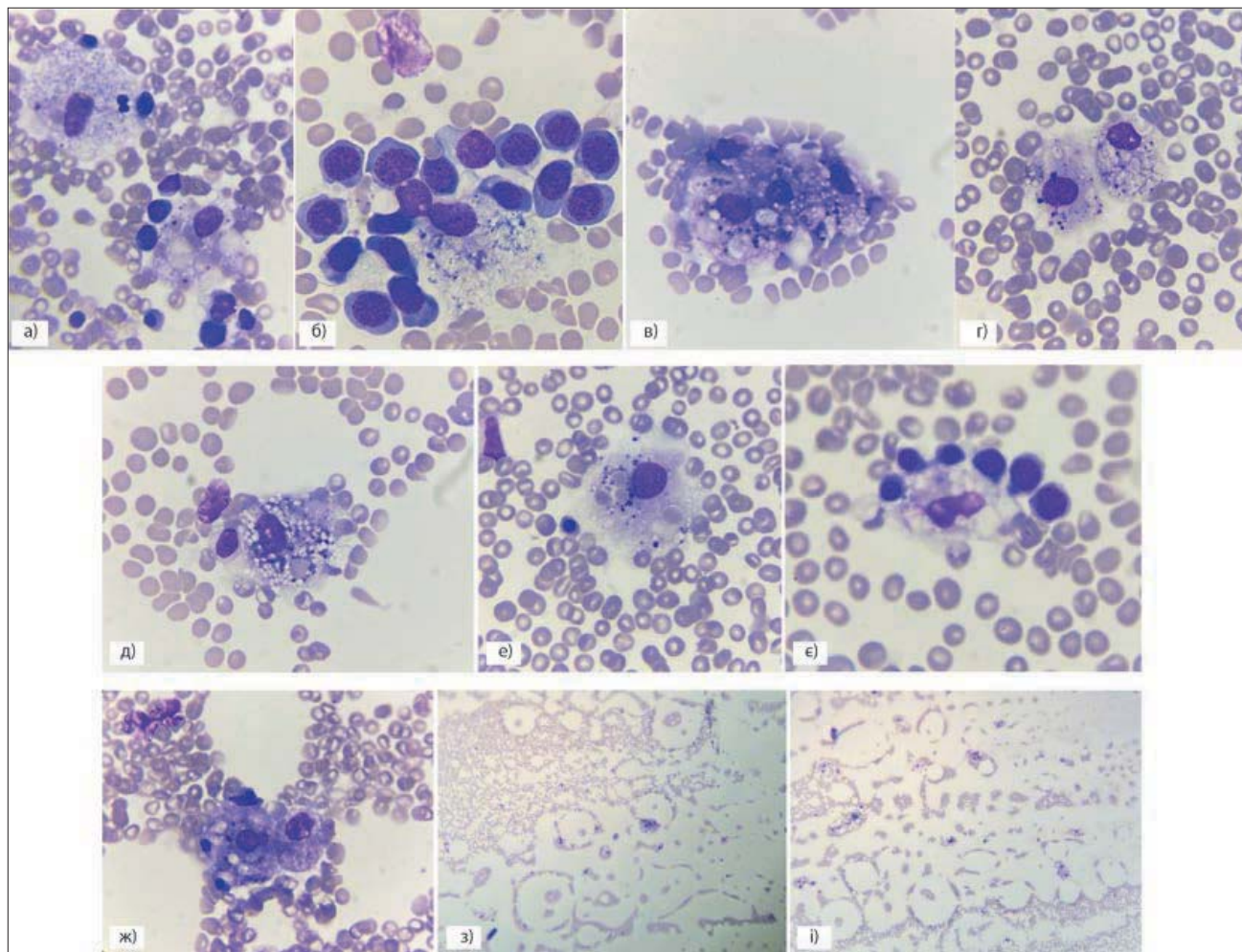


Рис. 1. Цитоморфологічна картина кісткового мозку: а — гіпоцелюлярний кістковий мозок із наявністю пінистих макрофагів з ознаками гемофагоцитозу; б — скупчення еритробластів навколо макрофагів; фарбування за Романовським-Гімзою (а-ж — збільшення $\times 100$; з-і — збільшення $\times 10$)

ний аналіз крові (ЗАК): еритроцити (Ер) — $4,71 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін (Гб) — 135 г/л, лейкоцити (Ле) — $8,3 \times 10^9/\text{л}$, еозинофільні (е) — 0%, паличкоядерні (п) — 3,0%, сегментоядерні (с) — 88,0%, лімфоцити (л) — 5,0%, моноцити (м) — 4,0%, тромбоцити (Тр) — $240,0 \times 10^9/\text{л}$, підвищення АЛТ — 2500,0 МО/л (норма (N) — 20,0–45,0 МО/л), АСТ — 2800,0 МО/л (N — 20,0–40,0 МО/л), гіпербілірубінемія (загальний білірубін (З.Біл) — 231,5 мкмоль/л, прямий — 152,0 мкмоль), гамма-глутаміл-транспептидази в сироватці крові — 320,0 МО/л (N — 71,0 МО/л), гіпертригліцеридемія — 4,0–4,1 МО/л, гіпофібриногенемія — 0,6 \rightarrow 0,8 \rightarrow 1,0 г/л, гіперферитинемія — в діапазоні від 320,0 до $>1000,0$ мкг/л, високий показник сироваткового заліза — 56,0 мкмоль/л, низький рівень НК-клітин та активність Т-клітин. Заперечено аутоімунний гепатит, системний червоний вовчак, хворобу Вільсона-Коновалова, тест за допомогою полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) на HCV RNA,

HBV DNA, HAV, EBV, дослідження імуноферментним методом на наявність ВІЛ (СНІД), сифілісу, паразитів — негативні результати. ПЛР виявлено позитивний CMV — $1,73 \times 10^5$ клітин, $5,4 \times 10^5$ /копій ДНК. Призначено внутрішньовенний (в/в) ганцикловір. За даними комп'ютерної томографії грудної клітки та органів черевної порожнини з контрастним підсиленням констатовано гепатоспленомегалію і гамартому селезінки. Через три тижні після госпіталізації в гемограмі виявлено двопаросткову цитопенію: лейкопенію ($0,6\text{--}1,8 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенію ($30,0\text{--}70,0 \times 10^9/\text{л}$), згодом — анемію (Гб — 82,0 г/л).

Для верифікації діагнозу виконано аспіраційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку. У малоклітинному кістковому мозку виявлено збільшення кількості макрофагів з ознаками гемофагоцитозу (рис. 1а-і, 2а-в). Аномальних клітин або паразитів не виявлено.

Таким чином, за комплексом даних анамнезу та клінічного перебігу хвороби: дебют хво-

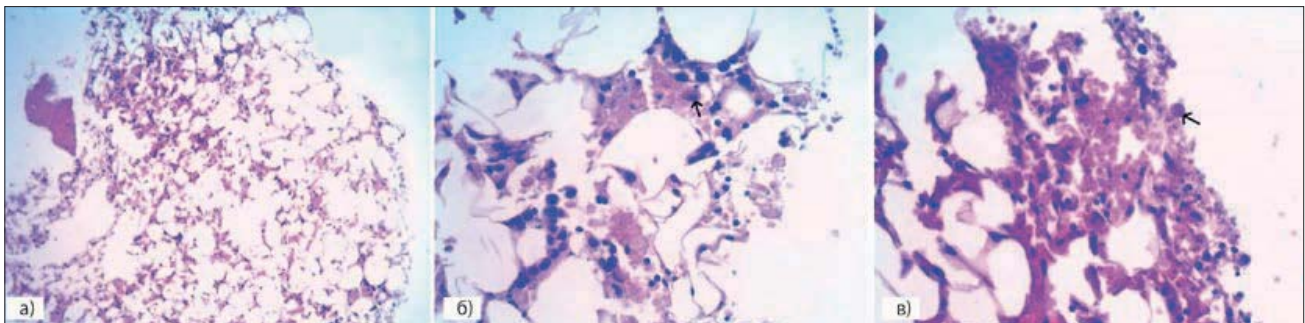


Рис. 2. Патогістологічна картина: а — гіпоцелюлярний кістковий мозок за рахунок гіпоплазії гранулоцитарного та мегакаріоцитарного паростків; збільшення $\times 10$; б–в — пінистий макрофаг із залишками фагоцитованих еритроцитів (позначено чорною стрілкою); збільшення $\times 40$

роби з гіпертермії, пожовтіння шкіри і склер, гепатолієнальний синдром, за лабораторними критеріями — трипаросткова цитопенія, гіпертрансфераземія, гіперферитинемія, гіпофібриногенемія, гіпертригліцеридемія, зниження в абсолютній кількості НК-клітин, Т-лімфоцитів, наявність макрофагів у великій кількості в кістковому мозку з фагоцитованим субстратом, було достатньо критеріїв (8/8) [17] для верифікації діагнозу гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу. Початково діагностовано вторинний НЛН, асоційований із CMV. Проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку та аналіз спинномозкової рідини (у нормі), взято кров на генетичні дослідження відповідно до рекомендацій протоколу НЛН 2004 [17]. Дитині призначено лікування: внутрішньовенні імуноглобуліни 1 г/кг № 2; еритроцитарну масу № 1, тромбоконтрат № 1, антибактерійну, посимптомну терапію. Проведено профілактику пневмоцистної пневмонії бісептолом, відповідно до протоколу НЛН 2004 — дексаметазоном, CsA, окрім етопозиду, який не застосовано через тяжкість стану та активну віремію. В/в ганцикловір застосовано з позитивним ефектом, ПЛР на CMV тричі показав негативний результат. Така терапія виявилася ефективною, оскільки досягнуто відновлення показників гемограми до норми. Проте після відміни дексаметазону на тлі тільки циклоспорину відзначено наростаючу цитопенію ($Le = 1,3 \times 10^9/л$, абсолютне значення нейтрофільних гранулоцитів (нейтр) — $0,45 \times 10^9/л$, $Tr = 120 \times 10^9/л$, $Gb = 95 г/л$), цитоліз утримувався: АЛТ та АСТ у 3–4 рази перевищували нормальні значення. За результатами молекулярно-генетичного дослідження, повного екзомного секвенування в лабораторії 3 billion (м. Сеул, Республіка Корея) виявлено мутацію гена, пов'язану з гемофагоцитарним лім-

фогістіоцитозом, сімейним, 2 генний гетерозиготний варіант, геномна позиція *PRF1*: 10-72358477-C-T (GRCh37) кДНК: NM_001083116. 1:p.Gly334Ser. Пацієнтові до CsA призначено руксолітиніб. Така комбінація медикаментів впродовж двох місяців мала позитивний ефект. Відзначено повну нормалізацію печінкових ферментів, тригліцеридів, феритину, фібриногену, субпопуляцій лімфоцитів, показників гемограми, сироваткового заліза, регресував гепатолієнальний синдром. Однак на тлі відміни руксилітинібу через 10 діб відзначено повторне зниження $Le = 1,44 \times 10^9/л$ (нейтр — $0,7 \times 10^9/л$), $Tr = 97,0 \times 10^9/л$, $Gb = 97,0 г/л$. З такими показниками ЗАК пацієнта в компенсованому стані евакуйовано для подальшого лікування в закордонній клініці.

Обговорення

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (НЛН) — це потенційно смертельне захворювання, що характеризується порушенням регуляції імунної відповіді на антигени. Це призводить до неконтрольованої активації імунних клітин і небезпечного для життя цитокинового шторму [2,6,10,18]. НЛН можна поділити на два типи: первинний і вторинний. Термін «первинний НЛН, або сімейний f-НЛН» часто стосується осіб з обтяженим сімейним анамнезом або наявністю генетичних причин, зокрема генетичних аномалій. Існує багато генетичних причин виникнення НЛН. Причина f-НЛН типу 1 залишається неясною. Типи від 2 до 5 f-НЛН викликані мутаціями в *PRF1*, *UNC13D*, *STX11* і *STXBP2* відповідно [5,7]. Мутації *PRF1* і *UNC13D* є найпоширенішими мутаціями в китайських дітей із f-НЛН [26]. До категорії «вторинних НЛН» належать пацієнти з набутими порушеннями блокування імунокomпетентних клітин унаслідок тяжкої

інфекції, аутоімунних захворювань або злоякісних неоплазій [11,13,18,21,22]. Рідко в основі НЛН лежать вроджені імунodefіцити [39]. У середньому 9,4% випадків становлять ідіопатичні форми НЛН, коли не вдається знайти жодного тригера для пояснення розвитку хвороби, незважаючи на великий спектр досліджень [1]. Саме такі хворі становлять особливу проблему, оскільки лікарі часто можуть проводити нескінченні обстеження для встановлення остаточного діагнозу, що може спричинити неприпустиму затримку лікування.

Захворюваність на НЛН коливається в межах від 1:50 000 до 1:300 000 живонароджених, більшість дітей із f-НЛН народжуються здоровими та розвивають симптоми в перші 2–6 місяців життя, хоча це може виникати в усіх вікових групах. Неонатальний початок хвороби реєструється лише в 4% з усіх випадків f-НЛН [19,20,40]. НЛН рівномірно поширений серед обох статей, не відзначено чіткої расової або етнічної схильності [28]. НЛН характеризується невинною лихоманкою, цитопеніями, гепатоспленомегалією, коагулопатією та підвищенням типових біомаркерів, зокрема, феритину і розчинного рецептора інтерлейкіну-2 (IL-2) (sIL-2R) [14,31,33,36]. У пацієнтів також може розвинутися висип, гепатит, коагулопатія, гостра печінкова недостатність, ураження ЦНС, поліорганна недостатність та інші проблеми, які дуже часто призводять до смерті. Високий рівень смертності при такому патологічному стані потребує якнайшвидшого встановлення діагнозу та негайного початку лікування гіперзапального синдрому. F-НЛН поряд із комбінованим вродженим імунodefіцитом (SCID) є основною причиною смерті в дітей першого року життя від тяжких інфекційних ускладнень. Хворі на f-НЛН схильні до розвитку тяжкої форми НЛН, яка може бути фатальною через поліорганну недостатність, навіть *внутрішньоутробно* або відразу після народження. Часто дітям не вдається дожити до терапевтичної HSCT [19,42].

Остаточний діагноз НЛН часто встановлюють із запізненням, оскільки симптоми хвороби в багатьох випадках є нетиповими та поліморфними. Більшість пацієнтів мають різні ознаки гепатиту при зверненні, що слід враховувати в диференційному діагностуванні за наявності гострої печінкової недостатності [31]. Схожим феноменом захворювання дебютувало в описаному нами випадку. В абсолютної біль-

шості (майже 95% пацієнтів) осіб є ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові з високим ризиком гострої кровотечі [31]. При НЛН можуть спостерігатися різноманітні шкірні прояви, зокрема, генералізований плямисто-папульозний еритематозний висип, генералізована еритродермія, набряк, панікуліт, морбіліформна еритема, петехії та пурпура [27] із частотою шкірних проявів від 6% до 65% [21]. У частини пацієнтів спостерігаються ознаки, що вказують на хворобу Кавасакі (еритематозний висип, кон'юнктивіт, червоні губи та збільшення шийних лімфатичних вузлів) [31]. Хвороба може уражувати легеневу тканину з розвитком тяжкої легеневої дисфункції, що для 88% хворих може закінчитися летально [15]. У понад третини пацієнтів виявляються неврологічні симптоми (судоми, менінгізм, порушення свідомості, параліч черепно-мозкових нервів, психомоторні зміни, атаксія, гіперестезія або гіпотонія) [15]. У дітей із НЛН можливі крововиливи в сітківку, набряк зорового нерва та інфільтрація судинної оболонки [21], а також дифузна периферична нейропатія з болем і слабкістю внаслідок руйнування мієліну макрофагами [12]. Важливим у діагностуванні НЛН є дослідження кісткового мозку, особливо для заперечення гематологічних захворювань [16]. Окрім кісткового мозку, у селезінці, лімфатичних вузлах, деколи в інших органах або у спинномозковій рідині (СМР); при ураженні ЦНС можна виявити гемофагоцити — макрофаги, у цитоплазмі яких видно поглинуті еритроцити, інколи також й інші клітини (наприклад, лейкоцити, тромбоцити) або їхні фрагменти. Тоді як відсутність гемофагоцитозу не повинна виключати НЛН, оскільки вона виявляється лише у 25–40% пацієнтів на початку захворювання [21,32]. Слід зазначити, що виявлення гемофагоцитозу в кістковому мозку не є ні специфічним, ні чутливим методом для НЛН [16]. Цей метод є достатньо інформативним для встановлення діагнозу в комплексі з іншими лабораторно-клінічними критеріями. Діагностичними критеріями для верифікації НЛН є молекулярне діагностування (виявлення відповідної мутації) або наявність ≥ 5 із 8 критеріїв: лихоманка $\geq 38,5^\circ\text{C}$; спленомегалія; цитопенія в периферичній крові у ≥ 2 із 3 паростків гемопоезу (Гб $< 90,0$ г/л, тромбоцити $< 100,0 \times 10^9$ /л, нейтрофіли $< 1,0 \times 10^9$ /л); гіпертригліцеридемія (натще $\geq 3,0$ ммоль/л [265,0 мг/дл]) і/або

гіпофібриногенемія (<1,5 г/л); гіперферитинемія $\geq 500,0$ мкг/л (найбільш характерний прояв, показник досягає величини 70 000 мкг/л і вище; низька концентрація феритину заперечує діагноз НЛН); гемофагоцити в кістковому мозку, СМР або лімфатичних вузлах; знижена або відсутня активність НК-клітин; рівень sCD25 (ланцюг α -рецептора інтерлейкіну-2) ≥ 2400 ОД/мл. Припускають, що, якщо рівень феритину становить >2000 нг/мл, для встановлення діагнозу достатнім може бути виявлення 4 критеріїв [17,36]. У наведеному нами клінічному випадку макрофаги з фагоцитованим субстратом виявлялися в цитологічних і гістологічних препаратах (рис. 1, 2) у поєднанні з гепатолієнальним синдромом, трипаростковою цитопенією, гіпертрансфераземією, гіперферитинемією, гіпофібриногенемією, гіпертригліцеридемією, зниженням абсолютної кількості НК-клітин, Т-лімфоцитів — 8/8 критеріїв, що стало підставою для встановлення діагнозу НЛН та невідкладного початку лікування.

Генетичний аналіз є обов'язковим для підтвердження f-НЛН. Секвенування НЛН-асоційованих генів або секвенування екзомів зробили великий внесок у діагностування вроджених форм НЛН, особливо в дітей. Завдяки молекулярному дослідженню в понад половини педіатричних пацієнтів є можливість верифікувати діагноз, навіть за відсутності сімейних випадків [9]. Первинний НЛН, або f-НЛН, спричинений мутаціями в генах, зазвичай проявляється в ранньому дитинстві. Описано такі підтипи FHL: FHL-2 через мутації в *PRF1*, f-НЛН -3 (*UNC13D*), f-НЛН -4 (*STX11*), f-НЛН -5 (*STXBP2*), синдром Грішеллі типу 2 (*RAB27A*) і синдром Чедіака–Хігаші [10]. Останнім часом існує багато повідомлень про збільшення кількості дорослих із діагностованим первинним НЛН [33], а також виявлення моноалельних мутацій генів, пов'язаних із f-НЛН, у пацієнтів із НЛН і синдромом активації макрофагів [5,11]. У дорослих пацієнтів із НЛН найпоширенішими патогенними варіантами є мутації в генах *PRF1*, *STXBP2* і *UNC13D* [44]. Cetica V та співавт. (2016) вважають, що двоалельні руйнівні мутації в генах, пов'язаних із f-НЛН, призводять до серйозних цитотоксичних дефектів і раннього початку f-НЛН, навіть за відсутності тригерів навколишнього середовища, тоді як гіпоморфні або моноалельні мутації в тих самих генах пов'язані з меншим цитотоксичним дефектом і пізнішим початком захворювання, оскільки

їм потрібний більш потужний тригер, щоб виявити фенотип НЛН [7]. На думку Ciambotti B (2014), НЛН можна розглядати як динамічний ланцюг запальних станів, коли ризик розвитку синдрому є наслідком тонкого балансу між схильним генотипом і факторами навколишнього середовища [11]. Отже, спроби розділити пацієнтів із НЛН на первинну та вторинну форми ведуть клініцистів у концептуальний лабіринт, що може перешкоджати розпізнаванню хвороби або зумовлювати неправильну класифікацію нечітких випадків. Xin X та співавт. (2023) описали 42-річного пацієнта з гетерозиготною мутацією c.674G>A в гені *PRF1* із НЛН. У хворого після короткої ремісії за допомогою терапії дексаметазоном і етопозидом хвороба швидко рецидивувала для досягнення повної ремісії йому провели HSCT із позитивним ефектом [41]. Наше дослідження виявило рідкісну міссенс-мутацію 10-72358477-C-T (GRCh37) кДНК: NM_001083116. 1:p.Gly334Ser у гені *PRF1* у пацієнта з хворобою НЛН, яку можна оцінити як можливий патогенний варіант, враховуючи ранній рецидив хвороби у формі двох епізодів наростаючої панцитопенії на тлі комбінованої медикаментозної терапії. Оскільки в описаному нами випадку після консервативного лікування також стався повторний епізод панцитопенії, з огляду на перспективи HSCT для порятунку життя дитини, наша мультидисциплінарна команда вирішила скерувати пацієнта до спеціалізованого медичного центру за кордоном, беручи до уваги всі ризики в умовах війни в Україні.

Для встановлення діагнозу НЛН також слід виконати методи візуалізації, насамперед для заперечення неоплазії. Тим часом потрібно розпочати етіологічні дослідження, насамперед зі скринінгу на інфекції та ревматологічні захворювання [17].

Після верифікації діагнозу НЛН необхідно терміново розпочати імуносупресивну етіотропну терапію для контролю гіперзапалення. Терапія НЛН спрямована на блокування або зменшення небезпечного для життя запального процесу і також вимагає лікування основного тригера, якщо такий ідентифікований [24]. Базовою на сьогодні є протокольна терапія НЛН-2004: етопозид, циклоспорин, дексаметазон, при ураженні ЦНС — інтратекальний метотрексат [3,17]. Після досягнення ремісії f-НЛН-пацієнтам рекомендована аlogenна HSCT, єдиний на сьогодні ефективний метод лікування [4,26].

Така терапія суттєво знижує рівень смертності пацієнтів із НЛН. Проте 5-річне виживання залишається низьким і становить ~60%. Ці далеко не ідеальні результати спонукали до дослідження альтернативних терапевтичних стратегій. Для поліпшення результатів лікування зосереджене дослідження на використанні нових цитокінспрямованих терапій для послаблення запалення при НЛН. У пацієнтів із рефрактерною, рецидивною чи прогресуючою формою НЛН або за непереносимості традиційного лікування ефективно застосовується емапалумаб [38]. Це моноклональне антитіло до людського IgG₁, яке неконкурентно інгібує IFN- γ . Емапалумаб є першою терапією, спрямованою на цитокіни. Препарат схвалений для лікування первинного НЛН у дорослих або дітей. Емапалумаб призначають, починаючи з дози 1 мг/кг, і вводять у вигляді в/в інфузії протягом 1 год що 3–4 доби. Дозування може бути збільшеним до 10 мг/кг залежно від клінічної відповіді, оціненої за змінами клінічних і лабораторних маркерів НЛН. Пацієнти також повинні одночасно отримувати дексаметазон (5–10 мг/м² на добу) упродовж усього курсу терапії [38]. Іншим альтернативним дієвим засобом за неефективності протокольного лікування НЛН є руксолітиніб — селективний інгібітор янус-кіназ (JAKs) JAK1 і JAK2 та перетворювач сигналу й активатор транскрипції STAT-3, що тим самим зменшує передавання сигналів і продукування цитокінів, зокрема IL-6 та IFN- γ . У пацієнтів із масою тіла до 25 кг медикамент застосовують у дозуванні 2,5 мг двічі на добу і в осіб із масою тіла понад 25 кг — 5 мг 2 рази денно [8,23,34,46]. У лікуванні пацієнта з рефрактерним НЛН є безпечним та ефективним комбіноване застосування емапалумабу та руксолітинібу [37,39]. Єдиним потенційним варіантом лікування рецидивного/рефрактерного EBV-НЛН є застосування ніволумабу, що блокує рецептори білка програмованої смерті-1 (PD-1) пухлинних клітин, які пов'язують Т-лімфоцити. Рівні експресії білка програмованої смерті-1 (PD-1) підвищуються на поверхні Т-клітин CD8 після зараження EBV або іншими вірусами. Як монотерапію застосовують у дозі від 100 до 200 мг шляхом в/в інфузії що 3–4 тижні [25].

Висновки

НЛН — рідкісне спадкове або набуте захворювання, при якому клітинна імунна відповідь досягається шляхом дефектної цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і натуральних кілерів. Його особливістю є неконтрольована активація макрофагів і зумовлений цим нерегульований фагоцитоз клітин крові та їхніх попередників. Захворювання може призводити до тяжких клінічних проявів, віддалених ускладнень, значного зниження якості життя або смерті. Раннє включення НЛН до диференційного діагностування може знижувати ризик його недостатнього і пізнього діагностування та поліпшити результати лікування пацієнтів. Аспіраційна і трепанаційна біопсія кісткового мозку дають змогу підтвердити наявність гемофагоцитозу, а також заперечити інші причини цитопеній і клітинних аномалій. Діагноз НЛН можна встановлювати за клінічними і параклінічними критеріями, тоді як затримка генетичного тестування не має гальмувати лікування. З метою встановлення діагнозу важливо застосовувати сучасне молекулярно-генетичне дослідження, яке має важливе значення для підтвердження f-НЛН. Складність діагностування в Україні зумовлена відсутністю можливості виконання цих тестів у вітчизняних державних лабораторіях і високою вартістю досліджень за кордоном. Пацієнти з НЛН потребують негайного початку інтенсивного імуносупресивного лікування, зокрема, глюкокортикостероїдів, цитостатичних препаратів, а також трансплантацію кісткового мозку в тяжких випадках. Своєчасний початок лікування сприяє зниженню рівня смертності й поліпшенню прогнозу. Хоча діагностування й лікування НЛН залишаються проблемою, за останні 20 років було досягнуто значних успіхів. Завдяки поглибленню розуміння патології та механізмів НЛН стали доступними нові препарати цільового лікування, дія яких спрямована на усунення основних дефектів на молекулярному або клітинному рівні, що прогнозує значне поліпшення стану хворих і сприяє ефективнішому лікуванню цієї нозології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agbariah N, Sanz J, Rovó A. (2022). «A Dangerous Black Box:» Idiopathic Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Patients-A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol*. 2022: 5867129. doi: 10.1155/2022/5867129.
- Albeituni S. (2024). Editorial: Towards a better understanding of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 15: 1385487. doi: 10.3389/fimmu.2024.1385487.
- Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH et al. (2017). Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 130(25): 2728–2738. doi: 10.1182/blood-2017-06-788349. Epub 2017 Sep 21.
- Bergsten E, Horne A, Hed Myrberg I, Aricó M, Astigarraga I, Ishii E et al. (2020). Stem cell transplantation for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from the HLH-2004 study. *Blood Adv*. 4(15): 3754–3766. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002101.
- Bracaglia C, Sieni E, Cetica V, Da Ros M, Insalaco A, De Fusco C, et al. (2013). PReS-FINAL-2186: monoallelic mutations of familial hlh-related genes associated to macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 11; Suppl 2: O21. doi: 10.1186/1546-0096-11-S2-O21.
- Canna SW, Marsh RA. (2020). Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 135(16): 1332–1343. doi: 10.1182/blood.2019000936.
- Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F et al. (2016). Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol*. 137(1): 188–196.e4. Epub 2015 Sep 2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.048.
- Chi Y, Liu R, Zhou ZX, Shi XD, Ding YC, Li JG. (2021). Ruxolitinib treatment permits lower cumulative glucocorticoid dosing in children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 19(1): 49. doi: 10.1186/s12969-021-00534-0.
- Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, Goldberg BR, Forbes LR, Nicholas SK et al. (2018). Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 132(1): 89–100. Epub 2018 Apr 9. doi: 10.1182/blood-2017-11-814244.
- Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, Trambusti I, Tondo A, Favre C et al. (2023). Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 14: 1210041. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210041.
- Ciambotti B, Mussolin L, d'Amore ES, Pillon M, Sieni E, Coniglio ML et al. (2014). Monoallelic mutations of the perforin gene may represent a predisposing factor to childhood anaplastic large cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 36(6): e359–365. doi: 10.1097/MPH.0000000000000073.
- De Armas R, Sindou P, Gelot A, Routon MC, Ponsot G, Vallat JM. (2004). Demyelinating peripheral neuropathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. An immuno-electron microscopic study. *Acta Neuropathol*. 108(4): 341–344. Epub 2004 Jul 9. doi: 10.1007/s00401-004-0897-0.
- Dong Y, Wang T, Wu H. (2024). Heterogeneity of macrophage activation syndrome and treatment progression. *Front Immunol*. 15: 1389710. doi: 10.3389/fimmu.2024.1389710.
- Eichenauer DA, Böll B. (2023). Diagnostics and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Inn Med (Heidelb)*. 64(11): 1077–1084. Epub 2023 Oct 19. doi: 10.1007/s00108-023-01596-w.
- Fitzgerald NE, MacClain KL. (2003). Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol*. 33(6): 392–401. Epub 2003 Mar 21. doi: 10.1007/s00247-003-0894-9.
- Gars E, Purington N, Scott G, Chisholm K, Gratzinger D, Martin BA, Ohgami RS. (2018). Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 103(10): 1635–1641. Epub 2018 Jun 14. doi: 10.3324/haematol.2017.186627.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 48(2): 124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
- Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA et al. (2022). Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med*. 50(5): 860–872. Epub 2021 Oct 5. doi: 10.1097/CCM.0000000000005361. PMID: 34605776.
- Hoshino A, Xi Y, Nakao T, Kato K, Fujiyama S, Koh K et al. (2020). A Cry for the Development of Newborn Screening for Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol*. 40(8): 1196–1198. Epub 2020 Sep 10. doi: 10.1007/s10875-020-00863-x.
- Isaacs H Jr. (2006). Fetal and neonatal histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer*. 47(2): 123–129. doi: 10.1002/pbc.20725.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. (2011). How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 118(15): 4041–4052. Epub 2011 Aug 9. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- Kaçar AG, Celkan TT. (2022). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Balkan Med J*. 39(5): 309-317. Epub 2022 Aug 15. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-4-83.
- Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. (2021). Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 12: 614704. doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.
- Lafarge A, Chean D, Whiting L, Clere-Jehl R et al. (2024). Management of hematological patients requiring emergency chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00134-024-07454-z.
- Liu P, Pan X, Chen C, Niu T, Shuai X, Wang J et al. (2020). Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 135(11): 826–833. doi: 10.1182/blood.2019003886.
- Ma H, Zhang R, Zhang L, Wei A, Zhao X, Yang Y et al. (2020). Treatment of pediatric primary hemophagocytic lymphohistiocytosis with the HLH-94/2004 regimens and hematopoietic stem cell transplantation in China. *Ann Hematol*. 99(10): 2255–2263. Epub 2020 Aug 6. doi: 10.1007/s00277-020-04209-w.
- Morrell DS, Pepping MA, Scott JP, Esterly NB, Drolet BA. (2002). Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol*. 138(9): 1208–1212. doi: 10.1001/archderm.138.9.1208.
- Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin AM, McClain KL. (2010). Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer*. 54(3): 424–428. doi: 10.1002/pbc.22359.

29. Niizato D, Isoda T, Mitsuiki N, Kaneko S, Tomomasa D, Kamiya T et al. (2022). Case report: Optimized ruxolitinib-based therapy in an infant with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *Front Immunol.* 13: 977463. doi: 10.3389/fimmu.2022.977463.
30. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. (2003). Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 22(7): 663–666.
31. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. (2003). Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 36(3): 306–312. Epub 2003 Jan 14. doi: 10.1086/345903.
32. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, Fardet L. (2014). Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med.* 127(11): 1118–1125. Epub 2014 May 14. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.034.
33. Sieni E, Cetica V, Piccin A, Gherlinzoni F, Sasso FC, Rabusin M et al. (2012). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One.* 7(9): e44649. doi: 10.1371/journal.pone.0044649.
34. Song Y, Li X, He X, Zhou F, Du F, Wang Z et al. (2023). Dose-escalating ruxolitinib for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 14: 1211655. doi: 10.3389/fimmu.2023.1211655.
35. Song Y, Zhou F, Du F, Wang Z, Bai L, Yao Y et al. (2024). Combined emapalumab and ruxolitinib in patients with haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood Cancer J.* 14(1): 70. doi: 10.1038/s41408-024-01056-0.
36. Tang Z, Zhu D, Li X, Yan H, Luo T, Xie L et al. (2024). Development and validation of an early mortality risk model for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: a comparison with HScore, PELOD-2, P-MODS, and pSOFA. *Ann Hematol.* Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00277-024-05780-2.
37. Triebwasser MP, Barrett DM, Bassiri H, Bunin N, Elgarten C, Freedman J et al. (2021). Combined use of emapalumab and ruxolitinib in a patient with refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis was safe and effective. *Pediatr Blood Cancer.* 68(7): e29026. Epub 2021 Mar 22. doi: 10.1002/pbc.29026.
38. Vallurupalli M, Berliner N. (2019). Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 134(21): 1783–1786. doi: 10.1182/blood.2019002289.
39. Vignesh P, Loganathan SK, Sudhakar M, Chaudhary H, Rawat A, Sharma M et al. (2021). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children with Chronic Granulomatous Disease—Single-Center Experience from North India. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 9(2): 771–782.e3. Epub 2020 Nov 28. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.041.
40. Whaley BF. (2011). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in the neonate. *Adv Neonatal Care.* 11(2): 101–107. doi: 10.1097/ANC.0b013e318210d02c.
41. Xin X, Wang N, Zhang Y. (2023). Hemophagocytic lymphohistiocytosis with a hemizygous PRF1 c.674G>A mutation. *Am J Med Sci.* 366(5): 387–394. Epub 2023 Jul 17. doi: 10.1016/j.amjms.2023.07.005.
42. Yang Y, Luo Z, Yuan T. (2021). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a neonate: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 100(47): e27786. doi: 10.1097/MD.00000000000027786.
43. Zhang K, Astigarraga I, Bryceson Y, Lehmborg K, Machowicz R, Marsh R et al. (2006). Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
44. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, Johnson JA, Kissell D, Meller J et al. (2011). Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood.* 118(22): 5794–5798. Epub 2011 Aug 31. doi: 10.1182/blood-2011-07-370148.
45. Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, Wang D, Cui L, Li WJ et al. (2022). A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 139(24): 3493–3504. doi: 10.1182/blood.2021014860.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900 58125146100. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Волощук Віта Богданівна — лікар-педіатр, дитячий гастроентеролог відділення педіатрії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0009-0001-5367-4434>.

Мих Алла Миколаївна — зав. клініко-діагностичної лабораторії, лікар-цитолог КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>.

Макух Галина Василівна — д.біол.н., зав. Регіонального центру скринінгу новонароджених КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр». Адреса: м. Львів, вул. Д. Вашингтона, 6. Керівник ТзОВ «НМГД "ЛеоГЕН"». Адреса: м. Львів, вул. Зігзаг, 5. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>.

Петрончак Орест Атанасович — лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м Львів, вул. Героїв УПА, 77. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

Гулей Роман Володимирович — лікар-патологоанатом, директор ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м Львів, вул. Героїв УПА, 77. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

Заглинська Марта Романівна — незалежний консультант зі статистики та збору даних ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м Львів, вул. Героїв УПА, 77. <https://orcid.org/0009-0003-6224-5791>.

Суставова Анна Володимирівна — лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м Львів, вул. Героїв УПА, 77. <https://orcid.org/0009-0009-2912-342X>.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2024 р., прийнята до друку 09.09.2024 р.