

## ОСЛОЖНЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика вторичного гемофагоцитарного синдрома и сепсиса

*В.Г. Потапенко<sup>1,2</sup>, М.Ю. Первакова<sup>2</sup>, А.В. Титов<sup>1</sup>,  
О.В. Голощапов<sup>2</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>, Е.А. Суркова<sup>2</sup>,  
А.В. Климович<sup>1</sup>, О.П. Миронова<sup>1</sup>, Н.Н. Петрова<sup>1</sup>,  
Н.Ю. Черноокая<sup>1</sup>, Е.В. Карягина<sup>3</sup>, Н.В. Скоробогатова<sup>1</sup>,  
Е.С. Павлюченко<sup>4</sup>, Е.А. Карев<sup>4</sup>, Н.А. Потихонова<sup>5</sup>,  
В.А. Дубкова<sup>6</sup>, А.Ю. Касков<sup>7</sup>, А.В. Рысев<sup>7</sup>,  
Т.Г. Кулибаба<sup>6</sup>, Н.В. Медведева<sup>1</sup>*

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

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

<sup>3</sup>ГБУ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

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

<sup>6</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

<sup>7</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джanelидзе», Будапештская ул., д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 192242

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) и сепсис при всей схожести клинических проявлений и лабораторных параметров принципиально различаются по применяемым при этих заболеваниях методам лечения. При ВГФС лечение направлено на достижение иммуносупрессии, а при сепсисе проводится противомикробная терапия. Для выбора правильной лечебной тактики необходима быстрая дифференциальная диагностика между заболеваниями.

**Цель.** Поиск и анализ критериев дифференциальной диагностики ВГФС и сепсиса.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 102 пациентов: 55 — с ВГФС (медиана возраста 60 лет, диапазон 18–81 год) и 47 — с сепсисом (медиана возраста 60 лет, диапазон 18–89 лет). Диагноз ВГФС установлен на основании критериев HLH-2004 и H-Score. Сепсис верифицирован при документированном очаге

## COMPLICATIONS OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

### Clinical and Laboratory Characteristics and Differential Diagnosis between Secondary Hemophagocytic Syndrome and Sepsis

*VG Potapenko<sup>1,2</sup>, MYu Pervakova<sup>2</sup>, AV Titov<sup>1</sup>,  
OV Goloshchapov<sup>2</sup>, SV Lapin<sup>2</sup>, EA Surkova<sup>2</sup>,  
AV Klimovich<sup>1</sup>, OP Mironova<sup>1</sup>, NN Petrova<sup>1</sup>,  
NYu Chernookaya<sup>1</sup>, EV Karyagina<sup>3</sup>, NV Skorobogatova<sup>1</sup>,  
ES Pavlyuchenko<sup>4</sup>, EA Karev<sup>4</sup>, NA Potikhonova<sup>5</sup>,  
VA Dubkova<sup>6</sup>, AYu Kaskov<sup>7</sup>, AV Rysev<sup>7</sup>, TG Kulibaba<sup>6</sup>,  
NV Medvedeva<sup>1</sup>*

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

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

<sup>3</sup>Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

<sup>4</sup>II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

<sup>5</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

<sup>7</sup>II Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, 3 Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 192242

#### ABSTRACT

**Background.** Secondary hemophagocytic syndrome (SHPS) and sepsis, although very similar in their clinical manifestations and laboratory parameters, essentially differ in terms of methods of their treatment. SHPS therapy is aimed at immunosuppression, whereas in sepsis anti-infectious treatment is required. To choose the correct therapy a rapid differential diagnosis is necessary.

**Aim.** Search and analysis of criteria of differential diagnosis between SHPS and sepsis.

**Materials & Methods.** The data of 102 patients were analyzed: 55 SHPS patients (median age 60 and range 18–81 years) and 47 sepsis patients (median age 60 and range 18–89 years). SHPS was diagnosed on the basis of HLH-2004 and H-Score criteria. Sepsis was confirmed by documented inflammatory lesions and systemic inflammatory reactions. Microbiologically confirmed sepsis was reported in 10 (21 %) patients. In all sepsis patients multiple organ failure was identified.

воспаления, наличии системной воспалительной реакции. Микробиологическое подтверждение сепсиса имело место у 10 (21 %) пациентов. У всех больных с сепсисом была полиорганная недостаточность.

**Результаты.** В группах пациентов с ВГФС и сепсисом выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по уровню С-реактивного белка, прокальцитонина, креатинина, альбумина, натрия. Обнаружено также, что при ВГФС частота спленомегалии, уровень триглицеридов, ферритина, аланин- (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) статистически значимо выше, чем при сепсисе, а уровень гликозилированного ферритина (%ГФ), фибриногена, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов — ниже. Приведены медианы (1–3-й квартиль) значений в группах пациентов с ВГФС и сепсисом соответственно: триглицериды (ммоль/л) — 3,1 (2,3–3,8) и 1,5 (0,8–2,7), общий ферритин (нг/мл) — 7170 (3159,2–12551,0) и 1274 (559,0–3041,5), %ГФ — 26,5 (16,7–37,3) и 54,5 (37,7–71,8), фибриноген (г/л) — 2,8 (1,4–4,4) и 5,3 (2,8–6,8), АлАТ (МЕ/л) — 50 (20–102) и 30 (15,3–55,5), АсАТ (МЕ/л) — 66 (40,0–105,6) и 36 (24,6–78,0), лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) — 3,7 (2,1–5,5) и 8,9 (6,5–14,5), тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) — 56 (25,2–93,5) и 157 (97–308). По данным ROC-анализа, площадь под кривой для уровня нейтрофилов составила 0,88, общего ферритина, %ГФ, лейкоцитов и тромбоцитов — 0,85, триглицеридов — 0,74, фибриногена — 0,71, натрия — 0,65, АлАТ и АсАТ — 0,61.

**Заключение.** В дифференциальной диагностике ВГФС и сепсиса наибольшее значение имеют уровни общего ферритина, его гликозилированной фракции, триглицеридов; в меньшей степени — фибриногена, нейтрофилов, тромбоцитов, а также размеры селезенки. Поскольку диагноз и дифференциальный диагноз ВГФС и сепсиса требуют учета всего комплекса клинических и лабораторных признаков, ни один из описанных показателей нельзя использовать отдельно от других.

**Ключевые слова:** вторичный гемофагоцитарный синдром, сепсис, ферритин, гликозилированный ферритин, триглицериды, гиперферритинемия.

**Получено:** 20 ноября 2018 г.

**Принято в печать:** 15 мая 2019 г.

*Для переписки:* Всеволод Геннадьевич Потапенко, 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., 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.

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337

**Results.** The study of SHPS and sepsis groups revealed significant differences ( $p < 0.05$ ) in the levels of C-reactive protein, procalcitonin, creatinine, albumin, and sodium. It was also found out that splenomegaly rate and the levels of triglycerides, ferritin, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) in SHPS were significantly higher than in sepsis, but the levels of glycosylated ferritin (%GF), fibrinogen, leukocytes, neutrophils, and thrombocytes were lower. The following medians (quartiles 1–3) were reported in SHPS and sepsis, respectively: triglycerides (mmol/L) were 3.1 (2.3–3.8) and 1.5 (0.8–2.7), total ferritin (ng/mL) was 7,170 (3,159.2–12,551.0) and 1,274 (559.0–3,041.5), %GF was 26.5 (16.7–37.3) and 54.5 (37.7–71.8), fibrinogen (g/L) was 2.8 (1.4–4.4) and 5.3 (2.8–6.8), ALT (IU/L) was 50 (20–102) and 30 (15.3–55.5), AST (IU/L) was 66 (40.0–105.6) and 36 (24.6–78.0), leukocytes ( $\times 10^9/\text{L}$ ) were 3.7 (2.1–5.5) and 8.9 (6.5–14.5), thrombocytes ( $\times 10^9/\text{L}$ ) were 56 (25.2–93.5) and 157 (97–308). According to ROC analysis the areas under the curve were as follows: 0.88 for neutrophil level, 0.85 for total ferritin, %GF, leukocytes, and thrombocytes, 0.74 for triglycerides, 0.71 for fibrinogen, 0.65 for sodium, and 0.61 for ALT and AST.

**Conclusion.** In differential diagnosis between SHPS and sepsis most important are the levels of total ferritin, its glycosylated fraction, and triglycerides; less important are fibrinogen, neutrophils, thrombocytes and spleen size. As diagnosis and differential diagnosis between SHPS and sepsis are based on the sum total of clinical and laboratory markers, none of the specified characteristics can serve as a reliable parameter if taken separately.

**Keywords:** secondary hemophagocytic syndrome, sepsis, ferritin, glycosylated ferritin, triglycerides, hyperferritinemia.

**Received:** November 20, 2018

**Accepted:** May 15, 2019

*For correspondence:* Vsevolod Gennad'evich Potapenko, 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, 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 (In Russ).

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337

## ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС), представляет собой тяжелый воспалительный симптомокомплекс, который проявляется лихорадкой, увеличением печени, селезенки, гиперцитокинемией, развитием полиорганной недостаточности.

Первичный ГФС является аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием, которое обычно разви-

вается в раннем детском возрасте [1], тогда как вторичный ГФС (ВГФС) может быть установлен в любом возрасте. Наиболее частыми причинами ВГФС бывают лимфоидные опухоли, инфекции (вирус Эпштейна—Барр, лейшманиоз и др.) и системные ревматологические процессы [2, 3]. Патофизиологическую основу ГФС составляет дефект иммунной системы, из-за которого под действием пускового фактора происходит избыточная активация цитотоксических лимфоцитов,

естественных киллеров и макрофагов с последующим развитием гиперцитокинемии, тяжелого тканевого повреждения, полиорганной недостаточности, цитопении, вторичной инфекции.

Проявления ВГФС и сепсиса сходны. Лечение пациентов с сочетанием ВГФС и сепсиса — трудная задача, обусловленная сложностью выявления первопричины ухудшения состояния больного. Так, по данным крупных исследований, сепсис в отсутствие иммунодефицита может иметь черты ВГФС у 4,3 % больных. Возможно, данная группа пациентов нуждается не только в противомикробной терапии, поскольку она зачастую оказывается безуспешной [4–6]. При исходном нарушении иммунитета распространенность ВГФС выше [7]. Основными методами лечения ВГФС являются иммуносупрессивная цитостатическая терапия этопозидом или иммуномодулирующая иммуноглобулином [8–10].

Быстрая дифференциальная диагностика — существенный фактор улучшения выживаемости как при ВГФС, так и при сепсисе. Одним из основных показателей в диагностике может служить исследование концентрации сывороточного ферритина. Ферритин секретируется гепатоцитами, а также активированными макрофагами, поэтому гиперферритинемия оказывается одним из важных критериев ВГФС. При этом концентрация ферритина может достигать десятков и даже сотен тысяч нг/мл [11–13]. При воспалении, в т. ч. и сепсисе, гиперферритинемия также может достигать значений в несколько тысяч нг/мл, приближаясь к уровню, отмечающемуся при ВГФС [14–16].

Настоящее исследование инициировано и проведено с целью поиска и анализа критериев дифференциальной диагностики ВГФС и сепсиса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании были изучены данные 102 пациентов. В группу ВГФС включено 55 пациентов (30 мужчин и 25 женщин) с медианой возраста 60 лет (диапазон 18–81 год). Цитостатическую терапию получало 30 из 55 больных с ВГФС.

В большинстве случаев диагноз ВГФС установлен при поступлении больного в стационар обычно на фоне резкого ухудшения его состояния. У 10 пациентов диагнозу ВГФС предшествовал период 1–21 нед. (медиана 4 нед.) умеренного бессимптомного цитолитического и/или холестатического синдромов. В этот период отмечалось максимальное (4-кратное) превышение уровней верхней границы нормы ряда показателей: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы и билирубина.

При установлении диагноза ВГФС наиболее частыми симптомами были устойчивая к противомикробным мероприятиям лихорадка без локализованного очага инфекции, стойкая цитопения, поражение легочной ткани и ЦНС. Пациенты с сочетанием ВГФС и сепсиса в исследование не включались. Летальность составила 67 % ( $n = 37$ ) (табл. 1).

Этиологические факторы ВГФС представлены в табл. 2.

**Таблица 1.** Летальность пациентов со вторичным гемофагоцитарным синдромом (ВГФС) (собственные данные)

Причины летальности при ВГФС	Число пациентов	
	абс.	%
Полиорганная недостаточность, связанная с ВГФС	20	54
Прогрессирование гематологической опухоли	13	35
Сепсис	3	8
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	3
Всего	37	100

**Таблица 2.** Этиологические факторы вторичного гемофагоцитарного синдрома (ВГФС)

Причина ВГФС	Число пациентов	
	абс.	%
Неходжкинские лимфомы	22	40
Лимфома Ходжкина	3	6
Множественная миелома	8	14
Острые лейкозы	7	13
Острый инфекционный процесс	7	13
Неуточненная	8	14
Всего	55	100

**Таблица 3.** Критерии диагностики генетического гемофагоцитарного синдрома HLH-2004

Выявление мутаций генов <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>Munc18-2</i> , <i>STX11</i> или 5 из 8 признаков.
1. Персистирующая лихорадка > 38,5 °С в течение > 7 дней.
2. Спленомегалия.
3. Би- или панцитопения:
● гемоглобин < 90 г/л
● тромбоциты < $100 \times 10^9$ /л
● нейтрофилы < $1 \times 10^9$ /л
4. Гипертриглицеридемия ( $\geq 3$ ммоль/л, или $\geq 265$ мг/дл) и/или гипофибриногенемия (< 1,5 г/л).
5. Морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, печени, селезенки или лимфатических узлов.
6. Низкая или отсутствующая активность естественных киллеров.
7. Ферритин > 500 нг/мл.
8. Повышение уровня растворимой молекулы CD25.

У всех пациентов в день установления диагноза оценивали ВГФС в соответствии с критериями HLH-2004 (медиана 5 баллов, диапазон 1–7 баллов) (табл. 3), а также проводили оценку по H-Score (медиана 227 баллов, диапазон 150–321 балл). Для подсчета H-Score использовался калькулятор (<http://saintantoine.aphp.fr/Score/>) [7, 17].

В группу «сепсиса» включено 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин) с медианой возраста 60 лет (диапазон 18–89 лет). Из них 23 человека получали цитостатическую терапию по поводу гематологической опухоли. У всех больных с сепсисом был выявлен очаг инфекции с последующим развитием синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности [18]. Сепсис подтвержден микробиологически у 10 из 47 пациентов. Для унифицированной оценки тяжести состояния использовалась шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (медиана 10 баллов, диапазон 2–21 балл). Летальность от септической полиорганной недостаточности составила 86 %. Все пациенты получали противомикробную терапию в

Таблица 4. Очаги инфекции у пациентов с сепсисом

Очаг инфекции	Число пациентов	
	абс.	%
Тяжелая пневмония	29	62
Перитонит	12	26
Синусит	3	6
Инфекция кожи и мягких тканей	2	4
Менингоэнцефалит	1	2
Всего	47	100

рамках стандартных протоколов, принятых в учреждениях. Медиана выживаемости составила один день (1–47 дней). Характеристика первичных очагов инфекции у пациентов с сепсисом представлена в табл. 4.

Проведено сравнение двух групп пациентов (с ВГФС и сепсисом) по следующим лабораторным показателям: активность лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, АЛАТ, АсАТ, международное нормализованное отношение (МНО), уровень креатинина, билирубина, С-реактивного белка, прокальцитонина, общего и гликозилированного ферритина (%ГФ), растворимых молекул CD25 и CD163, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), интерферона- $\gamma$ , а также количество лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, содержание гемоглобина, частота спленомегалии и лихорадки. Из анализа исключены показатели форменных элементов крови у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. При исследовании уровня цитокинов в качестве контрольных использованы образцы сыворотки, взятые у здоровых доноров ( $n = 20$ ).

Для измерения уровня цитокинов использовались реактивы компаний Bender Medsystems, Австрия (растворимая молекула CD25), USCN Life Science, Бельгия (растворимая молекула CD163), «Цитокин», Россия (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, интерферон- $\gamma$ ). %ГФ устанавливали методом, предложенным М. Wogwood и соавт. и адаптированным В.Г. Потапенко и соавт. [19, 20].

#### Статистический анализ

Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро—Уилка. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Для описания количественных показателей рассчитаны медианы с представлением 1-го и 3-го квартилей. Статистическая значимость значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$ . Для оценки значимости параметров применялся ROC-анализ. При оценке содержания общего и гликозилированного ферритина проводили корреляционный анализ Спирмена. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы лабораторные показатели пациентов с ВГФС и сепсисом (табл. 5 и 6).

Таблица 5. Сравнительный анализ лабораторных показателей в группах пациентов со вторичным гемофагоцитарным синдромом и сепсисом

Показатель	Норма	Группа				p*
		ВГФС	n	Сепсис	n	
Ферритин, нг/мл	10–250	7170,0 (3159,2–12 551,0)	54	1274,0 (559,0–3041,5)	47	< 0,0001
Гликозилированный ферритин, %	38,6–84,6	26,5 (16,7–37,3)	41	54,5 (37,7–71,8)	44	< 0,0001
Фибриноген, г/л	2–4	2,8 (1,5–4,4)	42	5,3 (2,8–6,8)	41	0,0007
АЛАТ, МЕ/л	0–41	50 (20–102)	53	30,0 (15,3–55,5)	47	0,0402
АсАТ, МЕ/л	0–37	66,0 (40,0–105,8)	52	36,0 (24,6–78,0)	47	0,0470
Альбумин, г/л	35–50	29,0 (26,0–31,6)	38	20,0 (16,8–23,5)	32	< 0,0001
ЩФ, МЕ/л	80–120	181,0 (115,0–318,2)	30	182,0 (84,4–1 312,4)	10	0,8882
Билирубин, мкмоль/л	3,4–20,5	22,8 (12,8–50,2)	52	19,7 (7,1–41,3)	46	0,0717
ГГТП, МЕ/л	5–78	128,0 (112,0–261,2)	12	235,0 (207,5–262,5)	2	0,4652
Натрий, ммоль/л	136–145	139 (133–142)	49	140,0 (137,2–144,8)	46	0,0119
ЛДГ, МЕ/л	250–368	1142,0 (586,5–1834,0)	35	1432,0 (554,9–2609,0)	9	0,7379
Креатинин, мкмоль/л	64–111	86,0 (71,2–126,0)	50	143,0 (78,2–256,5)	44	0,0479
Триглицериды, мкмоль/л	< 1,84	3,1 (2,3–3,8)	35	1,5 (0,8–2,7)	45	0,0002
С-реактивный белок, мг/л	0–5	82,6 (28,2–162,5)	46	227,0 (132,2–282,5)	40	< 0,0001
Прокальцитонин, нг/мл	0–0,25	2,0 (0,8–5,5)	16	14,5 (2,0–63,5)	26	0,0172
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	3,4 (1,7–4,1)	7	2,7 (1,8–4,0)	33	1,0000
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,5–11,0	3,7 (2,1–5,5)	16	8,9 (6,5–14,5)	23	0,0002
Гемоглобин, г/л	120–158	86,5 (68,5–94,2)	16	89,0 (70,5–111,0)	23	0,3245
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	140–450	56,0 (25,2–93,5)	16	157,0 (97,0–308,0)	23	0,0002
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	1,3–8,0	2,0 (1,5–3,4)	15	6,7 (5,2–11,4)	23	< 0,0001
МНО	0,85–1,15	1,3 (1,0–1,9)	47	1,5 (1,2–1,9)	44	0,2081

Данные приведены в виде медианы (1–3-го квартиля).

sCD — молекулы растворимого кластера дифференцировки; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром; ГГТП —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза; ИЛ — интерлейкин; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение; ЩФ — щелочная фосфатаза.

\* Статистический критерий Манна—Уитни.



Таблица 6. Уровень цитокинов у здоровых доноров, пациентов со вторичным гемофагоцитарным синдромом и сепсисом

Показатель	Здоровые доноры (n = 20)	Группа				p*
		ВГФС	n	Сепсис	n	
sCD163, нг/мл	16,1 (12,6–20,1)	14,8 (12,9–21,3)	16	16,5 (6,8–27,7)	10	0,5621
sCD25, нг/мл	4 (4,0–6,25)	147,6 (8,5–273,9)	16	21,6 (14,9–139,1)	18	0,4687
ИЛ-6, пг/мл	5 (5–5)	78,5 (13,6–238,5)	16	292,7 (32,1–571,1)	14	0,1699
ИЛ-10, пг/мл	134 (107–253)	66,9 (17,7–134,6)	16	3,8 (0,9–44,9)	14	0,2197
ИЛ-8, пг/мл	0,4 (0,4–0,5)	166 (116–236)	13	144 (109–1216)	16	0,9126
ИФН-γ, пг/мл	1,8 (1,5–36,7)	64,7 (2,5–147,6)	16	16,1 (12,6–20,1)	14	0,1325

Данные приведены в виде медианы (1–3-го квартиля).

sCD — молекулы растворимого кластера дифференцировки; ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром; ИЛ — интерлейкин; ИФН — интерферон.

\* Статистический критерий Манна–Уитни.

Таблица 7. Частота отклонений клинико-лабораторных показателей в группах пациентов со вторичным гемофагоцитарным синдромом и сепсисом

Показатель	Группа		p*
	ВГФС, n/N	Сепсис, n/N	
Фибриноген < 2 г/л	10/42 (23,8 %)	2/41 (4,9 %)	0,0142
Альбумин < 36 г/л	27/38 (71,1 %)	4/32 (12,5 %)	< 0,0001
Лейкоциты < 4000/мкл	9/16 (56,2 %)	2/23 (8,7 %)	0,0012
Нейтрофилы < 2000/мкл	6/15 (40,0 %)	0/23 (0,0 %)	0,0009
АлАТ > 41 МЕ/л	29/53 (54,7 %)	17/47 (36,2 %)	0,0633
АсАТ > 37 МЕ/л	40/52 (76,9 %)	21/47 (44,7 %)	0,0010
ЛДГ > 368 МЕ/л	33/35 (94,3 %)	7/9 (77,8 %)	0,1244
ЩФ > 120 МЕ/л	20/30 (66,7 %)	6/10 (60,0 %)	0,7019
МНО > 1,15	17/47 (36,2 %)	11/44 (25,0 %)	0,2486
Гемоглобин < 120 г/л	15/16 (93,8 %)	19/23 (82,6 %)	0,3060
Спленомегалия > 12 см	32/50 (65 %)	15/36 (41 %)	0,0401
Лихорадка > 38,5 °С	51/55 (92,3 %)	38/47 (80,8 %)	0,0730
Триглицериды			
> 3 ммоль/л	15/35 (27,3 %)	4/45 (8,5 %)	0,0153
> возрастной нормы**	20/35 (57,1 %)	9/45 (20 %)	0,0006

АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ВГФС — вторичный гемофагоцитарный синдром; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение; ЩФ — щелочная фосфатаза.

\* Статистический критерий  $\chi^2$ .

\*\* Показатели нормы по Н.У. Тицу [21].

Частота отклонений показателей от нормальных значений в группах пациентов с ВГФС и сепсисом приведена в табл. 7.

Результаты ROC-анализа статистически значимых факторов приведены на рис. 1 и 2.

Пороговый уровень некоторых маркеров, имеющих значение в диагностике ВГФС, представлен в табл. 8.

Выполнен корреляционный анализ концентрации общего и гликозилированного ферритина в группах пациентов с ВГФС и сепсисом. Получена статистически значимая корреляция как в группе пациентов с ВГФС ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,01$ ), так и в группе с сепсисом ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 3 и 4).

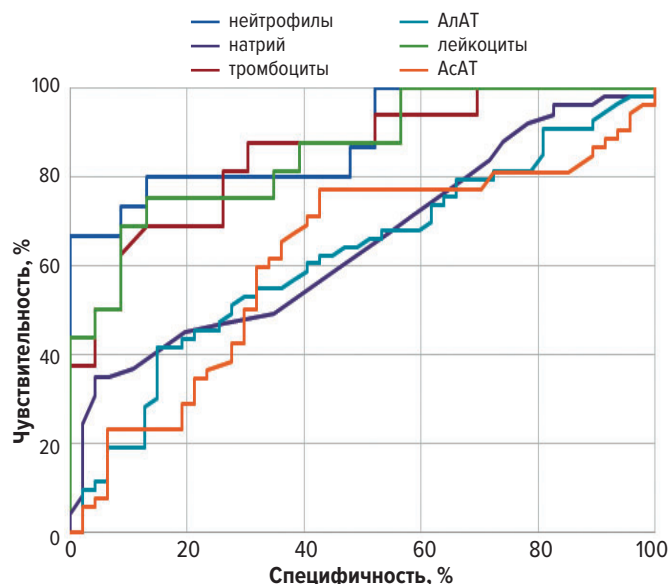
## ОБСУЖДЕНИЕ

ВГФС и сепсис имеют, с одной стороны, общие клинические и лабораторные черты, а с другой — предполагают различную лечебную тактику. В такой ситуации чрезвычайную актуальность приобретает проблема быстрой дифференциальной диагностики этих заболеваний. Феномен гемофагоцитоза может присутствовать при септическом процессе и отсутствовать при ВГФС, поэтому морфологическое исследование костного мозга не всегда позволяет разграничить ВГФС и сепсис [22–25].

Таблица 8. Пороговые уровни маркеров, имеющих значение в диагностике вторичного гемофагоцитарного синдрома

Фактор	Значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	p
Ферритин, нг/мл	≥ 6640	57,41	95,74	0,85	< 0,0001
Гликозилированный ферритин, %	< 38,4	78,05	72,73	0,85	< 0,0001
С-реактивный белок, мг/л	≥ 100	41,30	15,00	0,77	< 0,0001
Лейкоциты, в 1 мкл	< 4000	56,25	91,30	0,85	0,0012
Тромбоциты, в 1 мкл	< 100 000	75,00	73,91	0,84	0,0026
Натрий, ммоль/л	< 136	36,73	89,13	0,65	0,0033
АлАТ, МЕ/л	> 41	63,83	59,27	0,61	0,0633
АсАТ, МЕ/л	> 37	55,32	66,12	0,61	0,0010
Фибриноген, г/л	< 2	30,95	92,68	0,71	0,0142
	< 1,5	23,81	95,12		
Триглицериды, ммоль/л	≥ 1,84	82,86	55,56	0,74	0,0010
	≥ 3	36,73	89,13		
Нейтрофилы, в 1 мкл	< 2000	40,00	100,00	0,88	0,0250
	< 1000	20,00	100,00		

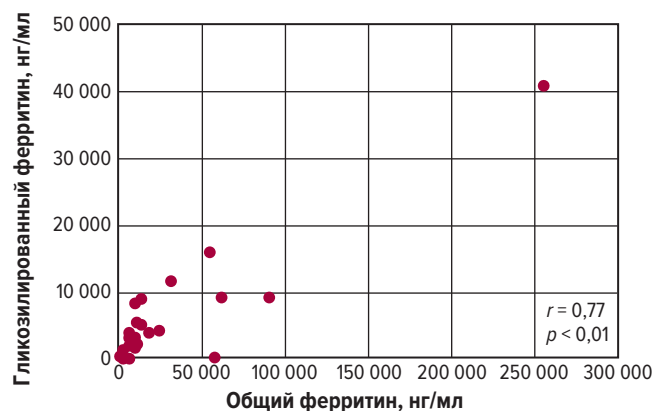
АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза.



**Рис. 1.** Значение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, натрия в разграничении вторичного гемофагоцитарного синдрома (ВГФС) и сепсиса (целевой диагноз ВГФС)  
АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

**Fig. 1.** The importance of the levels of leukocytes, neutrophils, thrombocytes, and sodium in differentiation between secondary hemophagocytic syndrome (SHPS) and sepsis (SHPS as target diagnosis)

АлАТ — alanine aminotransferase; АсАТ — aspartate aminotransferase.

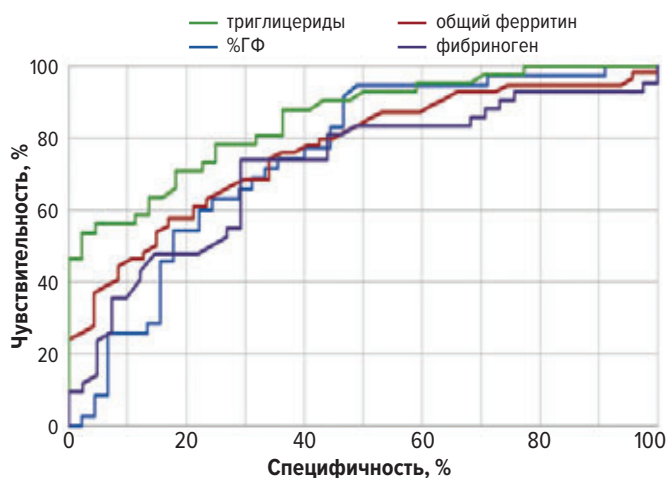


**Рис. 3.** Корреляционный анализ концентрации общего и гликозилированного ферритина у пациентов со вторичным гемофагоцитарным синдромом

**Fig. 3.** Correlation analysis of total and glycosylated ferritin levels in patients with secondary hemophagocytic syndrome

При сопоставлении клинических проявлений и лабораторных параметров у пациентов с ВГФС и сепсисом были обнаружены определенные закономерности. Оказалось, что при ВГФС частота спленомегалии, уровень триглицеридов, ферритина, АлАТ и АсАТ статистически значимо выше, а %ГФ, содержание фибриногена, количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов ниже, чем при сепсисе.

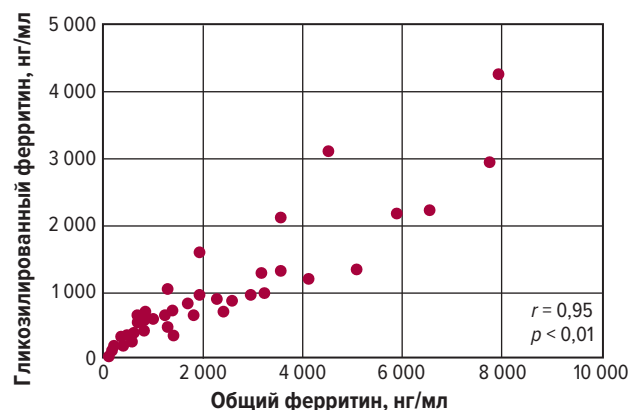
Наиболее значимые отличия были отмечены для уровней общего ферритина сыворотки и его фракций. Пороговое значение общего ферритина при



**Рис. 2.** Значение уровней триглицеридов, общего и гликозилированного ферритина, фибриногена в разграничении вторичного гемофагоцитарного синдрома (ВГФС) и сепсиса (целевой диагноз ВГФС)  
%ГФ — процент гликозилированного ферритина.

**Fig. 2.** The importance of the levels of triglycerides, total and glycosylated ferritin, and fibrinogen in differentiation between secondary hemophagocytic syndrome (SHPS) and sepsis (SHPS as target diagnosis)

%ГФ — percent of glycosylated ferritin.



**Рис. 4.** Корреляционный анализ концентрации общего и гликозилированного ферритина у пациентов с сепсисом

**Fig. 4.** Correlation analysis of total and glycosylated ferritin levels in patients with sepsis

специфичности более 95 % составило 6640 нг/мл при крайне тяжелом состоянии пациентов с сепсисом (медиана по шкале SOFA 10 баллов). В аналогичной работе, в которой были проанализированы данные более 5000 пациентов с сепсисом меньшей степени тяжести (медиана по шкале SOFA 4,8 балла), пороговая величина ферритина при аналогичной специфичности обследования составила 4420 нг/мл [26]. Следовательно, несмотря на то что ферритин является белком острой фазы, все же повышение его уровня до нескольких тысяч у пациентов с рефрактерной лихорадкой и цитопенией служит важным дифференциальным признаком в пользу ВГФС.

Одной из причин выраженной гиперферритинемии при ВГФС является тканевое повреждение с выходом в кровь большого количества негликозили-

рованного, тяжелого тканевого ферритина [18, 27]. В нашей работе, как и в исследованиях других авторов [17, 28, 29], также выявлено статистически значимое снижение %ГФ у пациентов с ВГФС. Однако при ВГФС и, особенно, при сепсисе наблюдается прямая корреляция между уровнем общего ферритина и его гликозилированной фракции, что говорит о прямой связи между степенью тканевого повреждения и уровнем ферритина. В то же время корреляция при ВГФС слабее, чем при сепсисе. Возможно, при ВГФС существуют и другие причины гиперферритинемии.

Для определения пороговой величины ферритина и %ГФ, которые позволяют отличить ВГФС от сепсиса, а также для сравнения эффективности данных показателей с другими маркерами ГФС использовался ROC-анализ. Как видно, специфичность, чувствительность, площадь под кривой %ГФ и общего ферритина сходны, что позволяет рассматривать данные биомаркеры в качестве дифференциальных с высокой степенью надежности.

Повышение уровня триглицеридов при ВГФС, скорее всего, связано с ингибированием липазы за счет воспаления [30]. По данным литературы, гипертриглицеридемия более 3 ммоль/л отмечается у 30–69 % пациентов с ВГФС [31, 32]. Умеренное повышение уровня триглицеридов описано и при сепсисе, однако его показатель редко превышает 2 ммоль/л [33, 34]. В нашем исследовании уровень триглицеридов при ВГФС оказался значительно выше, чем при сепсисе (3,1 и 1,5 соответственно;  $p = 0,002$ ), что делает данный биомаркер важным инструментом в дифференциальной диагностике указанных заболеваний.

Гиперцитокинемия часто развивается на фоне онкогематологических заболеваний, а также любого воспаления [5, 35–39]. Нам не удалось выявить различия по уровням цитокинов, а также концентрации поверхностных молекул CD25 и CD163 при ВГФС и сепсисе.

Пациенты с сепсисом и ВГФС в стационарах получали инфузионно-метаболическую терапию, в т. ч. включающую физиологический раствор натрия. Однако у пациентов с ВГФС отмечено статистически значимое снижение уровня натрия крови. Гипонатриемия, возможно, является одним из проявлений нарушения функции печени, тем не менее точную причину гипонатриемии еще предстоит выяснить. Концентрация натрия в крови является довольно устойчивым показателем, поэтому данный признак, хотя и крайне малочувствительный, оказался достаточно специфичным для ВГФС.

Гипофибриногенемия может сопровождать ВГФС, что связано с выделением активатора плазминогена активированными макрофагами [40]. При сепсисе также существует вероятность развития ДВС-синдрома со вторичной гипофибриногенемией, частота которой, по разным данным, может колебаться от 7 до 73 % в зависимости от тяжести состояния [41]. В нашем исследовании уровень фибриногена у больных ВГФС был статистически значимо ниже, чем при сепсисе, хотя чувствительность маркера невелика.

По результатам проведенной работы выявлено, что гипоальбуминемия, повышение уровней С-реактивного белка и прокальцитонина в группе с сепсисом оказались более выраженными, чем при

ВГФС. Снижение уровня альбумина в большей степени свидетельствует о системном воспалении и мало зависит от нутритивного статуса, как принято полагать [42]. Так, по данным разных авторов, уровни альбумина при сепсисе [43–45] и ВГФС [46–48] сходны, при этом во всех работах отмечено ухудшение прогноза у пациентов с гипоальбуминемией. С-реактивный белок и прокальцитонин являются маркерами как воспаления в целом, так и бактериальной инфекции в частности [49, 50]. В нашем исследовании более выраженные отклонения неспецифических маркеров воспаления при сепсисе, вероятно, связаны с крайней степенью тяжести состояния больных, поэтому их роль в дифференциальной диагностике мала.

Спленомегалия за счет лимфоидной и гистиоцитарной инфильтрации сопровождается, по разным данным, до 73 % случаев ВГФС у взрослых пациентов [22]. Для сепсиса увеличение селезенки нехарактерно, хотя в отсутствие антибактериальной терапии частота спленомегалии может достигать 79 % [51]. В нашем исследовании спленомегалия при ВГФС встречалась чаще, чем при сепсисе. Помимо ВГФС увеличение селезенки было следствием лимфоидной опухоли, инфекции вирусом Эпштейна—Барр. Данный маркер, хотя и мало специфичен, однако, особенно с учетом всех клинических данных, может иметь значение в дифференциальной диагностике.

Цитолитический синдром в группе пациентов с сепсисом встречается редко в отличие от больных ВГФС, у которых уровень АЛАТ и АсАТ статистически значимо повышен. Это согласуется с представлениями о ВГФС как о состоянии, при котором главным органом-мишенью является печень [52]. Умеренное повышение (на грани нормальных значений), низкие специфичность и чувствительность делают АЛАТ и АсАТ второстепенными маркерами в дифференциальной диагностике. С другой стороны, в нашей работе показано, что в отличие от сепсиса продромальный период ВГФС может сопровождаться бессимптомным повышением печеночных ферментов, поэтому рост активности АЛАТ и, особенно, АсАТ до развития ВГФС может иметь большое значение в дифференциальной диагностике. Аналогичный вывод сделан и в работе Е.А. Artero и соавт. [53].

По нашим данным, количество тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов при ВГФС статистически значимо меньше, чем при сепсисе. Наиболее вероятно, что снижение числа этих форменных элементов обусловлено коротким жизненным циклом и высокой чувствительностью к внешним воздействиям. При отсутствии доказанного очага инфекции, а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания данные показатели обладают многообещающими для дифференциального диагноза специфичностью и чувствительностью, однако требуются дополнительные исследования.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на очевидное сходство клинических проявлений и лабораторных признаков ВГФС и сепсиса, наибольшей дифференциально-диагностической ценностью при этих заболеваниях обладают оценка

уровней общего ферритина, его гликозилированной фракции и триглицеридов. В меньшей степени важны уровни фибриногена, нейтрофилов, тромбоцитов, а также размеры селезенки. Поскольку диагноз и дифференциальная диагностика ВГФС и сепсиса требуют учета всего комплекса клинических и лабораторных признаков, ни один из описанных показателей нельзя использовать отдельно от других. Необходимы дальнейшие исследования, поиск более чувствительных и специфичных маркеров, позволяющих разграничить ВГФС и сепсис.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** В.Г. Потапенко, С.В. Лапин, М.Ю. Первакова.

**Сбор и обработка данных:** В.Г. Потапенко, В.А. Дубкова, С.В. Лапин, М.Ю. Первакова, А.Ю. Каськов, О.В. Голощапов, О.П. Миронова, Н.А. Потихонова.

**Предоставление материалов исследования:** В.Г. Потапенко, А.Ю. Каськов, О.В. Голощапов, А.В. Климович.

**Анализ и интерпретация данных:** В.Г. Потапенко, Т.Г. Кулибаба.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** Н.В. Медведева, А.В. Рысев.

**Административная поддержка:** Н.В. Медведева.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за поддержку в проведении данной работы специалистам Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» И.А. Самородовой, В.В. Козыро, М.И. Набилковой, д-ру мед. наук Э.И. Подольцевой, канд. мед. наук И.А. Скороход, Д.А. Чигинской, В.В. Рябчиковой, М.Н. Смирновой, З.Р. Роговой, А.С. Бобковой, Д.А. Ополченкову, М.И. Уварову, Б.А. Ефремову, А.А. Молчан, Е.И. Узденовой, С.А. Трофимовой; ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ им. И.И. Джанелидзе» канд. мед. наук А.С. Повзуну, канд. мед. наук А.В. Рысеву; СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» Ю.А. Нестерову, М.С. Петровой; ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России канд. мед. наук Г.О. Брону.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Масчан М.А., Полтавец Н.В., Скворцова Ю.В. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичном гемофаго-

цитарном лимфотистиоцитозе у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011;10(1):6–14.

[Maschan MA, Poltavets NV, Skvortsova YuV, et al. Results of hematopoietic stem cell transplantation in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2011;10(1):6–14. (In Russ)]

2. Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine*. 2014;93(2):100–5. doi: 10.1097/md.0000000000000022.

3. 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. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;9(1):55–9. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-55-59. (In Russ)]

4. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(3):387–92. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181fae08.

5. Halacli B, Unver N, Halacli SO, et al. Investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in severe sepsis patients. *J Crit Care*. 2016;35:185–90. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.034.

6. Lachmann G, Spies C, Schenk T, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Shock*. 2018;50(2):149–55. doi: 10.1097/shk.0000000000001048.

7. 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.

8. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М., 2014. 19 с.

[Rumyantsev AG, Maschan AA. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gemofagotsitarnogo limfogistiotsitoza. (Federal guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis.) Moscow; 2014. 19 p. (In Russ)]

9. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*. 2015;100(8):997–1004. doi: 10.3324/haematol.2015.123562.

10. La Rosee P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology*. 2015;2015(1):190–6. doi: 10.1182/asheducation-2015.1190.

11. 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.

12. Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy 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.

13. Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A, et al. Secondary hemophagocytic syndromes. *Wiad Lek*. 2013;66(2 Pt 2):153–63.

14. Piagnerelli M, Cotton F, Herpain A, et al. Time course of iron metabolism in critically ill patients. *Acta Clin Belg*. 2013;68(1):22–7. doi: 10.2143/acb.68.1.2062715.

15. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, et al. sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunol Res*. 2014;60(2–3):177–83. doi: 10.1007/s12026-014-8563-7.

16. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11(1):185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.

17. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, et al. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1521–7. doi: 10.1002/art.23415.

18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга [электронный документ]. Доступно по: [http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols\\_24\\_11\\_2016.pdf](http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf) (ссылка активна на 30.08.2018).

[Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tyazhelogo sepsisa i septicheskogo shoka v lechebno-profilakticheskikh organizatsiyakh Sankt-Peterburga. (Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical and preventive care institutions of Saint Petersburg.) [Internet] Available from: [http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols\\_24\\_11\\_2016.pdf](http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf). (accessed 30.08.2018) (In Russ)]

19. Worwood M, Cragg SJ, Williams AM, et al. The clearance of 131I-human plasma ferritin in man. *Blood*. 1982;60(4):827–33.

20. 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 VG, Pervakova MYu, Lapin SV, et al. The role of fraction analysis of ferritin in diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018;63(1):21–7. (In Russ)]

21. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. Пер. с англ. М.: Медицина, 1986. 480 с.



[Tits NU. Clinical evaluation of laboratory tests. (Russ. ed.: Tits NU. Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov. Moscow: Meditsina Publ.; 1986. 480 p.)]

22. Schram AM, Comstock P, Campo M, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *Br J Haematol.* 2016;172(3):412–9. doi: 10.1111/bjh.13837.
23. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1316–21. doi: 10.1097/01.ccm.0000127779.24232.15.
24. 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.
25. Милюткина Л.Н., Гринцевич М.Н., Инюшкина Е.В. Вторичный гемофагоцитарный синдром у детей. *Инфекционные болезни.* 2017;15(1):67–73. [Milyutina LN, Grintsevich MN, Inyushkina EV. Secondary hemophagocytic syndrome in children. *Infektsionnye bolezni.* 2017;15(1):67–73. (In Russ)]
26. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med.* 2017;15(1):172. doi: 10.1186/s12916-017-0930-5.
27. Santambrogio P, Cozzi A, Levi S, et al. Human serum ferritin G-peptide is recognized by anti-L ferritin subunit antibodies and concanavalin-A. *Br J Haematol.* 1987;65(2):235–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.1987.00231.x-1.
28. Wang Z, Wang Y, Wang J, et al. Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2009;90(4):501–5. doi: 10.1007/s12185-009-0391-5.
29. Nabergoj M, Marinova M, Binotto G, et al. Diagnostic and prognostic value of low percentage of glycosylated ferritin in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single-center study. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(6):620–4. doi: 10.1111/ijlh.12713.
30. Creput C, Galicier L, Buyse S, et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intens Care Med.* 2008;34(7):1177–87. doi: 10.1007/s00134-008-1111-y.
31. Li F, Li P, Zhang R, et al. Identification of clinical features of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS): an analysis of 69 patients with hemophagocytic syndrome from a single-center in central region of China. *Med Oncol.* 2014;31(4):902. doi: 10.1007/s12032-014-0902-y.
32. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(3):191–7. doi: 10.1016/j.jmii.2011.01.027.
33. Grion CM, Cardoso LT, Perazolo TF, et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(4):330–8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02269.x.
34. Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, et al. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *J Crit Care.* 2014;29(5):723–7. doi: 10.1016/j.jccr.2014.04.018.
35. Soker M, Colpan L, Ece A, et al. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol.* 2001;18(1):51–8. doi: 10.1385/mo:18:1:51.
36. Ambrosetti A, Nadali G, Vinante F, et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in Hodgkin disease. Relationship with clinical stage, tumor burden, and treatment outcome. *Cancer.* 1993;72(1):201–6. doi: 10.1002/1097-0142(19930701)72:1<201::aid-cnrcr2820720136>3.0.co;2-v.
37. 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.
38. Da Silva PB, Perini GF, Pereira Lde A, et al. Imbalance of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Patients With cHL Persists Despite Treatment Compared With Control Subjects. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2015;15:S151–7. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.002.
39. Perez EM, Bello JL, Bendana A, et al. Detection of soluble interleukin-2 receptor in the serum of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Med Clin (Barc).* 1998;111(5):161–7.
40. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007;166(2):95–109. doi: 10.1007/s00431-006-0258-1.
41. Kinasevitz GT, Zein JG, Lee GL, et al. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation Score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2214–21. doi: 10.1097/01.CCM.0000181296.53204.DE.
42. Rigaud D, Hassid J, Meulemans A, et al. A paradoxical increase in resting energy expenditure in malnourished patients near death: the king penguin syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):355–60. doi: 10.1093/ajcn/72.2.355.
43. Luo X, Yang X, Li J, et al. The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection. *Medicine.* 2018;97(28):e11078. doi: 10.1097/MD.00000000000011078.
44. Smolar M, Dedinska I, Hosala M, et al. Importance of Markers of Sepsis in Surgical Patients. *Am Surg.* 2018;84(6):1058–63.
45. Karamnov S, Brovman EY, Greco KJ, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Sepsis After Coronary Artery Bypass and Open Heart Valve Surgeries. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22(4):359–68. doi: 10.1177/1089253218785362.
46. Lee JY, Kim JH, Lee JS, et al. Initial Characteristics and Clinical Severity of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients Admitted in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2018. Published ahead of print. doi: 10.1097/PEC.0000000000001518.
47. Gao X, Qiu HX, Wang JJ, et al. Clinical significance of serum calcium and albumin in patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2017;38(12):1031–5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.005.
48. Huang W, Wang Y, Wang J, et al. [Clinical characteristics of 192 adult hemophagocytic lymphohistiocytosis]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014;35(9):796–801. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.09.003.
49. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer.* 2005;103(6):1103–13. doi: 10.1002/cncr.20890.
50. Hansson LO, Lindquist L. C-reactive protein. *Curr Opin Infect Dis.* 1997;10(3):196–201. doi: 10.1097/00001432-199706000-00007.
51. Arismendi-Morillo GJ, Briceno-Garcia AE, Romero-Amaro ZR, et al. Acute non-specific splenitis as indicator of systemic infection. Assessment of 71 autopsy cases. *Invest Clin.* 2004;45(2):131–5.
52. Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003;49(5):633–9. doi: 10.1002/art.11368.
53. Artero EA, Nunez AC, Severo BA, et al. Severe liver disease as first sign of a haemophagocytic syndrome. *Gastroenterologia y Hepatologia.* 2017;40(5):348–9. doi: 10.1016/j.gastre.2016.04.015.