



ОСЛОЖНЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Органные поражения при вторичном гемофагоцитарном синдроме у взрослых

*В.Г. Потапенко^{1,2}, А.В. Климович¹, Д.Д. Авдошина³,
В.В. Байков², Н.В. Виноградова³, О.В. Голощапов²,
Е.В. Догужиева³, Е.Е. Зинина⁴, Г.В. Каченя³,
Ю.А. Криволапов⁵, Е.В. Карягина⁶, Т.Г. Кулибаба⁷,
С.В. Лапин², Е.Е. Леенман⁵, Е.С. Павлюченко⁵,
Н.А. Потихонова⁸, М.Ю. Первакова², Н.Б. Попова⁴,
А.В. Рысев⁹, В.В. Рябчикова¹, Е.А. Суркова²,
И.П. Федуняк³, Н.В. Медведева¹*

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

³ ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», ул. Миргородская, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191167

⁴ БУ «Сургутская окружная клиническая больница», ул. Энергетиков, д. 24, корп. 2, Сургут, Российская Федерация, 628408

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

⁶ ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁸ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», ул. Будапештская, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 192242

РЕФЕРАТ

Актуальность. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) — реакция избыточного системного воспаления вследствие инфекционного, опухолевого или аутоиммунного процесса. В отсутствие иммуносупрессивной (модулирующей) терапии большинство пациентов умирают от полиорганной недостаточности.

Цель. Описание органических поражений, характерных для больных с ВГФС.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены пациенты, получавшие лечение в период с июня 2009 г. по июнь 2019 г. Для постановки диагноза ВГФС использовались критерии HLH-2004 и H-Score. Анализ подвергнуты частота и характер поражения легких, ЦНС, печени, кожи, сердечно-сосудистой системы. Все



COMPLICATIONS OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

Organ Lesions in Adults with Secondary Hemophagocytic Syndrome

*VG Potapenko^{1,2}, AV Klimovich¹, DD Avdoshina³,
VV Baikov², NV Vinogradova³, OV Goloshchapov²,
EV Doguzhieva³, EE Zinina⁴, GV Kachenya³,
YuA Krivolapov⁵, EV Karyagina⁶, TG Kulibaba⁷,
SV Lapin², EE Leenman⁵, ES Pavlyuchenko⁵,
NA Potikhonova⁸, MYu Pervakova², NB Popova⁴,
AV Rysev⁹, VV Ryabchikova¹, EA Surkova², IP Fedunyak³,
NV Medvedeva¹*

¹ Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

² IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ SP Botkin Clinical Hospital for Infectious Diseases, 3 Mirgorodskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191167

⁴ Surgut District Clinical Hospital, 24 bld. 2 Energetikov str., Surgut, Russian Federation, 628408

⁵ II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

⁶ Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

⁷ Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

⁸ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

⁹ II Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, 3 Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 192242

ABSTRACT

Background. Secondary hemophagocytic syndrome (SHPS) is a reaction of systemic hyperinflammation triggered by infectious, tumor, or autoimmune processes. With no immunosuppressive (modulating) therapy most patients die from multiple organ failure.

Aim. To describe organ lesions characteristic of SHPS patients.

Materials & Methods. The retrospective study included patients treated from June 2009 to June 2019. SHPS was diagnosed using HLH-2004 criteria and H-Score. The analysis focused on the incidence and character of lesions in lungs, central nervous system, liver, skin, and cardiovascular system. All patients with persistent fever received anti-infective treatment with broad-spectrum antibiotics in line with local

пациенты с устойчивой лихорадкой получали противоинфекционную терапию антибиотиками широкого спектра в соответствии с подходами, принятыми в клинике. Больные с коллагенозами и опухолевыми заболеваниями, приведшими к ВГФС, получали стандартную иммуносупрессивную и противоопухолевую терапию соответственно.

Результаты. Проанализированы данные 91 пациента (41 мужчина и 50 женщин), медиана возраста — 58 лет (диапазон 2–90 лет). Причинами развития ВГФС были злокачественные опухоли системы крови ($n = 52$; 57 %), инфекции ($n = 11$; 12 %), аутоиммунные заболевания ($n = 5$; 6 %), трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток ($n = 13$; 14 %). У 10 (11 %) пациентов причина не установлена. Иммуносупрессивная терапия проведена 71 (78 %) пациенту. Общая выживаемость составила 27%, медиана — 15 дней при медиане периода наблюдения за выжившими 540 дней (диапазон от 7 дней до 10 лет). Клинически значимые органнe нарушения имели место у 76 (83 %) пациентов. Чаще всего при ВГФС отмечались полисерозит, расстройства дыхания, печеночные нарушения, неврологическая симптоматика от фокального дефицита до судорожного статуса. Реже развивались поражение кожи (от макулезной сыпи до булл с эпидермоллизом), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде аритмии и/или артериальной гипотензии. Проведение эффективной терапии ВГФС сопровождалось разрешением органнe поражений.

Заключение. ВГФС может быть причиной дыхательной недостаточности, полисерозита, различных неврологических нарушений, цитопении у больных с необъяснимыми лихорадкой, цитолитическим и/или холестатическим синдромом. Преимущественное поражение органа, а также клинические и лабораторные проявления ВГФС могут отличаться у разных пациентов.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, ферритин, воспаление, «цитокиновый шторм», этопозид, инфекция вирусом Эпштейна—Барр.

Получено: 2 августа 2020 г.

Принято в печать: 29 ноября 2020 г.

Для переписки: Всеволод Геннадьевич Потапенко, канд. мед. наук, пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110; тел.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Для цитирования: Потапенко В.Г., Климович А.В., Авдошина Д.Д. и др. Органнe поражения при вторичном гемофагоцитарном синдроме у взрослых. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):91–102.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102

hospital practice. Patients with collagenosis and tumors, which caused SHPS, received standard immunosuppressive and antitumor therapy, respectively.

Results. The analysis covered the data of 91 patients (41 man and 50 women), median age was 58 years (range 2–90 years). SHPS was caused by hematological malignancies ($n = 52$; 57 %), infections ($n = 11$; 12 %), autoimmune diseases ($n = 5$; 6 %), and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ($n = 13$; 14 %). In 10 (11 %) patients no cause was identified. Immunosuppressive therapy was administered to 71 (78 %) patients. Overall survival was 27 % (median 15 days) with median follow-up for alive of 540 days (range from 7 days to 10 years). Clinically significant organ lesions were identified in 76 (83 %) patients. Most commonly SHPS was reported together with polyserositis, respiratory and hepatic disorders, and neurological symptoms from focal deficit to seizure status. Less often skin lesions (from macular rash to epidermolysis bullosa) and such cardiovascular disorders as arrhythmia and/or arterial hypotension were observed. The effective SHPS therapy resulted in restoration of organ functions.

Conclusion. SHPS can cause respiratory disorders, polyserositis, different neurological disorders, cytopenia in patients with unexplained fever and cytolytic and/or cholestatic syndrome. Primary organ lesions as well as clinical and laboratory manifestations of SHPS may vary in different patients.

Keywords: hemophagocytic syndrome, ferritin, inflammation, cytokine storm, etoposide, Epstein-Barr virus infection.

Received: August 2, 2020

Accepted: November 29, 2020

For correspondence: Vsevolod Gennadevich Potapenko, MD, PhD, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110; Tel.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

For citation: Potapenko VG, Klimovich AV, Avdoshina DD, et al. Organ Lesions in Adults with Secondary Hemophagocytic Syndrome. Clinical oncohematology. 2021;14(1):91–102. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102

ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС), — это тяжелый воспалительный процесс, в патогенезе которого ключевую роль играет активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов и естественных киллеров (НК-клеток), развитие лавинообразной гиперцитокинемии, или так называемого цитокинового шторма с тяжелыми вторичными тканевыми повреждениями [1].

Впервые ГФС был описан J.W. Farquhar и A.E. Claireaux в 1952 г. [2]. В соответствии с актуальной классификацией Международного гистиоцитарного общества первичный и вторичный ГФС (ВГФС) относятся к Н-группе гистиоцитозов [3].

Провоцировать развитие ГФС могут инфекционные, опухолевые, аутоиммунные заболевания и их сочетания. Клинически ГФС проявляется, как правило, упорной лихорадкой, увеличением печени и селезенки, развитием полиорганной недостаточности, цитопении и вторичных инфекций [4–6].

Первичный ГФС относится к аутосомно-рецессивным, генетически обусловленным заболеваниям, обычно развивается у детей первых лет жизни [7]. ВГФС может возникнуть в любом возрасте. Алгоритмы лечения первичного и вторичного ГФС, несмотря на общие черты патогенеза, различаются. Наиболее эффективной программой патогенетической терапии первичного ГФС у детей является протокол HLH-1994. В протокол входят этопозид, циклоспорин А и дексаметазон, терапия проводится в течение нескольких месяцев [8]. При ВГФС описано разрешение клинических проявлений без использования направленной иммуносупрессии при успешном лечении причины [9, 10]. В случаях, когда она остается невыясненной или лечение неэффективно, для купирования макрофагальной гиперактивации показано применение иммуносупрессивных средств [11, 12].

Терапия ВГФС у взрослых больных не разработана, поэтому, как правило, за основу берется протокол, применяемый в педиатрической практике. Дозу этопозид при этом рекомендуется снижать [11]. Описана также эффективность высоких доз иммуноглобулинов при ВГФС [11, 13].

Наиболее часто ВГФС встречается при злокачественных опухолях, инфекционных процессах (вирус Эпштейна—Барр [ВЭБ], лейшманиоз и др.) и ревматических заболеваниях (болезнь Стилла и др.). Приблизительно у 20 % больных причина ВГФС остается невыясненной [14, 15]. Общая частота ВГФС среди всех пациентов с лимфомами достигает 0,9 % [16]. У больных с неходжкинскими лимфомами частота выявления ВГФС доходит до 2,8 % [17], у больных с острыми миелоидными лейкозами, получающих индукционную терапию, — до 9 % [18].

Спектр органических поражений при ВГФС широкий. Наиболее часто в литературе описываются нарушения со стороны печени, легочной ткани и ЦНС [4, 6, 12, 19, 20]. Отсутствие специфических проявлений органических поражений часто приводит к запоздалой диагностике и несвоевременному началу терапии.

Характеристика клинических и лабораторных проявлений поражения органов и систем, типичных для пациентов с ВГФС, стала целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных 91 пациента, у которого в период с июня 2009 г. по июнь 2019 г. на основании лихорадки без выявленного очага инфекции и устойчивой к противомикробным мероприятиям, стойких цитопений, поражения легочной ткани и/или ЦНС был заподозрен и подтвержден диагноз ВГФС. Для постановки диагноза применялись критерии HLH-2004 (табл. 1) и H-Score (табл. 2) [12, 21]. Для подсчета H-Score использовался калькулятор (<http://saintantoine.aphp.fr/Score/>).

При использовании критериев HLH-2004 в настоящей работе не исследовалась активность НК-клеток периферической крови и концентрация растворимой молекулы CD25 в сыворотке (ввиду технической недоступности выполнения тестов в период ведения включенных в исследование пациентов).

Таблица 1. Критерии диагностики первичного ГФС (HLH-2004)

- Выявление мутаций генов, ассоциированных с ГФС, и/или 5 из 8 признаков:
1. Лихорадка.
 2. Спленомегалия.
 3. Би- или панцитопения:
 - гемоглобин < 90 г/л (< 100 г/л у детей в возрасте < 4 нед.);
 - тромбоциты < $100 \times 10^9/\text{л}$;
 - нейтрофилы < $1 \times 10^9/\text{л}$.
 4. Гипертриглицеридемия (≥ 3 ммоль/л, или ≥ 265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия ($\leq 1,5$ г/л).
 5. Морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, селезенки или лимфатических узлов. Нет признаков злокачественной опухоли.
 6. Низкая или отсутствующая активность НК-клеток.
 7. Концентрация ферритина сыворотки ≥ 500 нг/мл.
 8. Повышение концентрации растворимой молекулы CD25 ≥ 2400 ед./мл в сыворотке.

ГФС — гемофагоцитарный синдром.

Таблица 2. Критерии диагностики вторичного ГФС (H-Score)

Параметр	Баллы
Известная иммуносупрессия*	
Нет	0
Есть	18
Температура тела, °C	
< 38,4	0
38,4–39,4	33
> 39,4	49
Органомегалия	
Нет	0
Гепато- или спленомегалия	23
Гепато- и спленомегалия	38
Количество угнетенных ростков кроветворения**	
1	0
2	24
3	34
Концентрация ферритина сыворотки, нг/мл	
< 2000	0
2000–6000	35
> 6000	50
Концентрация триглицеридов сыворотки, ммоль/л	
< 1,5	0
1,5–4	44
> 4	64
Концентрация фибриногена плазмы, г/л	
> 2,5	0
$\leq 2,5$	30
Концентрация аспартатаминотрансферазы сыворотки, МЕ/л	
< 30	0
≥ 30	19
Гемофагоцитоз в аспирате костного мозга	
Нет	0
Есть	35

ГФС — гемофагоцитарный синдром.

* ВИЧ-инфекция или длительная иммуносупрессивная терапия (т. е. применение глюкокортикостероидов, циклоспорина А, азатиоприна).

** Гемоглобин < 92 г/л, и/или лейкоциты $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$, и/или тромбоциты $\leq 110 \times 10^9/\text{л}$.

В анализ включены следующие характеристики: пол, возраст пациентов, заболевания, послужившие наиболее вероятной причиной развития ВГФС, период от появления жалоб до верификации диагноза. В течение суток от диагностики ВГФС (Д-1–Д+1) проанализированы следующие показатели сыворотки: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрация билирубина, триглицеридов, прокальцитонина, С-реактивного белка, общего и гликозилированного ферритина, цитокинов, а также концентрация фибриногена плазмы.

Для измерения сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25 использовались реактивы компании Bender Medsystems (Австрия), растворимой молекулы CD163 — USCN Life Science (Бельгия), концентрации интерлейкинов-6, -8, -10 и интерферона- γ — «Цитокин» (Россия), интерлейкина-18 — «Вектор-Бест» (Россия).

Изучены также результаты рентгенологических и ультразвуковых исследований органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, выполненных в течение 7 дней до установления ВГФС. Рентгенологические исследования включали как проекционную, так и компьютерную рентгенографию грудной клетки, брюшной полости.

Для унифицированной оценки размеров проводили расчеты площади продольного среза селезенки и косого вертикального размера правой доли печени [22]. В связи с различными возрастными нормами в анализ включались только результаты обследования больных старше 18 лет.

Для биохимического и клинического анализов крови использовались методики и реагенты, применяемые в общей клинической практике [23]. При анализе показателей клинического анализа крови исключены больные вне ремиссии опухолей системы крови, а также получавшие цитостатическую терапию. При расчете медианы количества лейкоцитов и нейтрофилов не учитывались данные пациента с болезнью Стилла. Процент гликозилированного ферритина сыворотки устанавливали методом, предложенным М. Worwood и соавт. [24] и адаптированным В.Г. Потапенко и соавт. [25].

За продромальный период ВГФС принят промежуток от появления цитолиза или холестаза, необъяснимых другими причинами, до дебюта лихорадки, рефрактерной к противомикробным мероприятиям, и/или органических нарушений. Поражение легких, ЦНС, кожи устанавливалось в случае появления необъяснимых одышки, неврологических жалоб и сыпи соответственно. Поражение сердечно-сосудистой системы констатировалось в случае выявления аритмии, артериальной гипотензии, которые не могли быть объяснены другими причинами.

Все пациенты с лихорадкой получали противомикробную терапию, включавшую антибиотики широкого спектра, противогрибковые и противовирусные средства, по правилам, принятым в лечебном учреждении. Хирургическая санация выполнялась по необходимости. Все больные с гематологическими злокачественными опухолями получали лекарственное противоопухолевое лечение в соответствии

с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями [26–29].

Активную ВЭБ-инфекцию устанавливали на основании выявления антител к раннему и капсидному антигенам ВЭБ, необъяснимой стойкой лихорадки, астенического и лимфопролиферативного синдромов в соответствии с критериями М. Okano и соавт. [30]. У 1 пациента диагноз дополнительно подтвержден выявлением встроенных транскриптов ВЭБ (EBER) в биоптате селезенки, у другого — обнаружением ранних и латентных антигенов ВЭБ в биоптате печени [30].

Прижизненный гистологический анализ биоптатов печени выполнен у 4 пациентов: с ВЭБ-инфекцией ($n = 2$), после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) ($n = 1$) и с лейкомиозом ($n = 1$).

У 20 (22 %) пациентов диагноз ВГФС поставлен ретроспективно, в связи с чем таргетная терапия не проводилась.

У 71 (78 %) пациента проведена иммуносупрессивная терапия, направленная на купирование ВГФС, в соответствии с текущими рекомендациями [11, 31]. Эффект терапии ВГФС оценивался по клинической (достижение апиреksии, улучшение общего самочувствия) и лабораторной (снижение активности АЛТ, АСТ, концентрации ферритина, билирубина в сыворотке, разрешения гиповискозности) динамике проявлений ВГФС. Выбор лечебной тактики осуществлялся в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями [11, 12, 31]. Доза препаратов определялась и корректировалась в зависимости от возраста, общесоматического статуса, наличия сопутствующих заболеваний и переносимости лечения. При расчете медианы длительности терапии из анализа исключены пациенты, получившие программную терапию по поводу гематологической опухоли или диффузного заболевания соединительной ткани (коллагеноза).

Эффект расценивался как стойкий при сохранении положительной клинической и лабораторной динамики в течение 1 мес. Критерием рецидива ВГФС считалось сочетание ухудшения самочувствия и возобновления лихорадки, возврата биохимических отклонений (цитолитического, холестатического синдромов, гиперферритинемии, гипертриглицеридемии) и органических нарушений.

Причинами летальных исходов были сепсис, прогрессирование онкогематологического заболевания, нарастание симптомов ВГФС, острое нарушение мозгового кровообращения, кровотечение. Сепсис устанавливали на основании системной воспалительной реакции и обнаружения очага инфекции [32]. Прогрессирование опухоли системы крови диагностировалось согласно стандартным критериям ответа [26–29]. Острое нарушение мозгового кровообращения устанавливали на основании типичной клинической картины (секции не было). Декомпенсация ВГФС констатировалась при нарастании полиорганной недостаточности, гиперферритинемии в отсутствие локализованного очага инфекции и прогрессирования гематологической опухоли.

Таблица 3. Этиологические факторы ВГФС

Этиологический фактор	Пациенты	
	абс.	%
Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей	52	
Агрессивные лимфомы	26	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	11	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома + ВИЧ-инфекция*	2	
Лимфома Ходжкина	5	
Т-клеточные неходжкинские лимфомы	4	
Лимфома Беркитта	2	
Лимфома Беркитта + ВИЧ-инфекция	1	
Фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа	1	57
Парапротеинемические опухоли	10	
Множественная миелома	10	
Индолентные лимфомы	6	
Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	4	
Лимфома маргинальной зоны	1	
Фолликулярная лимфома 1–2-го цитологического типа	1	
Острые лейкозы	10	
Острые миелоидные лейкозы	9	
Острый В-лимфобластный лейкоз	1	
Аутоиммунные заболевания	5	
Болезнь Стилла, ревматоидный артрит недифференцированный, аутоиммунный гепатит, полимиозит	5	6
аллоТГСК в связи с:	13	
Острыми миелоидными лейкозами	5	
Миелодиспластическим синдромом	2	
Острым В-лимфобластным лейкозом	2	14
Хроническим миелоцитарным лейкозом, BCR-ABL1-позитивным	1	
Апластической анемией	1	
Нейробластомой	2	
Инфекции	11	
Вирус Эпштейна—Барр	5	
Бактериальная пневмония	1	
Бактериальная пневмония на фоне ВИЧ-инфекции	1	
Сепсис как осложнение острого миелоидного лейкоза на фоне ВИЧ-инфекции и гепатита С	1	12
ВИЧ-инфекция, осложненная лимфомой Беркитта	1	
Лейшманиоз	1	
Острая респираторная вирусная инфекция на фоне множественной миеломы	1	
Причина неизвестна	10	11

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром.

Статистический анализ

При статистическом анализе для оценки распределения количественных показателей использовался критерий Шапиро—Уилка. Статистическая значимость различных значений для бинарных показателей определялась с использованием критерия Фишера. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились с помощью критерия Манна—Уитни. Результаты считались статистически значимыми при уровне менее 5 % ($p < 0,05$). Для описания количественных показателей рассчитаны медианы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

Таблица 4. Мероприятия по лечению ВГФС и их эффективность

Метод лечения	Число пациентов	Доза	Эффективность лечения, n (%)
Противоопухолевая и противоревматическая программная терапия	10	—	10 (100)
Глюкокортикостероидные препараты	37	1–3 мг/кг*	7 (18)
Иммуноглобулин человека нормальный	21	1 г/кг**	4 (19)
Этопозид	29	50–150 мг/м ²	9 (31)

* В пересчете на преднизолон; длительность курса варьировала от нескольких дней до нескольких недель.

** Медиана дозы (диапазон 0,1–2 г/кг).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные, этиологические факторы развития ВГФС, лечение и исходы

Проанализированы данные 91 пациента (41 мужчина и 50 женщин), медиана возраста составила 58 лет (диапазон 2–90 лет). Медиана оценки по HLH-2004 была 4 балла (диапазон 2–6 баллов), а по H-Score — 219 баллов (диапазон 105–321 балл).

Факторы, признанные основной причиной развития ВГФС, представлены в табл. 3.

Терапия ВГФС различными иммуносупрессивными препаратами со сменой в случае отсутствия эффекта проведена 71 (78 %) пациенту.

Часть пациентов ($n = 8$; 11,2 %) получали лечение ритуксимабом ($n = 1$), риксолитинибом ($n = 1$), этанерцептом ($n = 1$), тофацитинибом ($n = 1$), анакинрой ($n = 1$), тоцилизумабом ($n = 2$), циклоспорином ($n = 4$); в 1 наблюдении выполнялся плазмообмен. Стойкий эффект достигнут у 2 пациентов: у одного — при лечении ВГФС циклоспорином, связанного с прогрессированием резистентной Т-клеточной лимфомы, у другого — от введения тоцилизумаба при ВГФС после аллоТГСК. Результаты лечения остальных пациентов, препараты, дозы и эффективность терапии представлены в табл. 4.

У 1 больного с ВЭБ-инфекцией в связи с рецидивом ВГФС потребовалась лечебно-диагностическая спленэктомия; первично проведена этопозид-содержащая химиотерапия, после спленэктомии достигнута стойкая ремиссия.

Летальность в течение 30 дней от начала лечения ВГФС составила 60 % ($n = 55$), в течение 90 дней — 68 % ($n = 62$), общая — 76 % ($n = 70$). Общая выживаемость составила 27%, медиана — 15 дней при медиане периода наблюдения за выжившими 540 дней (диапазон от 7 дней до 10 лет). Причинами летальных исходов были прогрессирующая полиорганная недостаточность как проявление «цитокинового шторма» ($n = 25$; 35,8 %), прогрессирование гематологической опухоли ($n = 14$; 20 %), вторичные инфекционные осложнения ($n = 20$; 28,6 %), тяжелые нарушения сердечного ритма ($n = 3$; 4,2 %), кровотечение ($n = 3$; 4,2 %), острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 3$; 4,2 %).

Таблица 5. Результаты биохимического анализа крови у больных с ВГФС

Показатель	Норма	Результаты, % (n/N)	Медиана (диапазон) показателей
Ферритин, нг/мл	10–250	98,8 (88/89)	10 000 (597–255 000)
Гликозилированный ферритин, %	38,6–84,6	75,8 (44/58)	20,45 (0–37,8)
Триглицериды, ммоль/л	< 1,84	79,7 (55/69)	3,2 (1,95–8,6)
Прокальцитонин, * нг/мл	< 0,06	76,0 (20/27)	1,5 (0,08–64,4)
С-реактивный белок, * мг/л	0–5	89,0 (61/68)	96,2 (6,1–434,0)

n/N — число больных с отклонением/число обследованных больных; ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром.

* Из анализа исключены пациенты с микробиологически доказанным сепсисом в день взятия пробы.

Таблица 6. Концентрация цитокинов у доноров и больных с ВГФС

Цитокин	Здоровые доноры		ВГФС		p
	n	Концентрация*	n	Концентрация*	
sCD25, нг/мл	13	4 (4–6,25)	18	147,5 (8,5–273,9)	< 0,001
ИЛ-6, пг/мл	13	5 (5–5)	16	78,5 (13,6–238,5)	< 0,001
ИЛ-10, пг/мл	32	0,37 (0,19–0,4)	31	39,7 (4,2–138,1)	< 0,001
ИЛ-8, пг/мл	29	158,4 (128,4–223,2)	30	526,6 (175,4–1938,1)	< 0,001
ИФН-γ, пг/мл	32	0,34 (0,2–1,5)	31	23 (0,9–136,6)	< 0,001
ИЛ-18, пг/мл	19	171,3 (139,8–244,7)	12	1523,4 (1168,3–1566,8)	< 0,001
sCD163, нг/мл	19	16,1 (12,6–20,1)	19	14,67 (11,5–21,3)	< 0,05

sCD — растворимая молекула кластера дифференцировки; ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром; ИЛ — интерлейкин;

ИФН-γ — интерферон-γ.

* Концентрация представлена в виде медианы значения (в скобках указан 1–3-й квартиль; критерий Манна–Уитни).

Таблица 7. Частота спленомегалии и гепатомегалии у больных с ВГФС

Показатель	Пациенты	
	абс.	%
Увеличение селезенки		
Выявлено	43	59,0
Размер нормальный	32	41,0
Всего	75	100
Нет данных	19	
Увеличение печени		
Выявлено	42	34,4
Размер нормальный	22	65,6
Всего	64	100
Нет данных	27	

Лабораторные показатели воспаления

По данным биохимического анализа крови отмечались выраженная гиперферритинемия, снижение гликозилирования ферритина, повышение концентрации триглицеридов, С-реактивного белка, прокальцитонина. Медианы значений и частота отклонений биохимических показателей в группе пациентов с ВГФС приведены в табл. 5.

По результатам серологического анализа зафиксирована выраженная гиперцитокинемия. Медианы значений концентрации цитокинов у доноров и пациентов с ВГФС приведены в табл. 6.

Для ретроспективной оценки были доступны результаты биохимического анализа крови (АЛТ и АСТ) 26 (28,5 %) больных, из них у 14 (53,8 %) известна активность ЩФ. У 20 (80 %) больных появлению лихорадки предшествовал период бессимптомного холестаза и/или цитолиза (медиана 3,5 нед., диапазон

1–19 нед.). У 5 (20 %) пациентов до развития ВГФС изменений в биохимическом анализе крови не выявлено.

Данные о работе органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, кожи) были доступны у 80 больных. Клинически значимые изменения отмечены у 67 (83 %) пациентов. Нарушение со стороны одной системы зарегистрировано у 39 (48,7 %) пациентов, двух систем — у 20 (25 %), трех — у 5 (6,2 %) и четырех — у 3 (3,7 %).

При анализе времени появления признаков поражения сердца, кожи, легких, ЦНС каких-либо закономерностей не обнаружено ($p = 0,59$, ANOVA).

Поражение печени и селезенки

Размеры селезенки и печени были известны у 74 (81,3 %) и 64 (70,3 %) больных соответственно. Частота спленомегалии у больных с опухолями системы крови и без таковых составила 28 (59,6 %) и 21 (77,7 %) случаев соответственно. Статистически значимых различий в частоте ($p = 0,12$, критерий Фишера) и степени увеличения селезенки ($p = 0,15$, критерий Манна–Уитни) не отмечено. Частота сплено- и гепатомегалии приведена в табл. 7. Медиана площади максимального продольного среза селезенки составила 124,7 см² (диапазон 61,2–290,9 см²), а медиана косо-вертикального размера правой доли — 17,5 см (диапазон 15,3–34 см).

По данным гистологического исследования биоптатов печени ($n = 4$) гиперплазия клеток Купфера разной степени выраженности была обнаружена во всех гистологических препаратах.

По данным биохимического анализа крови у всех больных отмечались признаки цитолиза и/или холестаза. Лабораторные показатели печеночной дисфункции приведены в табл. 8.

Поражение легких

Рентгенологические изменения в легочной ткани выявлены у 44 (53 %) из 79 больных. Ведущей жалобой у пациентов с изменениями в легких была инспираторная одышка. Медиана времени от появления жалоб до признаков, позволяющих документировать дебют ВГФС, составила 2 нед. (диапазон от 1 дня до 24 нед.; $n = 44$). При проведении эффективной иммуносупрессивной терапии рентгенологические изменения в легочной ткани регрессировали. Без проведения терапии, направленной на ВГФС, проявления дыхательной недостаточности и рентгенологические признаки инфильтрации в легочной ткани нарастали параллельно. У 2 пациентов при серийной рентгенографии легких локализация очаговых изменений менялась — так называемые мигрирующие инфильтраты. Рентгенологические характеристики изменений в легких, зафиксированных при проекционной рентгенографии, представлены в табл. 9.

Поражение ЦНС

Для анализа использовались данные о неврологическом статусе 85 (93,4 %) больных. Неврологические симптомы выявлялись у 35 (41 %) пациентов. Медиана времени от первых признаков ВГФС до появления жалоб составила 1,5 нед. (диапазон от 2 дней до 22 нед.). При обследовании ни в одном случае убедительных данных в пользу острого нарушения мозгового кровообращения, острого инфекционного, метастатического или неопластического процесса не найдено. Клиническая характеристика нарушений со стороны ЦНС представлена в табл. 10.

У пациентов, получавших эффективную направленную на ВГФС иммуносупрессивную терапию, тенденция к разрешению неврологической симптоматики отмечалась в течение первых суток.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Для анализа были доступны данные о состоянии сердечно-сосудистой системы у 87 (95,6 %) больных. Нарушения обнаружены у 8 (9,5 %) пациентов. Медиана времени от документированного дебюта ВГФС до появления жалоб составила 3,5 нед. (диапазон 1–22 нед.). У 7 пациентов осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы сопровождали нарастание других симптомов ВГФС.

У пациентки 26 лет на фоне нарастания проявлений ВГФС на 22-й неделе от появления лихорадки отмечено развитие гемодинамически значимой фибрилляции предсердий. После начала лечения этопозидом достигнуты апирексия, уменьшение проявлений цитолиза и холестаза, разрешение геморрагического синдрома. На фоне улучшения, на 22-й день после введения этопозиды зарегистрирован повторный эпизод фибрилляции предсердий, перешедший в аритмогенный шок. Несмотря на фармакологическую терапию и кардиоверсии, пациентка скончалась.

Характеристика сердечно-сосудистых нарушений представлена в табл. 11.

Поражение кожи

Доступны данные о состоянии кожи у 84 (92,3 %) больных, изменения выявлены — у 14 (16,2 %). У 6

Таблица 8. Лабораторные показатели печеночной дисфункции у больных с ВГФС

Показатель	Норма	Результаты, % (n/N)	Медиана (диапазон) показателей
АСТ, МЕ/л	0–37	68,6 (57/83)	105 (40–4177)
АЛТ, МЕ/л	0–41	55,4 (46/83)	92 (39,2–1060,8)
Билирубин, мкмоль/л	3,4–20,5	62,5 (55/88)	50,5 (22–559)
ГГТП, МЕ/л	5–55	96,8 (31/32)	182,5 (65–926)
ЩФ, * МЕ/л	80–120	73,5 (39/53)	199 (120,9–989)
Желчные кислоты, мкмоль/л	< 10	71,4 (10/14)	28,4 (10,1–66,9)

n/N — число больных с отклонением/число обследованных больных; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром; ГГТП — γ -глутамил-транспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

* В связи с различными возрастными нормами у детей и подростков в анализ включены результаты пациентов старше 18 лет.

Таблица 9. Рентгенологическая характеристика картины в легких (проекционная рентгенография) при ВГФС

Изменение	Пациенты	
	абс.	%
Отек	18	23
Интерстициальная инфильтрация	14	18
«Мигрирующие» инфильтраты	2	2
Двусторонняя многоочаговая инфильтрация	2	2
Другие (диффузное снижение пневматизации, перибронхиальные изменения, усиление рисунка в нижних отделах + увеличение медиастинальных лимфатических узлов)	3	4
Норма	40	51
Всего	79	100

Таблица 10. Клиническая характеристика неврологических расстройств при ВГФС

Симптом	Пациенты	
	абс.	%
Судорожный синдром	9	25,8
Кома	8	22,9
Выраженная слабость вплоть до невозможности самообслуживания	4	11,5
Галлюциноз	3	8,5
Неукротимая рвота	3	8,5
Тремор	2	5,7
Снижение слуха и зрения	2	5,7
Дезориентация во времени и пространстве	2	5,7
Другие (делирий, менингизм, недержание стула)	2	5,7
Всего	35	100

Таблица 11. Характеристика сердечно-сосудистых нарушений при ВГФС

Нарушение	Пациенты	
	абс.	%
Артериальная гипотензия с потребностью в вазо-прессорах	3	37,5
Фибрилляция предсердий	2	25,0
Трепетание предсердий	2	25,0
Желудочковая тахикардия	1	12,5
Всего	8	100

Таблица 12. Кожные изменения при ВГФС

Кожные изменения	Пациенты	
	абс.	%
Петехии	2	14,3
Гематомы, в т. ч. с формированием гигантских экхимозов на коже живота, спины	4	28,6
Крапивница без зуда	5	35,7
Крапивница с зудом	2	14,3
Эпидермолиз	1	7,1
Всего	14	100

Таблица 13. Уровень гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов у больных с ВГФС

Показатель	Норма	Результаты, % (n/N)	Медиана (диапазон) показателей
Гемоглобин, г/л	120–160	92 (24/26)	83,5 (56–119)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	180–320	84 (22/26)	56 (10–149)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4–9	64 (16/25)	2,3 (0–3,9)
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,8–6,3	33 (7/21)	0,44 (1,0–1,35)

n/N — число больных с отклонением/число обследованных больных;
ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром.

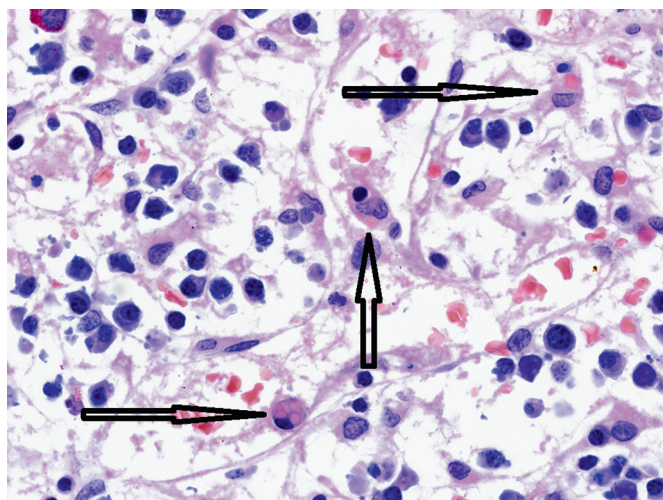


Рис. 1. Костный мозг. Макрофаги, подвергающие фагоцитозу клетки костного мозга (стрелки). Окраска азуром и эозином, $\times 400$ (фото из архива проф. Ю.А. Криволапова)

Fig. 1. Bone marrow. Macrophages responsible for phagocytosis of bone marrow cells (arrows). Azure-eosin stain, $\times 400$ (courtesy of Prof. Yu.A. Krivolapov)

(42,8 %) пациентов описана сыпь геморрагического характера, при этом лабораторные признаки гипокоагуляции не зафиксированы. У 1 (7,1 %) пациентки в течение 6 нед. от появления сыпи и кожного зуда развился тяжелый эпидермолиз, резистентный к глюкокортикостероидам, который разрешился после начала терапии этопозидом. Медиана времени от первых признаков ВГФС до появления сыпи составила 1 нед. (диапазон 1–24 нед.) (табл. 12).

Костно-мозговая недостаточность

У 26 больных при постановке диагноза ВГФС отмечалась цитопения. Медианы концентрации гемогло-

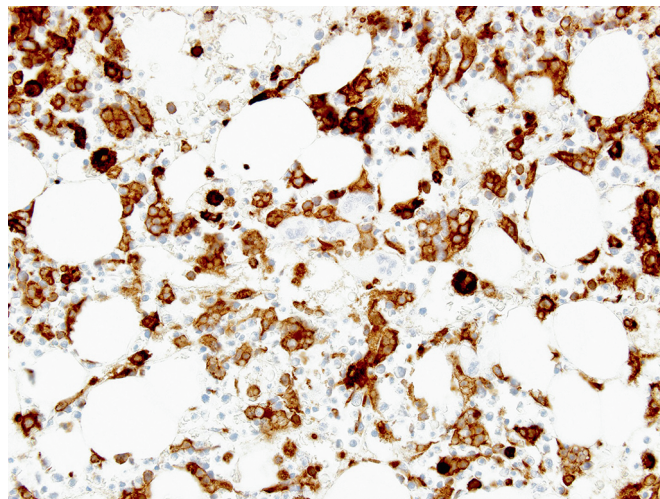


Рис. 2. Костный мозг. Активированные макрофаги экспрессируют CD163, $\times 400$ (фото из архива проф. Ю.А. Криволапова)

Fig. 2. Bone marrow. Activated macrophages expressing CD163, $\times 400$ (courtesy of Prof. Yu.A. Krivolapov)

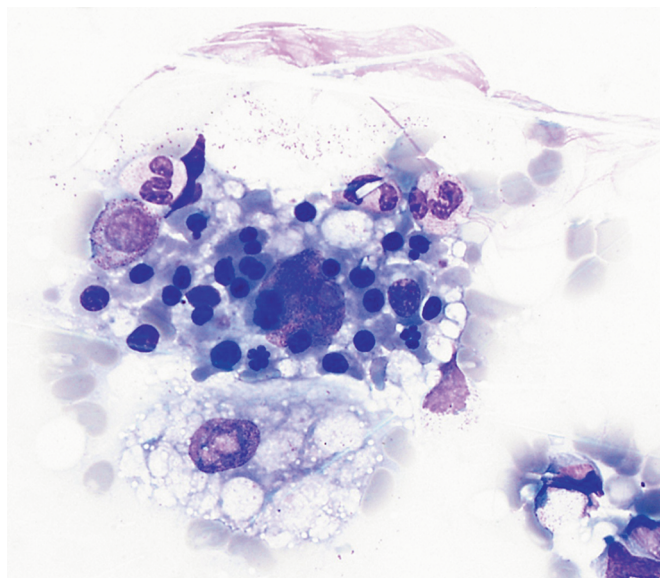


Рис. 3. Костный мозг. Макрофаги, подвергающие фагоцитозу клетки костного мозга. Окраска по Маю—Грюнвальду—Романовскому, $\times 1000$ (фото из архива проф. Ю.А. Криволапова)

Fig. 3. Bone marrow. Macrophages responsible for phagocytosis of bone marrow cells. May-Grunwald-Romanovsky stain, $\times 1000$ (courtesy of Prof. Yu.A. Krivolapov)

бина, количества тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов представлены в табл. 13.

Аспирационная биопсия с цитологическим анализом костного мозга и оценкой морфологического феномена гемофагоцитоза выполнена у 74 (81,3 %) больных. Гемофагоцитоз выявлен у 62 (83 %) пациентов (рис. 1–3).

У 19 (25,6 %) пациентов проведен подсчет количества фагоцитирующих макрофагов относительно общего числа клеток костного мозга: медиана — 3 % (диапазон 0,4–81 %).

Результаты оценки клеточности аспирата костного мозга известны у 52 (70,2 %) больных. У 29 (55 %)

Таблица 14. Объем обследования и частота выявления выпота в плевральной, брюшной полостях или полости перикарда у обследованных больных с ВГФС

Число пациентов	Число исследованных зон	Частота выявления выпота, n (%)
12	1	8 (66)
33	1	11 (33)
	2	5 (15)
25	1	4 (16)
	2	5 (20)
	3	7 (28)

пациентов аспират был гипоклеточный, у 4 (9 %) — гиперклеточный и у 19 (36 %) — нормоклеточный.

Поражение серозных оболочек

У 70 (76,9 %) пациентов были выполнены рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и сердца. У 40 (57 %) больных обнаружен выпот в одной серозной полости и более. Практически у всех пациентов объем выпота не был клинически значимым, что не позволило провести морфологический анализ экссудата. Количество обследованных пациентов, объем обследования и частота обнаружения выпота представлены в табл. 14.

При отсутствии лечения, контролирующего ВГФС, полиорганная недостаточность и полисерозит неуклонно нарастали. В случаях эффективной терапии ВГФС отмечалось разрешение жалоб и клинико-лабораторных проявлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

ВГФС — это реакция избыточного воспаления, которая проявляется устойчивой лихорадкой и нарастающей полиорганной недостаточностью. Определяющими факторами прогноза являются своевременная диагностика и проведение противовоспалительной/иммуносупрессивной терапии [4].

У большинства пациентов в исследуемой группе присутствовали клинические и лабораторные признаки поражения одной или нескольких органов и систем. Наиболее вероятной причиной органной дисфункции считается лимфоцитарная инфильтрация тканей с развитием асептического воспаления, отека, нередко с последующим присоединением инфекции. Эта версия подтверждается выраженной реакцией воспалительных маркеров и гиперцитокинемией. Повышение концентрации цитокинов, других маркеров воспаления, выявленное в настоящей работе, аналогично результатам других исследовательских групп [33–35].

У подавляющего большинства пациентов обнаруживались увеличение печени и лабораторные отклонения от нормальных показателей печеночных проб. Клинических проявлений печеночной недостаточности в дебюте ВГФС не зарегистрировано. Умеренное бессимптомное увеличение печени у большинства пациентов описывалось и в других исследованиях [36–38]. Эффективная терапия приводила к быстрой регрессии изменений [39]. Выявленная в биоптатах

печени гиперплазия тканевых макрофагов, вероятно, была основной причиной воспалительного повреждения печени [36, 37]. Точный механизм развития печеночного повреждения при ВГФС неясен. Описанные варианты клинических проявлений варьируют.

Дыхательная недостаточность — одна из частых жалоб при ВГФС. В наиболее крупном исследовании A. Seguin и соавт., в котором проанализированы данные 219 больных, 54 % имели признаки поражения легких. Специфических рентгенологических особенностей не отмечено: изменения соответствовали отеку легких, инфекционному или опухолевому процессу, а также их сочетаниям. Содержащая этопозид химиотерапия приводила к улучшению дыхательной функции [19]. Полученные нами результаты по частоте изменений, эффекту от направленной на ВГФС терапии соответствовали данным A. Seguin и соавт., а также результатам других исследователей [19, 39, 40].

Данные о прижизненном гистологическом исследовании легочной ткани при ВГФС не публиковались. В экспериментальной работе N. Yoshida и соавт. мышам с комбинированным иммунодефицитом была выполнена инфузия Т-клеток от пациентов с ГФС в опытной группе и от здоровых доноров в контрольной группе. У животных экспериментальной группы зафиксировано значимое повышение уровня интерферона- γ в крови по сравнению с контрольной группой. При аутопсии обнаружена выраженная инфильтрация легочной ткани Т-лимфоцитами [41].

Нервная система при ВГФС поражается чаще других. Как в нашем исследовании, так и в других клинические проявления варьировали от субклинических до тяжелых [4, 42–44]. Специфических лабораторных и инструментальных признаков поражения ЦНС при ВГФС не выявлено [42, 43]. Клинически наблюдались расстройства как центрального, так и периферического отдела ЦНС.

В работе G. Cai и соавт. при исследовании спинномозговой жидкости у 29 взрослых пациентов с ВГФС изменения выявлены у 65 % из них. Спектр находок включал увеличение белка в спинномозговой жидкости (гиперпротеинарию), лимфоцитарный плеоцитоз, ликворную гипертензию [43]. По данным МРТ-исследования головного мозга у 60 % больных с ВГФС выявлены многоочаговое поражение вещества головного мозга, усиление сигнала от мозговых оболочек, диффузные изменения сигнала от белого вещества. По данным мультиспиральной КТ головного мозга, выполненной части пациентам ($n = 13$), у 2 больных описано появление очагов пониженной плотности в веществе головного мозга, еще у одного — очаг кровоизлияния [43]. Как показало исследование J.I. Henter и соавт., при аутопсиях в материале вещества и оболочек мозга у всех больных с ВГФС обнаружены гистологические изменения. Как правило, присутствовала лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация разной степени выраженности, в ряде случаев — с воспалительными изменениями вплоть до формирования очагов некроза. Выраженность инфильтрации коррелировала с тяжестью клинических проявлений [12].

Изменения кожи в описанной группе разнообразны; по данным других исследований, спектр изменений также варьировал от бессимптомной

макулезной сыпи до эпидермолиза [45–47]. В работах M.L. Zerah и соавт. [47], C.S. Thornton и соавт. [48] была проанализирована группа из 39 взрослых пациентов с ВГФС. Гистологическим субстратом полиморфных высыпаний служила лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация с различной степенью выраженности повреждения вплоть до очагового кожного некроза.

У большинства пациентов представленной группы выявлен выпот по крайней мере в одной из серозных полостей. Половина обследованных пациентов имела выпот в двух полостях и более. Причинами развития отека легочной ткани, как и выпота в серозных полостях, скорее всего, были дисфункция эндотелия и повышение проницаемости капилляров. Аналогичные изменения наблюдаются при сепсисе и трактуются как проявления гиперцитокинемии и полиорганной недостаточности [49]. В описанном ранее клинико-лабораторном профиле больных с тяжелым сепсисом и ВГФС различий в концентрации исследованных цитокинов не выявлено. Несмотря на отсутствие различий в уровне цитокинов, отмечались клинические отличия. В частности, при септической полиорганной недостаточности наблюдалась почечная недостаточность, а при ВГФС выделительная функция почек была сохранной. Наиболее вероятно, имеет место особая картина, характерная для воспаления при ВГФС [50].

Поражение сердечно-сосудистой системы при ВГФС в исследованной группе встречалось редко. В литературе описаны лишь единичные пациенты с кардиальными осложнениями в виде внезапной остановки сердца, артериальной гипотензии, тахикардии, перикардита, изменений на ЭКГ [20, 51–56]. При аутопсиях в подобных ситуациях выявлялись интерстициальный отек, диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация, некротические изменения в миокарде и перикарде [51]. При длительной отсрочке в проведении лечения ВГФС изменения могут принять необратимый характер, что, вероятнее всего, и стало причиной сердечной смерти у описанной нами пациентки.

Как показывает анализ крупных групп, у подавляющего большинства больных ВГФС имеет место цитопения [4, 6, 14, 57]. Вопреки названию синдрома, гемофагоцитоз, вероятно, вносит несущественный вклад в развитие дефицита форменных элементов крови. Феномен гемофагоцитоза может также выявляться при других патологических процессах [58–60] и отсутствовать в начале развития ВГФС [61, 62]. Цитопения, возможно, является результатом гиперцитокинемии, прежде всего фактора некроза опухолей α и интерферона- γ . Гиперцитокинемия, вероятно, приводит к угнетению кроветворения по механизму, аналогичному таковому при анемии хронических заболеваний [63–65]. В то же время полностью исключить гемофагоцитоз как причину цитопении нельзя. Как показали наши ранние наблюдения, до 75 % пациентов с ВГФС имеют выраженную анемию, рефрактерную к трансфузиям. Потребность в гемотрансфузиях усиливалась при активации ВГФС и достигала 30 доз эритроцитарной массы за 60 дней, при этом признаков кровотечения и гемолиза не отмечалось [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа показали, что чаще других при ВГФС страдает печень. При гистологическом исследовании биоптатов печени может выявляться гиперплазия клеток Купфера. Другие органые изменения включают поражение легких в виде дыхательной недостаточности, а также различные неврологические нарушения. ВГФС может сопровождаться полисерозитом и цитопенией. Преимущественное поражение органа-мишени, период развития, а также клинические и лабораторные проявления ВГФС могут существенно варьировать у разных пациентов. Эффективная противовоспалительная терапия приводит к полной или частичной регрессии органной дисфункции.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.Г. Потапенко, А.В. Климович.

Сбор и обработка данных: В.Г. Потапенко, А.В. Климович, М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, О.В. Голощапов, Е.А. Суркова, Е.С. Павлюченко, Н.А. Потихонова, Н.В. Виноградова, Е.В. Догужиева, Г.В. Каченя, Д.Д. Авдошина, И.П. Федуняк, В.В. Рябчикова, Т.Г. Кулибаба, А.В. Рысев, Е.В. Карягина, Н.В. Медведева, Ю.А. Криволапов, Е.Е. Леенман.

Предоставление материалов исследования: В.Г. Потапенко, А.В. Климович, М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, О.В. Голощапов, Е.А. Суркова, Е.С. Павлюченко, Н.А. Потихонова, Н.В. Виноградова, Е.В. Догужиева, Г.В. Каченя, Д.Д. Авдошина, И.П. Федуняк, В.В. Рябчикова, Т.Г. Кулибаба, А.В. Рысев, Е.В. Карягина, Н.В. Медведева, Е.Е. Зинина, Н.Б. Попова, Ю.А. Криволапов, Е.Е. Леенман.

Анализ и интерпретация данных: В.Г. Потапенко, А.В. Климович, М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, О.В. Голощапов, Е.А. Суркова, Е.С. Павлюченко, Н.А. Потихонова, Н.В. Виноградова, Е.В. Догужиева, Г.В. Каченя, Д.Д. Авдошина, И.П. Федуняк, В.В. Рябчикова, Т.Г. Кулибаба, А.В. Рысев, Е.В. Карягина, Н.В. Медведева.

Подготовка рукописи: все авторы.

Административная поддержка: Н.В. Медведева, А.В. Рысев, Н.В. Виноградова, Г.В. Каченя, И.П. Федуняк.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за поддержку в проведении настоящей работы специалистам Городской клинической больницы № 31 (Санкт-Петербург)

И.А. Самородовой, Н.А. Котовой, О.В. Небелицкой, Е.В. Забутовой, А.В. Серкову, Э.Н. Дулаевой, В.В. Козыро, М.И. Набилковой, канд. мед. наук И.А. Скороход, Д.А. Чагинской, В.В. Рябчиковой, М.Н. Смирновой, З.Р. Роговой, А.С. Бобковой, канд. мед. наук М.И. Уварову, Б.А. Ефремову, А.А. Молчану, Е.И. Узденовой, С.А. Трофимовой, Н.Н. Петровой, Н.В. Скоробогатовой, канд. мед. наук О.П. Мироновой, Н.Ю. Черноокой, а также канд. мед. наук А.С. Повзуну, А.Ю. Каськову (Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе), Ю.А. Нестерову, М.С. Петровой (Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург), канд. мед. наук Г.О. Бронину (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва), д-ру мед. наук А.А. Яковлеву (Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург), канд. мед. наук В.Е. Кареву (Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes – an update. *Blood Rev.* 2014;28(4):135–42. doi: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
- Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Childhood.* 1952;27(136):519–25. doi: 10.1136/adc.27.136.519.
- Emile JF, Abal O, Fraita S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672–81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):1065–77. doi: 10.1007/s00432-020-03139-4.
- Arca M, Fardet L, Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol.* 2015;168(1):63–8. doi: 10.1111/bjh.13102.
- Zhang Q, Li L, Zhu L, et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14641. doi: 10.4414/smw.2018.14641.
- Масчан М.А. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 62 с.
[Maschan MA. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika i differentsirovannaya terapiya gistotsitarnykh proliferativnykh zabolevaniy u detei. (Molecular genetic diagnosis and differential therapy of histiocytic proliferative diseases in children.) [dissertation] Moscow; 2011. 62 p. (In Russ)]
- Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 2011;118(17):4577–84. doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
- Harris P, Dixit R, Norton R. Coxiella burnetii causing haemophagocytic syndrome: a rare complication of an unusual pathogen. *Infection.* 2011;39(6):579–82. doi: 10.1007/s15010-011-0142-4.
- Lambotte O, Fihman V, Poyart C, et al. Listeria monocytogenes skin infection with cerebritis and haemophagocytosis syndrome in a bone marrow transplant recipient. *J Inf Secur.* 2005;50(4):356–8. doi: 10.1016/j.jinf.2004.03.016.
- La Rosee P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465–77. doi: 10.1182/blood.2018894618.
- Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–31. doi: 10.1002/pbc.21039.
- Rhoades CJ, Williams MA, Kelsey SM, et al. Monocyte-macrophage system as targets for immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Blood Rev.* 2000;14(1):14–30. doi: 10.1054/blre.1999.0121.
- Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Analysis of 103 Adult Patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(2):100–5. doi: 10.1097/md.0000000000000022.
- Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2015;9(1):55–9. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-55-59.
[Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. *Modern rheumatology.* 2015;9(1):55–9. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-55-59. (In Russ)]
- Machaczka M, Vaktana SJ, Klimkowska M, Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(4):613–9. doi: 10.3109/10428194.2010.551153.
- Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol.* 2014;165(6):786–92. doi: 10.1111/bjh.12823.
- Delavigne K, Berard E, Bertoli S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica.* 2014;99(3):474–80. doi: 10.3324/haematol.2013.097394.
- Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016;149(5):1294–301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
- Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, et al. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheumatism.* 1987;17(1):39–57. doi: 10.1016/0049-0172(87)90015-1.
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613–20. doi: 10.1002/art.38690.
- Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. В.В. Митькова. М.: Издательский дом Видар, 2005. 720 с.
[Mitkov VV, ed. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika. (Practice guidelines for sonography. General sonography.) Moscow: Vidar Publ.; 2005. 720 p. (In Russ)]
- Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. 480 с.
[Tietz NW, ed. Clinical guide to laboratory tests. (Russ. ed.: Tietz NU. Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov. Moscow: Meditsina Publ.; 1986. 480 p.)]
- Worwood M, Cragg SJ, Williams AM, et al. The clearance of 131I-human plasma ferritin in man. *Blood.* 1982;60(4):827–33. doi: 10.1182/blood.v60.4.827.827.
- Потапенко В.Г., Пervaкова М.Ю., Титов А.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика вторичного гемофагоцитарного синдрома и сепсиса. Клиническая онкогематология. 2019;12(3):329–37. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337.
[Potapenko VG, Pervakova MYu, Titov AV, et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Differential Diagnosis between Secondary Hemophagocytic Syndrome and Sepsis. *Clinical oncohematology.* 2019;12(3):329–37. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337. (In Russ)]
- Сборник протоколов и алгоритмов химиотерапии и сопроводительного лечения лейкозов, миелодисплазий и аплазий кроветворения. Под ред. В.Г. Савченко. М., 2008. Том I.
[Savchenko VG, ed. Sbornik protokolov i algoritmov khimioterapii i soprovoditel'nogo lecheniya leikozov, mielodisplazii i aplazii krovetvoreniya. (Collection of protocols and algorithms for chemotherapy and accompanying treatment of leukemias, myelodysplasias and aplasias.) Moscow; 2008. Vol. I. (In Russ)]
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых [электронный документ]. Доступно по: <https://www.blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. Ссылка активна на 29.10.2020.
- Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanasyev BV, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemias in adults. [Internet] Available from: <https://www.blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. (accessed 29.10.2020) (In Russ)]
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых. (редакция 2018) [электронный документ]. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. Ссылка активна на 29.10.2020.
- Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanasyev BV, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemias in adults. [Internet] Available from: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. (accessed 29.10.2020) (In Russ)]
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018.
[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. (In Russ)]
- Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Hematol.* 2005;80(1):64–9. doi: 10.1002/ajh.20398.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М., 2014.
[Rumyantsev AG, Maschan AA. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gemofagotsitarnogo limfogistotsitoza. (Federal guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis.) Moscow; 2014. (In Russ)]
- Руднов В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016;13(5):88–94.
[Rudnov VA. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in health and preventive facilities of Saint Petersburg. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2016;13(5):88–94. (In Russ)]

33. Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Pediatr*. 2012;160(6):984–90. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.046.
34. Jenkins MR, Rudd-Schmidt JA, Lopez JA, et al. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time. *J Exp Med*. 2015;212(3):307–17. doi: 10.1084/jem.20140964.
35. Put K, Avau A, Brisse E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-gamma. *Rheumatology*. 2015;54(8):1507–17. doi: 10.1093/rheumatology/keu524.
36. Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):852–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03632.x.
37. Tsui WM, Wong KF, Tse CC. Liver changes in reactive haemophagocytic syndrome. *Liver*. 2008;12(6):363–7. doi: 10.1111/j.1600-0676.1992.tb00590.x.
38. Schmidt MH, Sung L, Shuckett BM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: abdominal US findings within 1 week of presentation. *Radiology*. 2004;230(3):685–9. doi: 10.1148/radiol.2303030223.
39. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol*. 2003;33(6):392–401. doi: 10.1007/s00247-003-0894-9.
40. Strenger V, Merth G, Lackner H, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents—a single centre experience of 20 years. *Ann Hematol*. 2018;97(6):989–98. doi: 10.1007/s00277-018-3254-4.
41. Yoshida N, Ishii E, Oshima K, et al. Engraftment and dissemination of T lymphocytes from primary haemophagocytic lymphohistiocytosis in scid mice. *Br J Haematol*. 2003;121(2):349–58. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04273.x.
42. Gratton SM, Powell TR, Theeler BJ, et al. Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood. *J Neurol Sci*. 2015;357(1–2):136–42. doi: 10.1016/j.jns.2015.07.017.
43. Cai G, Wang Y, Liu X, et al. Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study. *Ann Hematol*. 2017;96(8):1279–85. doi: 10.1007/s00277-017-3035-5.
44. Algahtani H, Absi A, Bassuni W, et al. Adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 presenting as a demyelinating disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:77–82. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.031.
45. Fan ZD, Qian XQ, Yu HG. Pancytopenia as an early indicator for Stevens-Johnson syndrome complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):38. doi: 10.1186/1471-2431-14-38.
46. Jun HJ, Kim HO, Lee JY, et al. Preceding Annular Skin Lesions in a Patient with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Ann Dermatol*. 2015;27(5):608–11. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.608.
47. Zerah ML, DeWitt CA. Cutaneous findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Dermatology*. 2015;230(3):234–43. doi: 10.1159/000368552.
48. Thornton CS, Minoo P, Schneider M, et al. Severe skin disease in lupus associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: case reports and review of the literature. *BMC Rheumatol*. 2019;3(1):7. doi: 10.1186/s41927-019-0055-x.
49. Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1225–34. doi: 10.1164/rccm.201201-0003OC.
50. Потепенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(2):169–84. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-2-169-184.
[Potapenko VG, Potikhonova NA, Baikov VV, et al. Secondary Hemophagocytic Syndrome in Adult Patients: Literature Review and Authors' Experience. *Clinical onco-hematology*. 2015;8(2):169–84. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-2-169-184. (In Russ)]
51. Bal A, Mishra B, Singh N, et al. Fulminant parvovirus B19-associated pancarditis with haemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent adult. *APMIS*. 2009;117(10):773–7. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02528.x.
52. Letsas KP, Filippatos GS, Delimpasi S, et al. Enterovirus-induced fulminant myocarditis and hemophagocytic syndrome. *J Infect*. 2007;54(2):e75–e77. doi: 10.1016/j.jinf.2006.04.006.
53. Kwon CM, Jung YW, Yun DY, et al. A case of acute pericarditis with hemophagocytic syndrome, cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2008;28(3):271–3. doi: 10.1007/s00296-007-0401-y.
54. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, et al. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):172. doi: 10.1186/s12887-016-0718-3.
55. Altook R, Ruzieh M, Singh A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Elderly. *Am J Med Sci*. 2019;357(1):67–74. doi: 10.1016/j.amjms.2018.07.004.
56. Vandergheynst F, Gosset J, van de Borne P, et al. Myopericarditis revealing adult-onset Still's disease. *Acta Clin Belg*. 2005;60(4):205–8. doi: 10.1179/acb.2005.037.
57. Brito-Zeron P, Kostov B, Moral-Moral P, et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis. *Mayo Clin Proceed Innov Qual Outcome*. 2018;2(3):267–76. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
58. Schaer DJ, Schaer CA, Schoedon G, et al. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of heme oxygenase expression in sepsis. *Eur J Haematol*. 2006;77(5):432–6. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00730.x.
59. Listinsky CM. Common reactive erythrophagocytosis in axillary lymph nodes. *Am J Clin Pathol*. 1988;90(2):189–92. doi: 10.1093/ajcp/90.2.189.
60. Потепенко В.Г., Карпушин А.А., Леенман Е.Е. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):126–9.
[Potapenko VG, Karpushin AA, Leenman EE, et al. Fever associated with metalwork. Case report. *Zhurnal infektologii*. 2019;11(3):126–9. (In Russ)]
61. Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JL. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology*. 1998;32(4):310–6. doi: 10.1046/j.1365-2559.1998.00377.x.
62. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):192–4. doi: 10.1002/pbc.21441.
63. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):95–109. doi: 10.1007/s00431-006-0258-1.
64. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*. 2004;104(3):735–43. doi: 10.1182/blood-2003-10-3413.
65. Takada H, Nomura A, Ohga S, Hara T. Interleukin-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(1–2):21–8. doi: 10.3109/10428190109097673.