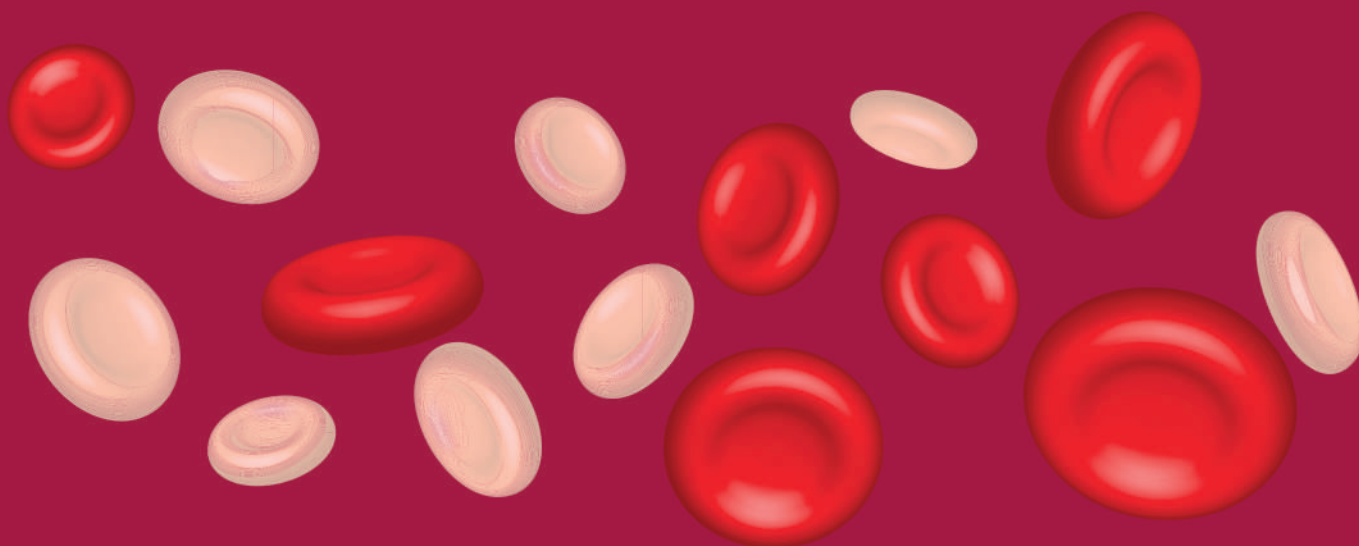


III Московская гематологическая школа молодых ученых и врачей 3 марта 2023 г.

ТЕЗИСЫ РАБОТ И ДОКЛАДОВ



ПРИЛОЖЕНИЕ К ЖУРНАЛУ

«Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика»

том 16, № 4, 2023

Эффективность лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома

В.Г. Потапенко¹, М.М. Антонов³, Д.Д. Авдошина³, О.В. Голощапов², Э.Н. Дулаева¹, Ю.В. Забутова¹, Е.В. Карягина⁸, Н.А. Котова¹, В.В. Козыро¹, Т.Г. Кулибаба⁶, С.В. Лапин², Е.С. Павлюченко⁴, М.Ю. Первакова², М.С. Петрова⁷, Н.Н. Петрова⁷, Н.А. Потихонова⁵, И.В. Пискарев¹, В.В. Рябчикова¹, Н.В. Медведева¹, О.П. Миронова¹, М.И. Набилкова¹, О.В. Небелицкая¹, Ю.А. Нестеров⁷, И.А. Самородова¹, А.В. Серков¹, И.А. Скороход¹, К.В. Скорюкова¹, Н.В. Скоробогатова¹, И.П. Федуняк^{3,4}, Н.Ю. Черноокая¹, Д.А. Чагинская¹, С.Г. Щедрина³, А.В. Новицкий⁸

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой», ул. Лобачевского, д. 42, Москва, Российская Федерация, 119415

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

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр-т, д. 47, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 195067

⁵ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁶ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁷ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Большая Подъяечская ул., д. 30, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 190068

⁸ ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

⁹ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

+79052845138

potapenko.vsevolod@mail.ru

Effectiveness of treatment of secondary hemophagocytic syndrome

VG Potapenko¹, MM Antonov³, DD Avdoshina³, OV Goloshchapov², EN Dulaeva¹, YuV Zabutova¹, EV Karyagina⁸, NA Kotova¹, VV Kozyro¹, TG Kulibaba⁶, SV Lapin², ES Pavlyuchenko⁴, MYu Pervakova², MS Petrova⁷, NN Petrova⁷, NA Potikhonova⁵, IV Piskarev¹, VV Ryabchikova¹, NV Medvedeva¹, OP Mironova¹, MI Nabilkova¹, OV Nebelitskaya¹, YuA Nesterov⁷, IA Samorodova¹, AV Serkov¹, IA Skorokhod¹, KV Skoryukova¹, NV Skorobogatova¹, IP Fedunyak^{3,4}, NYu Chernookaya¹, DA Chaginskaya¹, SG Shchedrina³, AV Novitsky⁸

¹ GM Savel'eva Municipal Clinical Hospital No. 31, 42, Lobachevskogo ul., Moscow, Russian Federation, 119415

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

³ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁴ Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevskii pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

⁵ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

⁶ Saint Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

⁷ Clinical Rheumatological Hospital No. 25, 30, Bolshaya Pod'yacheskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 190068

⁸ Municipal Hospital No. 15, 4, Avangardnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

⁹ National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Petrov, 68, Leningradskaya ul., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197758

Введение. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) — реакция избыточного системного воспаления, которая может быть осложнением онкологического, инфекционного или аутоиммунного заболевания (АИЗ). ВГФС проявляется лихорадкой,

лабораторными признаками печеночной дисфункции, цитопенией, гипокоагуляцией, гипертриглицерид- и гиперферритинемией. Без патогенетической терапии большинство больных погибает от полиорганной недостаточности.

Цель. Проанализировать эффективность лечения и динамику клинических и лабораторных показателей у больных с ВГФС.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные пациентов, получавших лечение с июня 2009 по январь 2023 г. Для установки диагноза ВГФС использованы критерии HLH-2004 и H-Score. Все пациенты с коллагенозами и опухолевыми заболеваниями, приведшими к ВГФС, ранее получали стандартную иммуносупрессивную и цитостатическую терапию; больные с лихорадкой получали противомикробную терапию в соответствии с локальными правилами.

Для иллюстрации изменения лабораторных показателей представлены активность аспаратаминотрансферазы (АсТ), концентрация билирубина, концентрация ферритина и фибриногена, показатель МНО, количество лейкоцитов крови (только у пациентов без предшествующей химиотерапии), а также протеинурии в 0-й, 8-й и 15-й дни, где день 0 — это день верификации диагноза ВГФС и начала лечения. При отсутствии анализа в указанные дни использовались результаты, полученные в течение 24 ч до или после, а если было два анализа, то рассчитывалось среднее значение.

С целью уменьшения влияния атрибутивной летальности проанализирована выживаемость в течение 2 нед. после верификации ВГФС.

Ответ на лечение (клинический и лабораторный) оценивался в течение первых суток, через 7 и 14 дней после начала терапии. Оценены динамика концентра-

ции ферритина крови, показателей печеночной, почечной функции, коагулопатии и цитопении.

Для лечения ВГФС применялись преимущественно этопозид, глюкокортикостероидные гормоны, противоопухолевая полихимиотерапия и внутривенный иммуноглобулин.

Сравнения двух групп проводились с помощью двусторонних критериев Манна—Уитни и критерия Фишера.

Результаты. В исследование включены данные 129 пациентов (59 мужчин, 70 женщин, медиана возраста 56 лет [диапазон 18–90 лет]), получавших лечение в период с июня 2009 по январь 2023 г. Причины ВГФС: гемобласты ($n = 73$), АИЗ ($n = 12$), инфекции ($n = 16$), аллогенная трансплантация кроветворных клеток ($n = 17$) и криптогенная ($n = 10$).

У всех пациентов до начала лечения отмечалось нарастание астении, гиперферритинемии и/или гипокоагуляции, цитолитического и/или холестатического синдромов. Фебрильная лихорадка была у 117 (90,4 %) больных.

Проведено 178 эпизодов лечения у 117 больных. Медиана дней жизни больных без ответа на терапию составила 2 дня, а у больных с положительным ответом — не достигнута.

Стойкий лабораторный ответ на терапию ВГФС отмечен у 67 (51,9 %) больных. Эффективная терапия приводила к уменьшению гипокоагуляции, почечной, печеночной дисфункции и цитопении. Наиболее устойчиво отмечено снижение гиперферритинемии (табл. 1). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Изменение лабораторных показателей ответа на терапию вторичного гемофагоцитарного синдрома

| Показатель | Количество обследованных, количество с отклонением (%), медиана значения | | | | Статистический критерий | |
|---------------------|--|----------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---|
| | день 0 | день 1 | день 8 | день 15 | Тест Фишера | Тест Манна—Уитни |
| Наличие протеинурии | 42, 19 (45,2), 0,5 | 49, 21 (42,8), 0,27 | 51, 19 (37,2), 0,1 | 35, 17 (48,5), 0,1 | | День 0 vs день 8, день 0 vs день 15 |
| АсТ, МЕ/л | 53, 44 (83,8), 139 | 54, 37 (68,6), 176 | 56, 35 (62,5), 67,3 | 43, 30 (69,7), 107 | День 0 vs день 8 | День 0 vs день 8, день 1 vs день 15, день 1 vs день 8 |
| Билирубин, мкмоль/л | 51, 27 (52,9), 58 | 51, 30 (58,8), 47,9 | 49, 25 (51), 39 | 39, 14 (35,8), 42 | | День 0 vs день 8 |
| Ферритин, нг/мл | 44, 44 (100), 14505 | 35, 34 (97,1), 12080 | 38, 37 (97,3), 3768 | 32, 31 (96,8), 2225 | | День 1 vs день 15, День 8 vs день 15 |
| Фибриноген, г/л | 47, 22 (46,8), 0,9 | 54, 27 (50), 1,15 | 53, 18 (33,9), 1,29 | 38, 10 (26,3), 1,45 | День 1 vs день 15 | День 0 vs день 15 |
| Лейкоциты, тыс./мкл | 20, 15 (75), 1,45 | 15, 12 (80), 1,1 | 18, 13 (72,2), 2,5 | 13, 9 (69,3), 3,09 | | День 1 vs день 15, День 0 vs день 15 |

АсТ — аспаратаминотрансфераза.

Таблица 2. Эффективность препаратов при различных вариантах вторичного гемофагоцитарного синдрома

| | ППХТ | Этопозид | ВВИГ | ГКС |
|----------------------------|----------------|----------------|-------------|---------------|
| Гемобластозы ($n = 112$) | 36/13 (33,3 %) | 20/10 (52,6 %) | 20/6 (30 %) | 36/7 (19,4 %) |
| АИЗ ($n = 16$) | — | 3/3* | 1/0 | 12/9 (75 %) |
| АллоТКМ ($n = 22$) | 1/0 | 5/2 | 4/2 | 11/1 |
| Инфекция ($n = 11$) | 1/0 | 2/2 | 2/0 | 6/2 |
| ЭБВ ($n = 7$) | — | 7/7 | — | 6/0 |
| Криптогенный ($n = 10$) | — | 3/3 | 2/0 | 6/0 |

* Использован у больных с неэффективностью глюкокортикостероидов.
 АИЗ — аутоиммунное заболевание; аллоТКМ — аллогенная трансплантация костного мозга; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; ГКС — глюкокортикостероиды; ППХТ — противоопухолевая полихимиотерапия; ЭБВ — вирус Эпштейна—Барр.

Достижение клинического ответа зависело от наличия сопутствующего инфекционного процесса. У 45 (67,1 %) пациентов наблюдалась нормализация температуры тела, у 11 (24 %) из них позже был диагностирован инфекционный процесс. У 22 (32,9 %) лихорадка сохранялась, у 11 (52,3 %) из них была выявлена инфекция. Различия статистически значимы ($p = 0,047$).

Наиболее эффективным препаратом в группе с опухоль-, гормонорезистентным аутоиммунным и ЭБВ-ассоциированным ВГФС оказался этопозид; в группе пациентов с АИЗ — глюкокортикостероиды. В табл. 2

представлена эффективность различных препаратов: указано общее количество эпизодов и в скольких из них достигнуто разрешение ВГФС (в т. ч. в процентах при количестве эпизодов более 10).

Заключение. Терапия глюкокортикостероидными гормонами эффективна у большинства больных с ВГФС-АИЗ. При остальных формах ВГФС в изученной группе наибольшим эффектом обладал этопозид. После начала эффективной терапии стойкий лабораторный и клинический ответ развивался уже в течение первых суток.