

Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных

Анализ 91 наблюдения

В.Г. Потапенко^{1,2}, А.В. Климович¹, М.Ю. Первакова², С.В. Лапин², О.В. Голощапов², А.К. Титов³, Е.А. Суркова²,
Е.С. Павлюченко⁴, Н.А. Потихонова⁵, Н.В. Виноградова⁶, Е.В. Догужиева⁶, Г.В. Каченя⁶, Д.Д. Авдошина⁶,
И.П. Федуняк⁶, В.В. Рябчикова¹, Т.Г. Кулибаба⁷, А.В. Рысев⁸, Е.В. Карягина⁹, Н.В. Медведева¹

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»;
Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

⁶СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; Россия, 191167 Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3;

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург,
Университетская набережная, 7–9;

⁸ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»;
Россия, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;

⁹СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Введение. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) — реакция избыточного системного воспаления, которая может быть осложнением онкологического, инфекционного или аутоиммунного заболевания. В отсутствие иммуносупрессивной терапии большинство больных погибают от полиорганной недостаточности.

Цель исследования — клиничко-лабораторная характеристика группы больных с ВГФС.

Материалы и методы. Исследование выполнено в период с июня 2009 г. по июнь 2019 г. Для верификации ВГФС использовали критерии HLH-2004 и H-Score. Изучены клинические и лабораторные проявления, а также результаты терапии больных с ВГФС. Все пациенты с коллагенозами и опухолевыми заболеваниями, приведшими к ВГФС, получали иммуносупрессивную и цитостатическую терапию, больные с лихорадкой — противомикробную терапию.

Результаты. Проанализированы данные 91 больного (41 мужчина, 50 женщин), медиана возраста — 58 (2–90) лет. Причинами развития ВГФС были гемобласты ($n = 52$), инфекции ($n = 11$), аутоиммунные заболевания ($n = 5$), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ($n = 13$); причина не установлена у 10 больных. Фебрильная лихорадка без очага инфекции и эффекта от антибактериальной терапии наблюдалась у 96 % больных. Морфологическая картина гемофагоцитоза на миелограмме выявлена у 83 % больных. Органные поражения в виде респираторного дистресс-синдрома, различной неврологической симптоматики, печеночной недостаточности, полисерозита, сыпи, сердечно-сосудистой недостаточности в различных сочетаниях отмечены у 83 % больных, спленомегалия — у 56 %. Биохимические проявления включали цитолитический, холестатический синдромы, повышение концентраций триглицеридов и ферритина крови. Медианы результатов анализов: аланинаминотрансфераза — 92 (39,2–1060,8) МЕ/л; аспартатаминотрансфераза — 105 (40–4177) МЕ/л; билирубин — 50,5 (22–559) мкмоль/л; щелочная фосфатаза — 225 (120,9–989) МЕ/л; триглицериды — 3,2 (1,95–8,6) мкмоль/л; общий ферритин — 10000 (597–255000) нг/мл; снижение уровня гликозилированного ферритина — 20,45 (0–37,8) %. Иммуносупрессивная терапия проведена 71 больному. Общая выживаемость составила 27 % при медиане наблюдения 540 дней.

Заключение. Основными проявлениями ВГФС были лихорадка, слабость, одышка, неврологическая симптоматика, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации триглицеридов, ферритина со снижением гликозилированной фракции. Ранняя диагностика и проведение иммуносупрессивной терапии явились основными факторами выживаемости больных с ВГФС.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, ферритин, гликозилированный ферритин, воспаление, этопозид, вирус Эпштейна–Барр

Для цитирования: Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. Онкогематология 2020;15(4):52–64.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64



Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients

V.G. Potapenko^{1,2}, A.V. Klimovich¹, M.Yu. Pervakova², S.V. Lapin², O.V. Goloshchapov², A.K. Titov³, E.A. Surkova², E.S. Pavluchenko⁴,
N.A. Potikhonova⁵, N.V. Vinogradova⁶, E.V. Doguzhieva⁶, G.V. Kachenya⁶, D.D. Avdoshina⁶, I.P. Fedunyak⁶, V.V. Ryabchikova¹,
T.G. Kulibaba⁷, A.V. Rysev⁸, E.V. Karyagina⁹, N.V. Medvedeva¹

¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint-Petersburg 197110, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

³National Medical Research Centre for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

⁵Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Biomedical Agency; 16 2-ya Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

⁶S.P. Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases; 3 Mirgorodskaya St., Saint-Petersburg 191167, Russia;

⁷Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

⁸I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; 3 Budapeshtskaya St., Saint-Petersburg 192242, Russia;

⁹City Hospital No. 15; 4 Avangardnaya St., Saint-Petersburg 198205, Russia

Background. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) is a hyperinflammatory reaction provoked by some trigger (cancer, autoimmune or infection). The majority of affected patients are at high risk of fatal multiple organ failure without getting immunosuppressive treatment.

Objective. Clinical and laboratory profile of sHLH patients.

Materials and methods. Retrospective study included clinical, instrumental and lab data from the 91 patients followed between June 2009 and June 2019. Diagnosis sHLH had been based on HLH-2004 and H-Score criteria. The analyzed parameters had been fever chart, liver and spleen enlargement, changes in the bone marrow; values levels of glutamic pyruvic transaminase, serum glutamic oxaloacetic transaminase, alkaline phosphatase, bilirubin, triglycerides, total ferritin with percentage of glycosylation. All patients with rheumatic disorders or malignancies had received either immunosuppressive or cytotoxic therapy. Febrile patients received anti-infective treatment according to the local routine protocols.

Results. The data from 91 patients (41 male and 50 female) had been analyzed. Median age was 58 (2–90) years. The sHLH trigger-diseases spectrum included leukemia/lymphoma ($n = 52$), infection diseases ($n = 11$), autoimmune disorders ($n = 5$), allogenic bone marrow transplantation ($n = 13$), unidentified ($n = 10$). A fever with an unknown origin and refractory to antibacterial treatment had been observed in 87 (96 %) patients. Morphological hemophagocytic evidences in the bone marrow had been found in 83 %. Breath shortening, liver failure, neurologic disturbances, systemic effusions, rash, heart failure had been registered in 83 % patients. Detected splenomegaly presented in 56 %. Laboratory changes, median were as following: serum glutamic-pyruvic transaminase (alanine aminotransferase, SGPT) – 92 (39.2–1060.8) IU/L; serum glutamic oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase, SGOT) – 105 (40–4177) IU/L; alkaline phosphatase – 225 (120.9–989) IU/L; bilirubin – 50.5 (22–559) $\mu\text{mol/L}$; triglycerides – 3.2 (1.95–8.6) mmol/L; total ferritin – 10000 (597–255000) ng/mL with glycosylation percentage – 20.45 (0–37.8) %. 71 patients received various of HLH-directed therapy courses. The overall survival rate was 27 %, median follow-up – 540 days.

Conclusion. The main clinical and instrumental findings in sHLH are fever, refractory to anti-infective treatment, elevation of transaminases, serum alkaline phosphatase, triglycerides, total ferritin with low glycosylated fraction. Early diagnosing and immunosuppression are the main factors of survival.

Key words: haemophagocytic syndrome, ferritin, glycosylated ferritin, inflammation, etoposide, Epstein–Barr virus

For citation: Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):52–64. (In Russ.).

Введение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС), – тяжелый полиэтиологический воспалительный процесс. Патологически при ГФС под действием пускового фактора происходит избыточная активация цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов с последующим развитием лавинообразной гиперцитокинемии и тяжелого тканевого повреждения с исходом в функциональную недостаточность пораженных тканей. ГФС проявляется лихорадкой, увеличением печени и селезенки, развитием полиорганной недостаточности, цитопении и вторичных инфекций.

Первичный ГФС – аутомно-рецессивное генетически обусловленное заболевание, которое обычно развивается у детей раннего возраста [1]. Вторичный ГФС (ВГФС) может возникнуть в любом возрасте. Алгоритмы лечения первичного и вторичного ГФС, несмотря на общие черты патогенеза, различаются.

Наиболее эффективным протоколом лечения первичного ГФС у детей является HLH-1994, согласно которому химиотерапия проводится в течение нескольких месяцев. В протокол входят этопозид, циклоспорин А и дексаметазон, подавляющие реакцию воспаления за счет противовоспалительного и проапоптотического воздействия. Лечение причины способно привести к разрешению синдрома, но если она неясна или лечение неэффективно, то необходима терапия, направленная на ВГФС.

Терапия взрослых больных, в том числе дозы препаратов и длительность, к настоящему времени не разработана, поэтому обычно используют протокол, применяемый в педиатрической практике, с уменьшением дозы этопозиде [2]. При ВГФС описана также эффективность терапии дексаметазоном и большими дозами иммуноглобулинов [2, 3]. Наиболее частыми причинами ВГФС являются злокачественные опухоли и инфекционные процессы (инфицирование вирусом

Эпштейна–Барр (ВЭБ), лейшманиоз и др.), а также ревматические заболевания (болезнь Стилла и др.). Приблизительно у 20 % больных причина остается невыясненной [4, 5]. При гемобластозах частота выявления ВГФС достигает 2,8 % [6, 7], у больных острым миелоидным лейкозом, получающих индукционную терапию, – 9 % [8].

Цель исследования – клиническая и лабораторная характеристика, результаты лечения группы больных с ВГФС.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 91 больного, у которых в период с июня 2009 г. по июнь 2019 г. на основании устойчивой к противoinфекционным мероприятиям лихорадки без выявленного очага инфекции, стойких цитопений, поражения легочной ткани и/или центральной нервной системы был заподозрен и подтвержден диагноз ВГФС. Для подтверждения диагноза применяли критерии HLH-2004 [9] (табл. 1) и H-Score [10] (табл. 2). Для подсчета H-Score использовали калькулятор (<http://saintantoine.php.fr/Score/>).

Таблица 1. Критерии диагноза первичного гемофагоцитарного синдрома HLH-2004

Table 1. HLH-2004 diagnostic criteria for primary hemophagocytic syndrome

<p>Обнаружение мутаций генов, ассоциированных с гемофагоцитарным синдромом, и/или выявление 5 из 8 признаков: Gene mutations associated with hemophagocytic syndrome and/or presence of 5 out of 8 parameters:</p> <ol style="list-style-type: none"> лихорадка; fever; спленомегалия; splenomegaly; би- или панцитопения; bi- or pancytopenia; концентрация гемоглобина <90 г/л (<100 г/л у детей в возрасте <4 нед); hemoglobin <90 g/L (<100 g/L in infants <4 weeks); количество тромбоцитов <100 × 10⁹/л; platelets <100 × 10⁹/L; количество нейтрофилов <1 × 10⁹/л; neutrophils <1 × 10⁹/L; гипертриглицеридемия (≥3,0 ммоль/л или ≥265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (≤1,5 г/л); hypertriglyceridemia (≥3.0 mmol/L or ≥265 mg/dL) and/or hypofibrinogenemia (≤1.5 g/L); морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, селезенки или лимфатических узлов. Нет признаков злокачественной опухоли; hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes. No evidence of malignancy; низкая или отсутствующая активность натуральных киллеров (в соответствии с локальной лабораторной стандартизацией); low or no natural killer cell activity (according to local laboratory reference); сывороточная концентрация ферритина ≥500 нг/мл; serum ferritin concentration ≥500 ng/mL; повышение сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25 ≥2400 Ед/мл increase in serum soluble CD25 concentration ≥2400 U/mL
--

Таблица 2. Критерии диагноза вторичного гемофагоцитарного синдрома H-Score

Table 2. H-Score diagnostic criteria for secondary hemophagocytic syndrome

Параметр Parameter	Балл (значение параметра) No. of points (criteria for scoring)
Известная иммуносупрессия* Known underlying immunosuppression*	0 (нет) или 18 (есть) 0 (no) or 18 (yes)
Температура тела, °С Temperature, °C	0 (<38,4), 33 (38,4–39,4) или 49 (>39,4) 0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Органомегалия Organomegaly	0 (нет), 23 (гепато- или спленомегалия) или 38 (гепато- и спленомегалия) 0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
Количество угнетенных ростков кроветворения** No. of cytopenias**	0 (1 росток), 24 (2 ростка) или 34 (3 ростка) 0 (1 lineage), 24 (2 lineage), or 34 (3 lineage)
Концентрация ферритина сыворотки, нг/мл Ferritin, ng/mL	0 (<2000), 35 (2000–6000) или 50 (>6000) 0 (<2000), 35 (2000–6000), or 50 (>6000)
Концентрация триглицеридов сыворотки, ммоль/л Triglyceride, mmol/L	0 (<1,5), 44 (1,5–4) или 64 (>4) 0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Концентрация фибриногена плазмы, г/л Fibrinogen, g/L	0 (>2,5) или 30 (≤2,5) 0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Концентрация аспартат-аминотрансферазы сыворотки, МЕ/л Aspartate aminotransferase, U/L	0 (<30) или 19 (≥30) 0 (<30) or 19 (≥30)
Гемофагоцитоз в аспирате костного мозга Hemophagocytosis on bone marrow aspirate	0 (нет) или 35 (есть) 0 (no) or 35 (yes)

*Инфицирование вирусом иммунодефицита человека или длительная иммуносупрессивная терапия (например, глюкокортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн).

**Уровень гемоглобина 92 г/л, и/или уровень лейкоцитов ≤5 × 10⁹/л, и/или уровень тромбоцитов ≤110 × 10⁹/л.

**HIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (ie, glucocorticoids, cyclosporin A, azathioprine).

**Defined as a hemoglobin level 92 g/L, and/or leukocyte count ≤5 × 10⁹/L, and/or platelet count ≤110 × 10⁹/L.

В анализ включены следующие характеристики: пол, возраст больных, заболевания, расцененные как причина развития ВГФС, период от появления жалоб до верификации диагноза, клеточность костного мозга, частота морфологического феномена гемофагоцитоза. Морфологический феномен костного мозга оценивали качественно или количественно с подсчетом

фагирующих макрофагов относительно общей клеточности.

Проанализированы следующие показатели крови, взятые в течение суток от диагностики ВГФС: сывороточные концентрации общего и гликозилированного ферритина, билирубина, триглицеридов, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. Проанализированы исследования органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, выполненные в течение 7 дней до установления диагноза ВГФС. Исследования органов грудной клетки проводили с помощью проекционной рентгенографии, органов брюшной полости – ультразвука и компьютерной рентгенографии.

Наиболее частыми лабораторными проявлениями ВГФС, доступными для ретроспективного анализа, были гепатоцитолитический или холестатический синдром. За продромальный период ВГФС принят промежуток от появления необъяснимого цитолиза или холестаза до органной дисфункции или дебюта лихорадки, рефрактерной к противомикробным мероприятиям.

В настоящем исследовании при использовании критериев протокола HLH-2004 (см. табл. 1) анализ активности НК-клеток периферической крови не проводился и уровень растворимой молекулы CD25 в сыворотке не оценивался ввиду технической недоступности выполнения тестов. Для биохимического анализа крови использовали методы и реагенты, применяемые в повседневной клинической практике [11]. Процент гликозилированного ферритина сыворотки крови устанавливали методом, предложенным M. Worwood и соавт., адаптированным В.Г. Потапенко и соавт. [12, 13].

В целях унифицированной оценки размеров рассчитывали площадь продольного среза селезенки и косой вертикальный размер правой доли печени [14]. В связи с различными возрастными нормами в анализ включали только результаты больных старше 18 лет.

Все пациенты с лихорадкой получали противомикробную терапию препаратами широкого спектра по правилам, принятым в конкретном лечебном учреждении. Все больные гемобластозами ($n = 52$; 57 %) получали химиотерапию в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [15–17].

Диагноз «активная инфекция ВЭБ» установлен на основании персистенции антител класса G к раннему и антител класса M к капсидному антигенам ВЭБ, синдрома системной воспалительной реакции и лимфопролиферативного синдрома в соответствии с критериями M. Okano и соавт. [18]. Из 5 больных у 1 пациента диагноз подтвержден выявлением встроенных транскриптов ВЭБ (EBER) в гистобиоптате селезенки, у 1 – обнаружением ранних и латентных антигенов ВЭБ в биоптате печени [18].

Лечение ВГФС проводили в соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями по терапии больных ГФС [2, 9, 19]. Дозу препаратов выбирали и корректировали в зависимости от возраста, общесоматического статуса, коморбидности и переносимости.

Эффективность терапии оценивали по клинической (достижение апиреksии, улучшение общего самочувствия) и лабораторной (нормализация концентрации ферритина и билирубина, активности АЛТ и АСТ) динамике проявлений ВГФС.

Ответ расценивали как стойкий при сохранении положительной клинической и лабораторной динамики в течение месяца. Критерием рецидива ВГФС считали сочетание ухудшения самочувствия и возобновления лихорадки, возврата биохимических отклонений (цитолитического, холестатического синдромов, гиперферритинемии, гипертриглицеридемии) и органических нарушений.

Общесоматический статус при диагностике ВГФС оценивали в соответствии с критериями ECOG [20].

Для анализа результатов терапии ВГФС весь период наблюдения был разделен на 2 части: с июня 2009 г. по сентябрь 2014 г. и с октября 2014 г. по июнь 2019 г. Лечебные подходы были одинаковы, однако во 2-м периоде в повседневной практике стали применяться фракционный анализ ферритина, липидов, подсчет фагирующих макрофагов на миелограмме, что привело к улучшению диагностики.

Причины ухудшения состояния больных определялись следующим образом. У больных с ВГФС диагноз сепсиса устанавливали на основании системной воспалительной реакции (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; пульс $>90/\text{мин}$; одышка $>20/\text{мин}$; число лейкоцитов в крови $>12 \times 10^9/\text{л}$, или $<4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелых форм $>10\%$) и очага инфекции [21]. Прогрессирование гемобластоza диагностировали на основании стандартных критериев ответа [15–17]. Декомпенсацию ВГФС констатировали при нарастании полиорганной недостаточности, гиперферритинемии в отсутствие локализованного очага инфекции и прогрессирования гемобластоza.

При статистическом анализе для оценки распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различных значений для бинарных показателей определяли с помощью критерия Фишера. Результаты считали статистически достоверными при уровне значимости $<5\%$ ($p < 0,05$). Сравнения 2 групп по количественным шкалам проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для описания количественных показателей рассчитаны медианы. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

Результаты

Демографические данные, этиология ВГФС. Изучены данные 91 больного (41 мужчина и 50 женщин).

Медиана возраста составила 58 (2–90) лет. Медиана суммы баллов по критериям HLH-2004 – 4 (2–6), по H-Score – 219 (105–321).

Этиологические факторы развития ВГФС представлены в табл. 3.

Таблица 3. Этиологические факторы вторичного гемофагоцитарного синдрома

Table 3. Etiology of secondary hemophagocytic syndrome

Диагноз Diagnosis	n	%
Гемобластозы: Hematological malignancies:	52	57
диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома diffuse large B cell lymphoma	11	
диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома + ВИЧ diffuse large B cell lymphoma + HIV	2	
множественная миелома multiple myeloma	10	
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	9	
лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	5	
T-клеточная неходжкинская лимфома T-cell non-Hodgkin lymphoma	4	
хронический лимфоцитарный лейкоз chronic lymphocytic leukemia	4	
лимфома Беркитта Burkitt's lymphoma	2	
ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта HIV-associated Burkitt's lymphoma	1	
лимфома маргинальной зоны marginal zone lymphoma	1	
острый В-лимфобластный лейкоз acute B-lymphoblastic leukemia	1	
фолликулярная лимфома 1–2-го цитологического типа follicular lymphoma grade 1–2	1	
фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа follicular lymphoma grade 3	1	
Аутоиммунные заболевания: Autoimmune diseases:	5	6
болезнь Стилла, ревматоидный артрит, недифференцированный, аутоиммунный гепатит, полимиозит Still's disease, rheumatoid arthritis, undifferentiated autoimmune hepatitis, polymyositis	5	
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in:	13	14
остром миелоидном лейкозе acute myeloid leukemia	5	
миелодиспластическом синдроме myelodysplastic syndrome	2	
остром лимфобластном лейкозе acute lymphoblastic leukemia	2	
нейробластоме neuroblastoma	2	
хроническом миелоцитарном лейкозе, апластической анемии chronic myelocytic leukemia, aplastic anemia	2	

Инфекции: Infection:	11	12
вирус Эпштейна–Барр Epstein–Barr virus	5	
бактериальная пневмония bacterial pneumonia	1	
бактериальная пневмония на фоне ВИЧ bacterial pneumonia associated with HIV	1	
сепсис как осложнение острого миелоидного лейкоза на фоне ВИЧ и гепатита С sepsis as a complication of acute myeloid leukemia associated with HIV and hepatitis C	1	
ВИЧ + лимфома Беркитта HIV + Burkitt's lymphoma	1	
лейшманиоз leishmaniasis	1	
острая респираторная вирусная инфекция + множественная миелома acute respiratory viral infection + multiple myeloma	1	
Не известен Unknown	10	11

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
Note. HIV – human immunodeficiency virus.

Длительность продромального периода, клинические данные. Фебрильная лихорадка >38 °С была у 87 (96 %) больных. Период времени от появления лихорадки до установления диагноза ВГФС известен у 73 пациентов, медиана времени – 4 нед (от 1 дня до 44 нед). Лабораторные ретроспективные данные доступны у 26 пациентов с гемобластозами: у 20 больных появлению лихорадки предшествовал период бессимптомного холестаза и/или цитолиза (медиана 3,5 нед (1–19 нед)). У 6 больных лихорадка появилась одновременно с изменениями в анализах крови.

Медиана времени появления лихорадки и цитолитического (холестатического) синдрома, соответствующего ВГФС (без прогрессирования гемобластоza), после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 30 (10–130) дней.

На момент диагностики ВГФС большинство больных находились в тяжелом состоянии: ECOG 4 – у 38 (44 %) пациентов, ECOG 3 – у 24 (27 %), ECOG 2 – у 20 (23 %), ECOG 1 – у 5 (6 %); данные отсутствовали у 5 пациентов.

Лабораторно-инструментальные проявления. Среди биохимических отклонений преобладали гипертриглицеридемия, выраженная гиперферритинемия со снижением уровня гликозилированного ферритина относительно общего, повышение активности сывороточных концентраций аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (табл. 4). При сравнении медиан выявлено, что уровень АСТ статистически значимо превышает уровень АЛТ ($p = 0,045$; критерий Манна–Уитни).

Все показатели, за исключением процента гликозилированного ферритина, по мере нарастания активности ВГФС повышались, а при проведении эффективной иммуносупрессивной терапии – снижались. Для процента гликозилированного ферритина наблюдалась обратная зависимость.

Таблица 4. Результаты биохимического анализа крови у больных с вторичным гемофагоцитарным синдромом

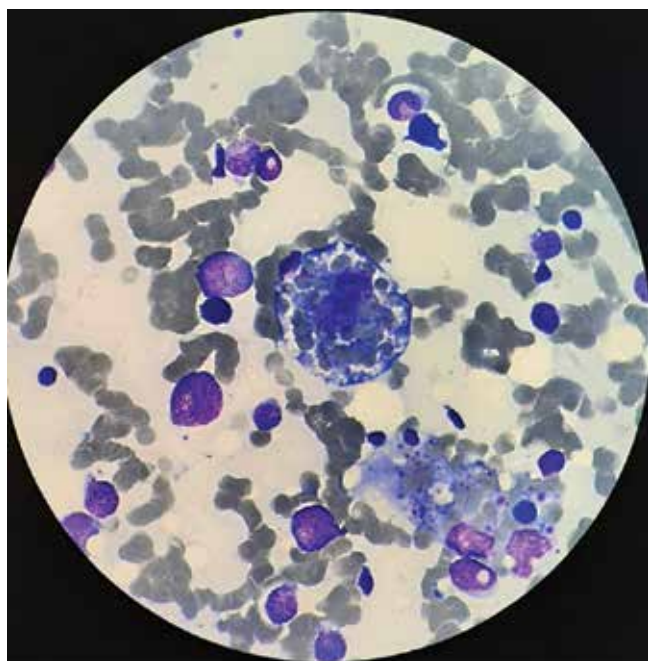
Table 4. Blood biochemistry in patients with secondary hemophagocytic syndrome

Показатель Parameter	Норма Norm	Патологический результат, % (n/N) Abnormal result, % (n/N)	Медиана (межквартильный интервал) Median (interquartile range)
Ферритин Ferritin	10–250 нг/мл 10–250 ng/mL	98,8 (88/89)	10 000 (597–255 000) нг/мл 10 000 (597–255 000) ng/mL
ГФ GF	38,6–84,6 %	75,8 (44/58)	20,45 (0–37,8) %
Триглицериды Triglycerides	<1,84 мкмоль/л <1.84 μmol/L	79,7 (55/69)	3,2 (1,95–8,6) мкмоль/л 3.2 (1.95–8.6) μmol/L
АСТ SGOT	0–37 МЕ/л 0–37 IU/L	68,6 (57/83)	105 (40–4177) МЕ/л 105 (40–4177) IU/L
АЛТ SGPT	0–41 МЕ/л 0–41 IU/L	55,4 (46/83)	92 (39,2–1060,8) МЕ/л 92 (39.2–1060.8) IU/L
Общий билирубин Total bilirubin	3,4–20,5 мкмоль/л 3.4–20.5 μmol/L	62,5 (55/88)	50,5 (22–559) мкмоль/л 50.5 (22–559) μmol/L
ГГТП GGTP	5–55 МЕ/л 5–55 IU/L	96,8 (31/32)	182,5 (65–926) МЕ/л 182.5 (65–926) IU/L
ЩФ* AIP*	80–120 МЕ/л 80–120 IU/L	73,5 (39/53)	199 (120,9–989) МЕ/л 199 (120.9–989) IU/L

*В связи с различными возрастными нормами у детей и подростков в анализ включены результаты пациентов старше 18 лет.
Примечание. ГФ – гликозилированный ферритин; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

*Due to different age norms in children and adolescents, the analysis includes only results of patients over 18 years of age.

Note. GF – glycosylated ferritin; SGOT – serum glutamic oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase, AST); SGPT – serum glutamic-pyruvic transaminase (alanine aminotransferase, ALT); GGTP – γ-glutamyl transpeptidase; AIP – alkaline phosphatase.



Костный мозг. Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр. Макрофаг, фагирующий эритроциты, ×1000. Окраска по Маю–Грюнвальду–Романовскому. Фото из архива Н.А. Потихоновой

Bone marrow. Hemophagocytic syndrome associated with Epstein–Barr virus infection. Erythrocyte phage macrophage, ×1000. May–Grunwald–Romanovsky staining. Photo from N.A. Potikhonova archives

Цитологический анализ костного мозга с оценкой морфологического феномена гемофагоцитоза был выполнен у 74 (81,3 %) больных. Гемофагоцитоз (см. рисунок) обнаружен у 62 (83,0 %) пациентов. У 19 (25,6 %) пациентов проведен подсчет количества фагирующих макрофагов относительно общего числа клеток костного мозга: медиана составила 3 (0,4–81) %.

Результаты оценки клеточности аспирата костного мозга известны у 52 (70,2 %) больных. У 29 (55 %) больных аспират гипоклеточный, у 4 (9 %) – гиперклеточный, у 19 (36 %) – нормоклеточный.

При ультразвуковом и рентгенологическом исследовании выявлены увеличение печени у 34,4 % и спленомегалия у 59 % больных: медиана площади максимального продольного среза селезенки – 124,7 (61,2–290,9) см², медиана косоугольного вертикального размера правой доли печени – 17,5 (15,3–34,0) см. Частота гепатомегалии и спленомегалии у больных с ВГФС представлена в табл. 5.

Признаками поражения органов и систем чаще всего были цитолитический и холестатический синдромы, а также поражение серозных оболочек, легких и нервной системы, которые выявлялись в той или иной степени у всех больных. Клинические проявления поражения органов и систем при ВГФС приведены в табл. 6.

Таблица 5. Частота гепатомегалии и спленомегалии у больных с вторичным гемофагоцитарным синдромом
Table 5. The incidence of hepatomegaly and splenomegaly in patients with secondary hemophagocytic syndrome

Показатель Parameter	n	%
Размер селезенки Spleen size		
Спленомегалия Splenomegaly	43	59
Размер селезенки нормальный Normal spleen size	32	41
Всего Total	75	100
Размер печени Liver size		
Гепатомегалия Hepatomegaly	42	34,4
Размер печени нормальный Normal liver size	22	65,6
Всего Total	64	100

Таблица 6. Клинические проявления поражения органов и систем при вторичном гемофагоцитарном синдроме
Table 6. Clinical manifestations of organ and system damage in secondary hemophagocytic syndrome

Орган/система Organ/system	Симптом Symptom	Число выявленных случаев, % (n/N) Number of cases, % (n/N)
Печень Liver	Нет No	100 (55/55)
Серозная оболочка Serous membrane	Нет No	57,1 (40/70)
Легкие Lungs	Одышка Dyspnea	52,3 (44/84)
Нервная система Nervous system	Фокальный дефицит, кома, судороги Focal deficit, coma, seizures	41,6 (35/84)
Кожа Skin	Бессимптомная пятнистая сыпь, эпидермолиз Asymptomatic spotted rash, epidermolysis	16,6 (14/84)
Сердечно-сосудистая система The cardiovascular system	Артериальная гипотония, фибрилляция предсердий, желудочков Arterial hypotension, atrial and ventricular fibrillation	9,1 (8/87)

У 20 (21,9 %) больных диагноз ВГФС был установлен ретроспективно, и направленная терапия не проводилась. Иммуносупрессивная терапия со сменой препаратов в случае отсутствия эффекта проведена 71 (78 %) пациенту. У всех больных с положительным эффектом клиническое улучшение наступало в течение суток от начала лечения.

На этапе диагностического поиска 37 (40,6 %) больных эмпирически получали глюкокортикостероидные гормоны в дозе 1–3 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон. Длительность терапии варьировала от нескольких дней (пульс-терапия метилпреднизолоном) до нескольких недель. Стойкие клинический и лабораторный эффекты достигнуты у 7 (18 %) больных: с дебютом коллагеноза (n = 3), лимфомы Ходжкина (n = 2), острого миелоидного лейкоза (n = 1), бактериальной пневмонии (n = 1). Дальнейшие антибиотикотерапия, программное лечение гемобластозов привели к элиминации активности провоцирующих ВГФС факторов.

Иммуномодулирующая терапия препаратами нормального человеческого иммуноглобулина проводилась в рамках терапии ВГФС у 21 (28,6 %) больного (медиана дозы 1 (0,1–2) г/кг массы тела). Стойкий эффект достигнут у 4 (19 %) больных, еще у 4 (19 %) отмечена временная положительная динамика в виде снижения концентрации ферритина, С-реактивного белка. У 13 (62 %) больных эффект отсутствовал.

Восемь (8,7 %) больных получали лечение ритуксимабом (n = 1), руксолитинибом (n = 1), этанерцептом (n = 1), тофацитинибом (n = 1), анакинрой (n = 1), тоцилизумабом (n = 2), циклоспорином А (n = 4), а также плазмообменом (n = 1). Стойкий эффект в виде улучшения самочувствия, достижения апирексии, разрешения цитолиза и цитопении достигнут у 2 пациентов: при лечении циклоспорином ВГФС-ассоциированной с прогрессированием и химиорезистентностью Т-клеточной лимфомы, а также от введения тоцилизумаба при ВГФС после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У 1 больного с активной ВЭБ-инфекцией в связи с рецидивом ВГФС после этопозидсодержащей химиотерапии выполнена спленэктомия с достижением стойкой ремиссии.

Этопозид в качестве препарата лечения ВГФС получили 29 (31,8 %) из 91 больного, у 11 (37,9 %) из них опухолевые заболевания отсутствовали, у 6 (20,6 %) был гемобластоз в ремиссии, у 12 (41,5 %) – прогрессия опухоли крови. Этопозид вводили в дозе 50–150 мг/м², медиана – 1 (1–10) введение. Несмотря на тяжесть состояния больных, переносимость этопозида была удовлетворительной: нарастания признаков полиорганной недостаточности не зафиксировано. Стойкий эффект в виде достижения апирексии, нормализации печеночных показателей, разрешения органной дисфункции достигнут у 9 (31 %) больных. У 12 (41 %) больных достигнут кратковременный клинический

(апирексия) или лабораторный эффект: уменьшение гиперферритинемии, цитолиза, холестаза, органной недостаточности. У 8 (28 %) пациентов разрешения ВГФС как ведущей причины тяжести состояния после введения этопозада не отмечено.

Летальность. В исследуемой группе летальность в течение первых 30 дней с момента установления диагноза ВГФС составила 60 % ($n = 55$), в течение 90 дней – 68 % ($n = 62$), общая – 76 % ($n = 70$). Медиана наблюдения – 540 дней. Медиана выживаемости – 15 дней.

В группе больных ($n = 20$), которым направленная на ВГФС терапия не проводилась, летальность составила 96 %, при этом у 5 пациентов ВГФС был ассоциирован с химиорезистентным гемобластомом. Медиана выживаемости после установления диагноза больных с ВГФС без терапии составила 2 (1–30) дня.

В течение 1-го периода наблюдения диагноз ВГФС установлен у 20 больных. У 9 (45 %) пациентов диагноз был верифицирован ретроспективно, и лечение, направленное на ВГФС, не проводилось. Выживаемость в 1-м периоде составила 9 % ($n = 2$). В течение 2-го периода лечение получили 59 (83 %) из 71 больного, при этом доля выживших увеличилась до 27 % ($n = 19$) ($p = 0,2$; двусторонний критерий Фишера).

У 6 (6,6 %) больных с ВГФС и нарастающей полиорганной недостаточностью этопозид вводили как «средство отчаяния», однако смерть наступила в течение первых 3 сут вопреки достижению апирексии, снижению сывороточных концентраций ферритина и уменьшению цитолиза и гипербилирубинемии. Ведущие причины тяжести состояния больных на момент смерти приведены в табл. 7.

Обсуждение

Вторичный гемофагоцитарный синдром – реакция избыточного воспаления, которая проявляется устойчивой лихорадкой и нарастающей полиорганной недостаточностью. Определяющими факторами положительного прогноза являются своевременная диагностика и проведение терапии ВГФС, в том числе цитостатической.

Статистические данные о причинах развития ВГФС отличаются в разных работах. Так, в исследовании Р. Brito-Zerón и соавт. у 35 % из 151 пациента с ВГФС было диагностировано аутоиммунное заболевание, у 32 % – опухолевое [22]. В работе J. Li и соавт. из 103 больных соотношение составило 13,6 и 47,6 % соответственно [4]. Наиболее вероятно, это обусловлено специализацией учреждений и врачей, которые принимали участие в исследованиях.

Основной причиной ВГФС в проанализированной группе явились опухолевые заболевания крови. Пусковой момент опухолеассоциированного ВГФС до конца неясен. Потенциально важное звено патогенеза ВГФС при гемобластомах – активная секреция цитокинов опухолевыми клетками, описанная у пациентов

Таблица 7. Ведущие причины тяжести состояния пациентов на момент гибели, n (%)

Table 7. Leading causes of the patient severity at the time of death, n (%)

Причина Cause	ВГФС активен sHLH is active	ВГФС в стадии разрешения sHLH is resolving
Полиорганная недостаточность: Multiple organ failure:		
ВГФС-ассоциированная полиорганная недостаточность sHLH-associated multiple organ failure	19 (38,8)	6 (31,6)*
сепсис sepsis**	16 (32,8)	4 (21)
прогрессирование гемобластома hematological malignancies progression	9 (18,4)	5 (26,4)
Другие причины: Other causes:		
тяжелые нарушения сердечного ритма severe cardiac arrhythmia	2 (4)	1 (5,2)
кровотечение hemorrhage	3 (6)	0
острое нарушение мозгового кровообращения acute cerebrovascular accident	0	3 (15,8)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>49 (100)</i>	<i>19 (100)</i>
Нет данных No data		2

*Причиной смерти данных пациентов представляются необратимые органические изменения, появившиеся до начала направленной на ВГФС терапии.

**Микробиологически верифицирован у 7 (35 %) пациентов.

Примечание. ВГФС – вторичный гемофагоцитарный синдром.

*The cause of death of these patients seems to be irreversible organ changes that appeared before the initiation of sHLH-directed therapy.

**Microbiologically verified in 7 (35 %) patients.

Note. sHLH – secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.

с гемобластомами [23–25]. У больных с ремиссией опухоли ВГФС может провоцировать инфекция [8, 26]. Применение ряда препаратов сопроводительного лечения, например липидсодержащего парентерального питания, также может быть ассоциировано с развитием ВГФС [27]. До 12,2 % больных в ранние сроки после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток могут иметь клинические признаки, сходные с ВГФС, как возможное проявление происходящей у них перестройки иммунной системы или результата объемной сопроводительной терапии [28].

В исследуемой группе больных основными признаками, позволившими предположить ВГФС, стали лихорадка без локализованного очага инфекции и ответа на противомикробную терапию в сочетании с цитолитическим синдромом и гиперферритинемией.

Диагностика ВГФС в начале развития может быть затруднена, поскольку за исключением генетических тестов симптомы, используемые как диагностические критерии, могут появляться лишь по мере нарастания гиперцитокинемии. Например, в работе К. Mazodier и соавт. выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между сывороточными концентрациями провоспалительного интерлейкина 18 и ферритина, триглицеридов, активности лактатдегидрогеназы. Обратная связь обнаружена между интерлейкином 18 и количеством тромбоцитов и гемоглобина [29]. В работе D. T. Teachey и соавт. показано, что у больных после иммунотерапии степень гиперцитокинемии является предиктором развития и тяжести цитокинового шторма [30].

Критерии протокола HLH-2004, которые часто используются для диагностики, обладают низкой специфичностью и применимы не ко всем больным. Например, их использование невозможно у пациентов, получающих химиотерапию [31, 32]. Предложенные позже критерии H-Score значительно функциональнее, поскольку учитывают больше параметров [10]. Вероятно, в будущем появятся новые критериальные схемы, поскольку настоящее исследование, наряду с работами других авторов, показало, что, помимо признаков, вошедших в критерии HLH-2004 и H-Score, у многих пациентов отмечается повышение активности γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и концентрации общего билирубина [33–35].

Одной из особенностей ВГФС является цитолитический синдром, при этом концентрация АСТ выше, чем АЛТ. У АСТ по сравнению с АЛТ избирательность ниже, поскольку АСТ содержится во многих органах и тканях. Преобладание АСТ над АЛТ, вероятнее всего, говорит о системности поражения при ВГФС и страдании не только печени, но и других органов и тканей [36].

Одним из наиболее значимых биохимических показателей при ВГФС является ферритин. При ВГФС сывороточная концентрация ферритина существенно превышает характерные значения для физиологического воспаления [33, 35, 37, 38]. Считается, что одной из причин выраженной гиперферритинемии при ВГФС бывает тканевое повреждение, в результате которого в крови больного оказывается большое количество тканевого ферритина [12]. В опубликованных работах не выявлено прямой связи сывороточной концентрации ферритина с клиническим состоянием больного [34]. Однако есть данные, что быстрое кратное увеличение концентрации ферритина при отсутствии контроля над ВГФС считается важным признаком, который может предшествовать скорой декомпенсации полиорганной недостаточности [31].

У части больных с доказанным ВГФС, несмотря на лихорадку и цитолиз, сывороточная концентрация ферритина повышена незначительно, что может объясняться особенностями лабораторной диагностики. Наиболее распространенным методом определения

уровня ферритина в настоящее время является иммуноферментный анализ. В случае чрезвычайно высокой концентрации ферритина возможно получение ложного низкого результата за счет так называемого «хук-эффекта». Для преодоления «хук-эффекта» рекомендуется выполнить несколько определений концентрации ферритина в разведенной сыворотке [39]. Использование автоматизированных биохимических анализаторов за счет технических особенностей методики значительно повышает вероятность истинного результата.

Выявление морфологического феномена гемофагоцитоза, вопреки названию синдрома, является второстепенным диагностическим признаком ВГФС. В проанализированной группе у 17 % больных отсутствовали признаки гемофагоцитоза на миелоцитограмме. Обнаружение фагоцитирующих клеток в пунктате костного мозга считается одним из самых ненадежных и малоспецифичных критериев ГФС, поскольку морфологическая картина гемофагоцитоза может сопровождать воспалительные и репаративные процессы [40–42] или же отсутствовать на начальном этапе при ГФС [43, 44]. Частота выявления феномена гемофагоцитоза при ВГФС, по разным данным, колеблется от 25 до 100 %, что зависит от длительности процесса, а также от настороженности морфолога [45].

В проведенном исследовании выявлено снижение клеточности костного мозга у 55 % больных. Наиболее вероятно, это объясняется выраженной гиперцитокинемией, приводящей к угнетению кроветворения аналогично механизму тяжелой анемии хронического воспаления [46].

Анализ данных исследуемой группы показал, что у большинства пациентов с ВГФС выявлен выпот в одной или нескольких серозных полостях, при этом объем выпота был минимальный, визуализируемый лишь инструментально. Развитие отека легочной ткани, выпотов в серозные полости, по всей вероятности, связано с дисфункцией эндотелия и повышенной проницаемостью капилляров. Данные явления были описаны как результат гиперцитокинемии и полиорганной недостаточности при сепсисе [47, 48].

Помимо лихорадки частыми клиническими симптомами ВГФС оказываются одышка, неврологическая симптоматика, кожные высыпания, отечный синдром [2, 33, 34, 27]. Более половины больных в описанной группе также переносили тяжелые органические поражения. Сведения прижизненной гистологической диагностики ограничены, однако, по данным литературы, в биоптатах пораженных органов у больных с ВГФС выявлялись отек и лимфоцитарная инфильтрация тканей [9, 34, 49, 50]. Таким образом, возможной причиной органной дисфункции является асептическое воспаление, вызванное гиперцитокинемией с последующим возможным присоединением инфекции.

Большая часть исследуемой группы больных получала терапию, направленную на лечение ВГФС. Чаще всего в качестве терапии 1-й линии использовались

глюкокортикостероиды. Результаты настоящего, а также других исследований, за исключением случаев ВГФС, ассоциированных с коллагенозами, показывают, что терапия глюкокортикостероидами малоэффективна и приводит к усугублению иммунодефицита [22, 35].

Внутривенный иммуноглобулин – малотоксичное иммуномодулирующее средство. Механизм его действия при ВГФС к настоящему времени не выяснен [3]. Раннее назначение препарата повышает эффективность его применения, при этом нет единого подхода к выбору лечебной дозы. Как показано в работах С. Larroche и соавт., U. Emmenegger и соавт., применение внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах (медиана 1,6 (0,4–19) г/кг массы тела) привело к разрешению ВГФС у 75 % больных; исключение составили случаи ВЭБ- и опухолеассоциированного ВГФС [51, 52]. В описанной группе применялись меньшие дозы (1 (0,1–2) г/кг массы тела) и эффективность оказалась меньше, хотя в группу включены и больные с прогнозируемо низким ответом. Необходимо провести крупные исследования для определения эффективных доз внутривенного иммуноглобулина.

Согласно большинству опубликованных данных этопозид признается наиболее эффективным препаратом для лечения ВГФС [22, 53]. Показано, что одним из звеньев в цепи патогенеза ВГФС является дефект апоптоза иммунокомпетентных клеток [54]. Этопозид способен активировать Fas-рецептор и протеазы семейства каспаз, что усиливает апоптоз и ведет к элиминации иммунокомпетентных клеток и уменьшению гиперцитокинемии [38, 54, 55]. В настоящее время за стандарт лечения первичного ГФС у детей принят протокол HLH-1994, в котором базовым препаратом является этопозид в дозе 150 мг/м², 10 парентеральных введений в течение 8 нед. У взрослых больных единого подхода к выбору дозы нет. Поэтому, основываясь на данных небольших исследований, эксперты Международного гистиоцитарного общества для лечения ВГФС у взрослых рекомендуют меньшие дозы этопозиды – 50–100 мг/м² не более 1–2 раз в неделю, при этом длительность терапии не определена [2]. У единичных больных с тяжелым ВГФС, осложнившимся ревматоидный артрит, описана эффективность более низких доз (по 50 мг перорально в первые 3 дня, далее по 20–30 мг/сут под контролем количества нейтрофилов на гемограмме) [56].

Резистентность к этопозиду считается фактором плохого прогноза. У таких больных описана эффективность спленэктомии, приема циклоспорина А, антиинтерлейкиновых препаратов (тоцилизумаб, анакинра и др.) [4, 57].

В целом долгосрочная выживаемость больных с ВГФС может составлять от 0 до 93,75 % в зависимости от причин ВГФС [26, 35, 58, 59]. Как показано в работе S.M. Gratton и соавт., общесоматический статус, тяжесть и обратимость органических повреждений к моменту начала иммуносупрессивной терапии являются важными факторами прогноза [60]. Таким образом, представляется, что тяжелое состояние пациентов к началу иммуносупрессивного лечения, скорее всего, стало одной из причин низкой выживаемости в описанной группе. Ряд больных, включенных в данное исследование, по всей видимости, умерли в результате декомпенсации необратимой полиорганной недостаточности, несмотря на достижение апирексии, уменьшение ферритинемии и улучшение печеночных проб. Длительность дифференциально-диагностических процедур привела к существенной отсрочке начала иммуносупрессивной химиотерапии и развитию необратимых изменений органов-мишеней.

Высокая летальность больных описанной группы обусловлена и преобладанием ВГФС, ассоциированного с гемобластозом. Данная группа характеризуется худшим прогнозом за счет как ВГФС, так и нередкого рефрактерного течения заболевания системы крови. ВГФС в качестве маркера химиорезистентности гемобластога был описан и в других работах [4, 22, 61, 62].

Непосредственной причиной смерти большинства больных исследуемой группы с нарастанием активности ВГФС явилась полиорганная недостаточность. С учетом тяжести состояния, нейтропении, а также проводившихся иммуносупрессивной терапии и механической респираторной поддержки нельзя исключить и сепсис как причину их смерти. Несмотря на то что повышение выживаемости в описанной группе статистически недостоверно, повышение качества диагностики, раннее начало терапии и увеличение числа выживших позволяют ожидать улучшения прогноза больных с ВГФС.

Таким образом, основными клиническими и лабораторными проявлениями ВГФС в описанной группе оказались рефрактерная к противомикробной терапии лихорадка и выраженная гиперферритинемия. У большинства больных отмечалось бессимптомное нарушение работы печени. У половины пациентов были дыхательная недостаточность и различная неврологическая симптоматика. При отсутствии эффекта от лечения триггерного состояния максимальный терапевтический результат достигнут после внутривенного введения больших доз нормального человеческого иммуноглобулина, а также при применении этопозиды.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maschan M.A. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. С. 1–62. [Maschan M.A. Molecular genetic diagnosis and differentiated therapy of histiocytic proliferative diseases in children. Dissertation of doctor of medical sciences. Moscow, 2011. Pp. 1–62. (In Russ.).]
- La Rosée 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.
- Rhoades C.J., Williams M.A., Kelsey S.M., Newland A.C. 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. [Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the syndrome of macrophage activation in children with rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology* 2015;9(1):55–9. (In Russ.).]
- Machaczka M., Vaktna S.J., 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., Bérard 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.
- Henter J.I., Horne A., Aricó 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.
- 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.
- Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тиц. М.: Медицина, 1986. 480 с. [Clinical evaluation of laboratory tests. Ed.: N.U. Titze. Moscow: Meditsina; 1986. 480 p. (In Russ.).]
- Worwood M., Cragg S.J., Williams A.M. et al. The clearance of ¹³¹I-human plasma ferritin in man. *Blood* 1982;60(4):827–33.
- Потапенко В.Г., Первакова М.Ю., Лапин С.В. и др. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоцитарного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018;63(1):21–7. [Potapenko V.G., Pervakova M.Yu., Lapin S.V. et al. The role of ferritin fractional analysis in the diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(1):21–7. (In Russ.).]
- Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар-М, 2003. 720 с. [A practical guide of ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. Ed.: V.V. Mitkov. Moscow: Vidar-M, 2003. 720 p. (In Russ.).]
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М.: Буки-Веди, 2018. 324 с. [Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Under the guidance of prof. I.V. Poddubnaya, prof. V.G. Savchenko. Moscow: Buki-Vedi, 2018. 324 p. (In Russ.).]
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых. 2018. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V. et al. Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/293/556718e9-0ff5-46f3-bff8-bd592c83b992.pdf. (In Russ.).]
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. 2014. Доступно по: <https://www.blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V. et al. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Adults. Available at: <https://www.blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. (In Russ.).]
- Okano M., Kawa K., Kimura H. et al. Proposed Guidelines for diagnosing chronic active Epstein–Barr virus infection. *Am J Hematol* 2005;80:64–9. DOI: 10.1002/ajh.20398.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогиоцитоза. М., 2014. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Moscow, 2014. (In Russ.).]
- Oken M., Creech R., Tormey D. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб., 2016. Доступно по: http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf. [Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Treatment-and-prophylactic Organizations of Saint-Petersburg. Saint-Petersburg, 2016. Available at: http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf. (In Russ.).]
- Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P. et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcome* 2018;2(3):267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
- Goto H., Tsurumi H., Takemura M. et al. Serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: in combination with the International Prognostic Index. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(2):73–9. DOI: 10.1007/s00432-004-0600-9.
- Da Silva P.B., Perini G.F., Pereira Lde A. et al. Imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with cHL persists despite treatment compared with control subjects. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;5:151–7. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.002.
- Binder M., O'Byrne M.M., Maurer M.J. et al. Associations between elevated pre-treatment serum cytokines and peripheral blood cellular markers of immunosuppression in patients with lymphoma. *Am J Hematol* 2017;92(8):752–8. DOI: 10.1002/ajh.24758.
- Strenger V., Merth G., Lackner H. et al. Malignancy and chemotherapy induced hemophagocytic 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.
27. Pastore S., Barbieri F., Di Leo G. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in total parenteral nutrition dependent children: description of 5 cases and practical tips for management. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(7):E440–2.
DOI: 10.1097/MPH.0B013E31829F381B.
 28. Jaiswal S.R., Chakrabarti A., Chatterjee S. et al. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2016;103:234–42.
DOI: 10.1007/s12185-015-1905-y.
 29. Mazodier K., Marin V., Novick D. et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood* 2005;106(10):3483–9.
DOI: 10.1182/blood-2005-05-1980.
 30. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Dis* 2016;6(6):664–79.
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
 31. Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В. и др. Гемофагоцитарный синдром в клинической практике гематолога. Обзор литературы и анализ 15 наблюдений. *Клиническая онкогематология* 2015;8(2):169–84. [Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baykov V.V. et al. Hemophagocytic syndrome in the clinical practice of a hematologist. Literature review and analysis of 15 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;8(2):169–84. (In Russ.)].
 32. Gurunathan A., Boucher A.A., Mark M. et al. Limitations of HLH-2004 criteria in distinguishing malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(12):e27400.
DOI: 10.1002/pbc.27400.
 33. Потапенко В.Г., Первакова 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. [Potapenko V.G., Pervakova M.Yu., Titov A.V. et al. Clinical and laboratory characteristics and differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome and sepsis. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(3):329–37. (In Russ.)].
DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337.
 34. Kerguenec C., Hillaire S., Molinier V. et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):852–7.
DOI: 10.1016/s0002-9270(00)02425-4.
 35. Zhang Q., Li L., Zhu L. et al. Adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly* 2018;148: 14641.
DOI: 10.4414/sm.w.2018.14641.
 36. Xu Q., Higgins T., Cembrowski G.S. Limiting the testing of AST: a diagnostically nonspecific enzyme. *Am J Clin Pathol* 2015;144(3):423–6.
DOI: 10.1309/AJCP047VAWYRIDHG.
 37. Tsuji T., Hirano T., Yamasaki H. et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 2014;93(5):821–6.
DOI: 10.1007/s00277-013-1925-8.
 38. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G. et al. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800(8):760–9.
DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
 39. Шаркова В.Е., Власов Г.С., Свежова Н.В. Ошибки при проведении иммуноферментного анализа. *Клиническая лабораторная диагностика* 2007;(3): 42–5. [Sharkova V.E., Vlasov G.S., Svezhova N.V. Errors during enzyme immunoassay. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2007;(3):42–5. (In Russ.)].
 40. Schaer D.J., Schaer C.A., 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.
 41. Listinsky C.M. Common reactive erythrophagocytosis in axillary lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1988;90:189–92.
DOI: 10.1093/ajcp/90.2.189.
 42. Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. *Журнал инфектологии* 2019;12(3):126–9. [Potapenko V.G., Leenman E.E., Potikhonova N.A. et al. Fever associated with metal device. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology* 2019;12(3):126–9. (In Russ.)].
DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130.
 43. Ost A., Nilsson-Ardnor S., Henter J.I. Autopsy findings in 27 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998;32(4):310–6.
DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00377.x.
 44. Gupta A., Weitzman S., Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:192–4.
DOI: 10.1002/pbc.21441.
 45. Janka G.E. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21(5):245–53.
DOI: 10.1016/j.blre.2007.05.001.
 46. Mroczek E.C., Weisenburger D.D., Grieron H.L. Fatal infectious mononucleosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111(6):530–5.
 47. Dolinay T., Kim Y.S., Howrylak J. et al. Inflammation-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.
 48. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014;40(4):463–75.
DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.
 49. Yoshida N., Ishii E., Oshima K. et al. Engraftment and dissemination of T lymphocytes from primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in scid mice. *Br J Haematol* 2003;121(2):349–58.
DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04273.x.
 50. Bal A., Mishra B., Singh N. et al. Fulminant parvovirus B19-associated pancreatitis with hemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent adult. *APMIS* 2009;117(10):773–7.
DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02528.x.
 51. Emmenegger U., Frey U., Reimers A. et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001;68:4–10.
DOI: 10.1002/ajh.1141.
 52. Larroche C., Bruneel F., Andre M.H. et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151:533–9.
 53. Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult hemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol* 2015;168(1):63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102.
 54. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial hemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol* 1999;106(2):406–15.
DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01538.x.
 55. Kasibhatla S., Brunner T., Genestier L. DNA damaging agents induce expression of Fas ligand and subsequent apoptosis in T lymphocytes via the activation of NF-kappa B and AP-1. *Mol Cell* 1998;1(4):543–51.
DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80054-4.
 56. Goede J.S., Peghini P.E., Fehr J. Oral low dose etoposide in the treatment of macrophage activation syndrome. *Blood* 2004;104:3817.
 57. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S. et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118(15):4041–52.
DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
 58. Apodaca E., Rodriguez-Rodriguez S., Tuna-Aguilar E.J. et al. Prognostic factors and outcomes in adults with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(10):e373–80.
DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.014.
 59. Warley F., Bonella B.M., Odstreil-Bobillo M.S. et al. Hemophagocytic lymphohistiocyto-

- sis. Experience in 27 patients Otero. Rev Med Chil 2017;145(3):344–50. DOI: 10.4067/S0034-98872017000300008.
60. Gratton S.M., Powell T.R., Theeler B.J. 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.
61. Shabbir M., Lucas J., Lazarchick J. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. Hematol Oncol 2011;29(2):100–6. DOI: 10.1002/hon.960.
62. Pasvolsky O., Zoref-Lorenz A., Abadi U. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a harbinger of aggressive lymphoma: a case series. Int J Hematol 2019;109(5):553–62. DOI: 10.1007/s12185-019-02623-z.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за поддержку в проведении данной работы специалистам СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 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, к.м.н. И.А. Скороход, Д.А. Чагинской, В.В. Рябчиковой, М.Н. Смирновой, А.С. Бобковой, к.м.н. М.И. Уварову, Б.А. Ефремову, А.А. Молчану, З.Р. Роговой, Е.И. Узденовой, С.А. Трофимовой; ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург) к.м.н. А.С. Повзуну, А.Ю. Каськову; СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург) Ю.А. Нестерову, М.С. Петровой; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва) к.м.н. Г.О. Бронину; СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (Санкт-Петербург) д.м.н. А.А. Яковлеву.

Acknowledgments. The authors are grateful for the support in this work to the specialists of the City Clinical Hospital No. 31 (Saint-Petersburg) – I.A. Samorodova, N.A. Kotova, O.V. Nebelitskaya, E.V. Zabutova, A.V. Serkov, E.N. Dulaeva, V.V. Kozyro, M.I. Nabilkova, Ph.D. I.A. Skorokhod, D.A. Chaginskaya, V.V. Ryabchikova, M.N. Smirnova, A.S. Bobkova, Ph.D. M.I. Uvarov, B.A. Efremov, A.A. Molchan, Z.R. Rogovoy, E.I. Uzenova, S.A. Trofimova; of the I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine (Saint-Petersburg) – PhD A.S. Povzun, A.Yu. Kaskov; of the Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (Saint-Petersburg) – Yu.A. Nesterov, M.S. Petrova; of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow) – PhD G.O. Bronin; of the S.P. Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases (Saint-Petersburg) – D.Sci. A.A. Yakovlev.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко, А.В. Климович: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
 М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, О.В. Голощапов, А.К. Титов, Е.А. Суркова, Е.С. Павлюченко, Н.А. Потихонова, Е.В. Догужиева, Д.Д. Авдощина, В.В. Рябчикова, Т.Г. Кулибаба, Е.В. Карягина: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
 Н.В. Виноградова, Г.В. Каченя, И.П. Федуняк, А.В. Рысев, Н.В. Медведева: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

V.G. Potapenko, A.V. Klimovich: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation;
 M.Yu. Pervakova, S.V. Lapin, O.V. Goloshchapov, A.K. Titov, E.A. Surkova, E.S. Pavluchenko, N.A. Potikhonova, E.V. Doguzhieva, D.D. Avdoshina, V.V. Ryabchikova, T.G. Kulibaba, E.V. Karyagina: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation;
 N.V. Vinogradova G.V. Kachenya I.P. Fedunyak A.V. Rysev N.V. Medvedeva: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>
 М.Ю. Первакова / M.Yu. Pervakova: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>
 С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
 О.В. Голощапов / O.V. Goloshchapov: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>
 А.К. Титов / A.K. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4077-3924>
 Е.А. Суркова / E.A. Surkova: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>
 В.В. Рябчикова / V.V. Ryabchikova: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>
 Т.Г. Кулибаба / T.G. Kulibaba: <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>
 А.В. Рысев / A.V. Rysev: <https://orcid.org/0000-0002-7104-9181>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
 Исследование носило ретроспективный характер.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
 The study was retrospective.

Статья поступила: 12.07.2020. **Принята к публикации:** 21.09.2020.
Article submitted: 12.07.2020. **Accepted for publication:** 21.09.2020.