

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Восточная
Европа

2025, том 11, № 3

Hematology Transfusiology Eastern Europe

International scientific journal

2025, volume 11, number 3



Водопад Шалмаш – одна из самых известных достопримечательностей приграничного иранского города Сардашт. Образован из трех водопадов, наполненных водой реки Заб. Высота водопада – около 15 м.

ISSN 2411-8966 (Print)
ISSN 2414-3693 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

International scientific journal

Восточная
Европа

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfuziologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe.by

2025, том 11, № 3

2025, volume 11, № 3

Основан в 2015 г.

Founded in 2015

БЕЛАРУСЬ

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1763

Учредители:

УП «Профессиональные издания», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Редакция:

Директор Евтшенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: gemtrans@recipe.by

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 00315,
ведомственный индекс 003152

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах gemtrans.recipe.by, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 3 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 10.09.2025

Тираж 500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490

от 12.08.2013.

© «Гематология Трансфузиология Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2025

BELARUS

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1763

Founders:

UE "Professional Editions", SI
"Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology"; SI "Republican Scientific-Practical Center of Transfusion and medical biotechnologies"; SI "Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Hematology and Transplantology"

Editorial office

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Address

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: gemtrans@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta" (Belarus): individual index – 00315,
departmental index – 003152

In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on gemtrans.recipe.by, on the Scientific electronic library eLibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Sent for the press 10.09.2025

Circulation is 500 copies

Order №

Format 70x100 1/16 (165x240 mm)

Litho

16+

Printed in printing house

© "Hematology Transfusiology Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025



Потапенко В.Г.¹✉, Забутова Ю.В.¹, Завьялова А.Ю.¹, Карягина Е.В.², Котова Н.А.¹, Козыро В.В.¹, Медведева Н.В.¹, Небелицкая О.В.¹, Рябчикова В.В.¹, Самородова И.А.¹, Серков А.В.¹, Скорюкова К.А.¹, Федоренко Т.В.¹, Мазуров В.И.³

¹ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

² Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Течение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, осложненной вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Исследование «случай – контроль»

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Потапенко В.Г.; сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи – все авторы.

Подана: 04.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: potapenko.vsevolod@mail.ru

Резюме

Введение. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) – реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. ГФС подразделяется на первичный и вторичный ГФС (ВГФС). Агрессивные лимфомы относятся к частым причинам ВГФС у взрослых.

Цель. Выявить клинические и лабораторные особенности течения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), осложненной вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ДВККЛ, осложненной ВГФС. У всех пациентов на момент включения в исследование присутствовало активное течение лимфомы. Для выявления особенностей сформирована группа контроля пациентов с ДВККЛ без ВГФС в соотношении 1 : 2, сбалансированных по возрасту, стадии и проводимой терапии. В группу ДВККЛ-ВГФС включено 5 мужчин и 10 женщин, медиана возраста 64 (19–79) года. В группу контроля вошло 30 пациентов с ДВККЛ без ВГФС, 10 мужчин и 20 женщин с медианой возраста 63,5 (31–85) года. Количество пациентов с дебютом в группе контроля и ДВККЛ-ВГФС составило 20 и 10 человек (66,6%) соответственно.

Результаты. У пациентов с ДВККЛ-ВГФС выявлено меньшее нодальное распространение: моды 1 (0–5) и 5 (0–7) зон ($p=0,016$). Общая выживаемость в группе ДВККЛ-ВГФС по сравнению с контрольной была меньше: 13,3% и 50% ($p=0,023$).

Заключение. При ДВККЛ и ВГФС число вовлеченных нодальных зон меньше и общая выживаемость короче. Экстралимфатическое поражение, баллы международного прогностического индекса, частота ответа на противоопухолевое лечение и выживаемость без прогрессирования аналогичны группе контроля.



Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ферритин, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ДВККЛ, ГЛГ, этопозид

Potapenko V.¹✉, Zabutova Y.¹, Zavyalova A.¹, Karyagina E.², Kotova N.¹, Kozyro V.¹, Medvedeva N.¹, Nebelitskaya O.¹, Ryabchikova V.¹, Samorodova I.¹, Serkov A.¹, Skoryukova K.¹, Fedorenko T.¹, Mazurov V.³

¹ Municipal Clinical Hospital No. 31, Saint-Petersburg, Russia

² Municipal Hospital No. 15, Saint-Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The Course of Diffuse Large B-cell Lymphoma Complicated by Secondary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. A Case-Control Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research – Potapenko V.; editing, collecting material, processing, writing text – all authors.

Submitted: 04.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: potapenko.vsevolod@mail.ru

Abstract

Introduction. Hemophagocytic syndrome (HPS) is a reaction of severe but ineffective inflammation. HPS is divided into primary and secondary HPS (SHPS). Aggressive lymphomas are among the frequent causes of SHPS in adults.

Purpose. To identify clinical and laboratory features of the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) complicated by secondary hemophagocytic syndrome.

Materials and methods. A retrospective analysis of patients with active DLBCL complicated by SHPS was performed. To identify the peculiarities, a control group of patients with DLBCL without SHPS was formed in the ratio of 1:2, balanced by age, stage and therapy. The DLBCL-SHPS group included 5 males and 10 females, median age 64 (19–79) years. The control group included 30 patients with DLBCL without SHPS, 10 males and 20 females, with a median age of 63,5 (31–85) years. The number of patients with onset in the control group and DLBCL-SHPS was 20 and 10 patients (66.6%), respectively.

Results. Patients with DLBCL-SHPS showed less nodal spread: mode 1 (0–5) and mode 5 (0–7) zones ($p=0.016$). Overall survival was shorter in the DLBCL-SHPS group compared to control one: 13.3% and 50% ($p=0.023$).

Conclusion. In DLBCL and SHPS, the number of involved nodal areas is smaller and overall survival is shorter. Extralymphatic involvement, response rate to antitumor treatment and progression-free survival are similar to the control group.

Keywords: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, ferritin, diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, HLH, etoposide

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный синдром (ГФС), или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, – реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. ГФС может быть первичным и вторичным. Первичный ГФС – это аутосомно-рецессивное заболевание, которое обычно развивается у детей первых лет жизни [1]. Вторичный ГФС (ВГФС) может возникнуть в любом возрасте. Первичный и вторичный ГФС относятся к реактивным гистиоцитозам [2]. Провоцировать развитие ГФС могут некоторые препараты, инфекционные, опухолевые, аутоиммунные процессы и их сочетания. К одной из самых частых причин ВГФС у взрослых пациентов относятся злокачественные заболевания крови. Так, частота встречаемости ВГФС при неходжкинских лимфомах достигает 2,8% [3].

Синдрому свойственно подострое начало с нарастающей системной воспалительной реакцией. Главную роль в патогенезе ВГФС играет активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, что приводит к гиперцитокинемии («цитокиневому шторму»), тяжелому системному тканевому повреждению и полиорганной недостаточности [4]. ВГФС может исказить клиническую и лабораторную картину триггерного заболевания.

Клиническая картина ВГФС неспецифична и похожа на тяжелый инфекционный процесс [5]. Основное клиническое проявление ВГФС – лихорадка. Температура может подниматься в любое время суток. Типичные лабораторные признаки: цитолитический и холестатический синдромы, гипертриглицеридемия и цитопения [6, 7]. Наиболее характерное проявление ГФС – гиперферритинемия [8]. Ферритин – это белок острой фазы, и при ГФС концентрация ферритина в сыворотке достигает величин, значительно превышающих физиологические, поэтому он используется как один из диагностических и дифференциальных маркеров ГФС [8]. Вопреки названию, морфологический феномен гемофагоцитоза имеет вспомогательное значение, поскольку он неспецифичен и может отсутствовать в начале развития ВГФС [4, 9, 10]. Для диагностики используют критерии HLH-2004 и H-Score [11–13].

Лечение первичного и вторичного ГФС проводится по общим принципам. Используют глюкокортикостероиды, большие дозы внутривенного иммуноглобулина и циклоспорин А. К наиболее эффективным препаратам относится этопозид. У детей в основном протоколе для лечения первичного ГФС, HLH-1994, применяют 10 введений по 150 мг/м² два раза в неделю. При ВГФС дозы и сроки не фиксированы. Этопозид используют в дозах 50–100 мг/м² один или два раза в неделю до стабилизации состояния [14, 15]. Лечение обычно хорошо переносится даже у пациентов с полиорганной недостаточностью, вызванной ГФС [16]. При первичном ГФС и резистентных вторичных формах проводится трансплантация аллогенных стволовых клеток крови.

Гемобластозы, ассоциированные с ВГФС, могут иметь особенности течения. Так, по результатам отдельных клинических наблюдений и анализа смешанных групп высказываются мнения, что лимфомы с ВГФС ассоциируются с меньшим нодальным распространением [17, 18]. Результаты сравнительного анализа течения ДВККЛ в группе пациентов с ВГФС пока не опубликованы.

Вопрос значимости ВГФС в прогнозировании течения лимфомы остается открытым. Встречаются предположения, что ДВККЛ хуже поддается лечению и пациенты с ДВККЛ-ВГФС нуждаются в более интенсивной терапии [17, 18]. Однако результаты сравнительных исследований пока не опубликованы.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние ВГФС на течение и прогноз диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Условия проведения исследования. Для ретроспективного анализа использована медицинская документация пациентов, получавших лечение с июня 2009 по декабрь 2024 года.

Пациенты получали терапию в СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» и в СПб ГБУЗ «Городская больница № 15». Всего в анализ включено 45 человек в исследовательской и контрольной группах. У всех на основании критериев ВОЗ установлен диагноз «диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома». Диагноз «вторичный гемофагоцитарный синдром» устанавливался на основании критериев H-Score и HLH-2004. В исследование включались пациенты с ВГФС (n=15), осложнившимся дебют или прогрессированием лимфомы. В группу сравнения (n=30) методом подбора пары каждому пациенту в соотношении 1 : 2 включены пациенты с ДВККЛ без ВГФС, выбранные случайным образом, с аналогичным возрастом, стадией и лечением. Химиотерапия и сопроводительное лечение лимфом проводились в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению ДВККЛ. У двоих пациентов (13,3%) диагноз ВГФС был поставлен до определения триггера. Чтобы стабилизировать состояние пациентов, вводился этопозид по 100 мг в неделю внутривенно с положительным результатом до верификации диагноза [19]. Один пациент получил одно введение, а второй два еженедельных введения. В дальнейшем они получали лечение по программе R-CHOP.

Причины смерти устанавливали по результатам прижизненных и посмертных исследований. При увеличении объема опухолевой массы, подтвержденной объективными методами, диагностировали прогрессирование лимфомы. Если выявляли очаг инфекции и/или возбудитель из гемокультуры, если нарастала концентрация СРБ и прокальцитонина, за причину смерти принимали сепсис. При нарастании цитолиза, холестаза, цитопении и гиперферритинемии без ответа на противоинфекционную терапию и без убедительных признаков инфекции причиной смерти считали ВГФС. У части пациентов было сочетание нескольких причин летального исхода.

Общая выживаемость рассчитывалась от верификации диагноза ВГФС до смерти или последнего контакта; выживаемость без прогрессирования – до прогрессирования или гибели по любой причине. Часть пациентов в группе контроля с целью сдерживания в качестве первичного лечения получали глюкокортикостероиды. В этой группе начало программной химиотерапии считалось точкой цензурирования.

Критерии включения. Возраст более 18 лет любого пола; установленный диагноз «диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома», осложненная ВГФС; активный опухолевый процесс в дебюте или в фазе прогрессирования.

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой была оценка общей выживаемости. Вторичные точки: частота химиорезистентности, выживаемость без прогрессирования и клинические особенности течения ДВККЛ. Для анализа конечных точек проведены сравнения частоты устойчивости к терапии, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. У пациентов без предшествующей

Таблица 1
Химиотерапия пациентов в контрольной и исследовательской группах
Table 1
Chemotherapy of patients in the control and study groups

	Группа ВГФС	Группа сравнения
Терапия у пациентов с дебютом		
Пульс-терапия ГКС	2	4
R-CHOP	8	16
Терапия в группе р/р пациентов		
Медиана количества предшествующих линий*	2 (1–9)	1** (1–3)
Пульс-терапия ГКС	1	2
PEP-C	3	6
Бендамустин + ритуксимаб	1	2
Кол-во линий в р/р группе*	2 (1–9)**	1 (1–3)**

Примечания: * $p=0,4$; ** вместо медианы приведена мода; р/р – рецидив или первичная рефрактерность к химиотерапии; ГКС – глюкокортикостероиды.

химиотерапии сравнивались количество вовлеченных нодальных зон, экстранодальное поражение и международный прогностический индекс.

Статистическая обработка. Для описания количественных показателей были рассчитаны медианы. При получении дробных медианных значений для части показателей представлены моды. Статистическую значимость различий бинарных значений определяли двусторонним критерием Фишера. Сравнение двух групп по количественным признакам проводили с помощью двустороннего критерия Манна – Уитни. Выживаемость сравнивали с помощью логарифмического рангового критерия. Различия считали достоверными при статистической значимости менее 5% ($p<0,05$). Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

Характеристика пациентов. В исследование включено 15 пациентов с ДВККЛ, осложненной ВГФС. Медиана возраста 64 (19–79) года, 5 (33,3%) мужчин и 10 (66,6%) женщин. Из них 10 пациентов (66,6%) ранее химиотерапии не получали, а у 5 (33,3%) были рецидив и первичная рефрактерность. В группу сравнения включены 30 человек с ДВККЛ без ВГФС. Медиана возраста 63,5 (31–85) года, 10 (33,3%) мужчин и 20 (66,6%) женщин. Из них у 20 пациентов (66,6%) был дебют и 10 (33,3%) пациентов получали химиотерапию ранее. Лечение пациентов в контрольной и в исследовательской группах представлено в табл. 1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и лабораторные проявления ВГФС соответствовали описанным ранее [7, 20].

При сходном количестве экстралимфатических опухолевых очагов число вовлеченных нодальных зон у пациентов с ВГФС оказалось меньше. Результаты сравнения приведены в табл. 2.

Частота ответа на лечение и выживаемость без прогрессирования в обеих группах оказались сопоставимы (рис. 1).



Таблица 2
Результаты сравнения течения ДВККЛ в контрольной и исследовательской группах
Table 2
Results of comparison of the course of DLBCL in the control and study groups

	Группа ВГФС	Группа сравнения	P
Количество вовлеченных нодальных зон*	1 (0–5)	5 (0–7)	0,016
Международный прогностический индекс*	4 (2–5)	4 (2–4)	Статистически не значимы
Количество вовлеченных экстралимфатических зон*	2 (0–3)	1 (0–4)	
Частота устойчивости к проводимой терапии, %	40	23	
Выживаемость без прогрессирования, %	22,2	52,1	
Медиана выживаемости без прогрессирования, нед.	16 (0,5–56)	12 (1–162)	
Общая выживаемость, %	13,3	50	0,023
Медиана общей выживаемости, нед.	7 (0,5–62)	4 (1–62)	0,038

Примечания: * вместо медиан приведены моды; ВГФС – вторичный гемофагоцитарный синдром; ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; P/p – рецидив или первичная рефрактерность к химиотерапии, ГКС – глюкокортикостероиды.

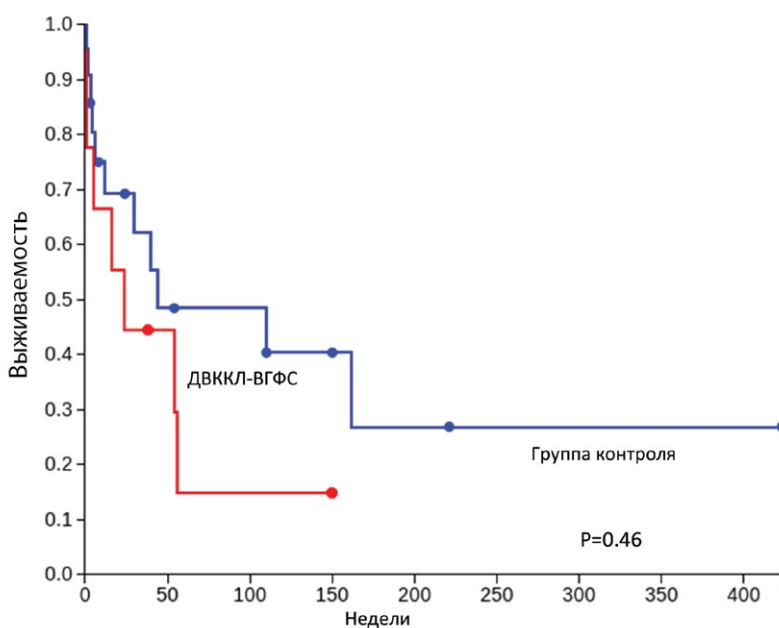


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в контрольной и исследовательской группах

Примечание: ДВККЛ-ВГФС – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, осложненная вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Fig. 1. Progression-free survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the control and study groups

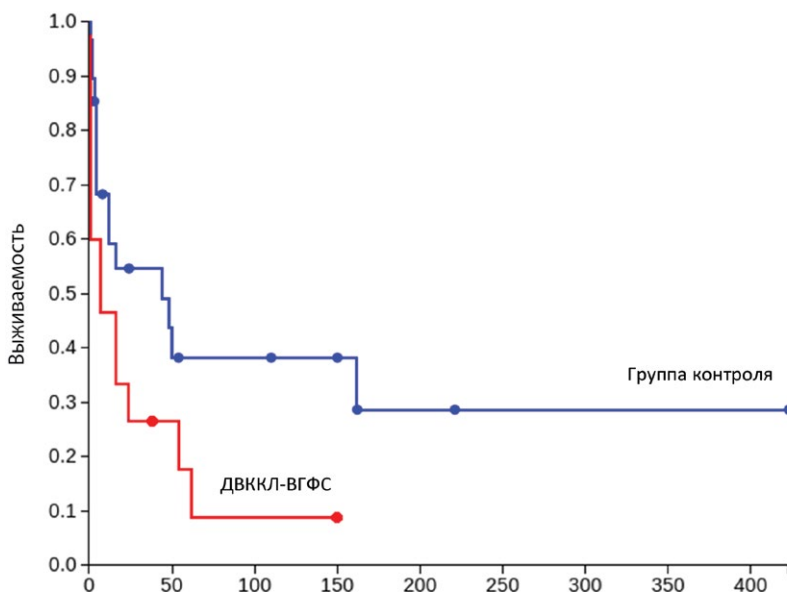


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в контрольной и исследовательской группах

Примечание: ДВККЛ-ВГФС – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, осложненная вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Fig. 2. Overall survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the control and study groups

Общая выживаемость в группе контроля оказалась выше (рис. 2).

Летальность в группе ВГФС-ДВККЛ и контрольной составила 13 (86,6%) и 15 (50%) пациентов. Основной причиной гибели было прогрессирование. В группе исследования оно сочеталось с ВГФС (n=6, 46,1%) или наблюдалось без него (n=3, 23%). Двое пациентов (15,3%) скончались от персистирующего ВГФС вопреки уменьшению опухолевой массы. Двое пациентов (15,3%) скончались от инфекционных осложнений. В группе контроля 12 (80%) пациентов умерли от прогрессирования и трое (20%) от других причин: сепсис, желудочно-кишечное кровотечение, у одного причина неизвестна.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная работа посвящена прогностической роли ВГФС у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Публикаций, посвященных лечению агрессивных лимфом, осложненных ВГФС, мало. В реферативных базах присутствуют только отдельные клинические наблюдения и небольшое количество статей, посвященных терапии смешанных групп. Кроме того, большинство статей написано в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, где течение лимфом и ВГФС может иметь особенности [21, 22].



Синдром может развиваться как в результате активного опухолевого процесса, так и вследствие осложнений лечения. У пациентов с ответом на химиотерапию ВГФС может ассоциироваться с таргетными препаратами. Так, R. Nosedá и соавторы представили описание 38 пациентов с ВГФС после применения ингибиторов контрольных точек. Медиана развития – 6,7 недели после начала лечения [23]. Единственным таргетным препаратом в представленной группе был ритуксимаб, который применялся у всех пациентов на разных этапах терапии. Он не приводит к вторичному гемофагоцитарному синдрому. Напротив, ритуксимаб зачастую применяют в комплексной терапии ВГФС различной этиологии [24–26]. Низкоизбирательная химиотерапия практически не вызывает ВГФС.

В исследуемой группе трое пациентов умерли от ВГФС вопреки редукции опухолевой массы. Аналогичных пациентов наблюдали и другие исследователи [27]. Вероятнее всего, у части пациентов причина ВГФС и лимфомы кроется в едином глубоком нарушении иммунной регуляции. Химиотерапия приводит к циторедукции, однако причина остается. Трансплантация аллогенных стволовых клеток позволяет вылечить часть пациентов с персистирующим ВГФС. Так, L. Fu и соавт. представили результаты аллогенной трансплантации у восьми пациентов с лимфомами и сохранением ВГФС на фоне ответа на противоопухолевое лечение. Двухлетняя общая выживаемость составила 50% [28]. Выполнение аллогенной трансплантации пациентам с лимфомами и персистирующим ВГФС входит в согласительные рекомендации Международного гистиоцитарного общества [29].

В представленной работе подтверждено статистически значимое меньшее число увеличенных лимфоузлов при ДВККЛ-ВГФС. При этом частота экстранодального поражения в обеих группах одинакова. В исследовании С. Shimazaki и соавт., опубликованном в 2001 году, были представлены данные по 12 пациентам с В-клеточными лимфомами и ВГФС [17]. Только у двух пациентов присутствовала лимфаденопатия, а у остальных была увеличена печень и/или селезенка. Вероятнее всего, при ВГФС присутствуют биологические особенности опухоли, которые и выражаются в особенном клиническом паттерне.

ВГФС, как и любое тяжелое осложнение, ухудшает ранний прогноз пациентов. Это в полной мере проявилось и в представленном исследовании, и в работах других групп [30, 31]. Причина – полиорганная недостаточность из-за гиперцитокинемии. Быстрое купирование ВГФС может привести к улучшению прогноза. Поэтому двое пациентов до получения гистологической верификации диагноза с патогенетической целью получали успешную монотерапию этопозидом. Это поднимает вопрос о необходимости модификации первичного лечения пациентов с лимфомами и ВГФС.

В некоторых центрах проводят лечение по программам первичного ВГФС или же химиотерапию этопозидсодержащими режимами [31, 32]. В многоцентровом исследовании Y. Miao и соавт. при анализе историй болезни 173 пациентов с лимфомами показано, что лечение по протоколам первичного ВГФС не привело к улучшению. Зато химиотерапия лимфомы с включением этопозида ассоциировалась с лучшей 60-дневной общей выживаемостью [31]. В другой одноцентровой работе Y. Song и соавт. при исследовании 66 пациентов с лимфомами показано преимущество по частоте общего ответа и по общей выживаемости после программной этопозидсодержащей химиотерапии лимфомы [33]. В группу сравнения в обеих работах вошли пациенты, получавшие режимы лечения без этопозида.

В работе А. Zhao и соавт. проанализирована выживаемость 94 пациентов после химиотерапии лимфомы с этопозидом, без него и по программам ВГФС. Лучшие показатели общей выживаемости были у пациентов, которым провели короткую этопозидсодержащую химиотерапию, а потом полноценную программу лечения лимфомы [32]. Поэтому введение этопозида с целью стабилизировать состояние на этапе диагностического поиска или включение препарата в первые 1–2 курса лечения может быстро купировать гиперцитокинемию и предотвратить необратимые органные изменения. Вопрос о необходимости дальнейшего дифференцированного лечения остается открытым.

Значимость ВГФС в прогнозировании химиочувствительности требует дальнейших исследований. В проведенной работе результативность химиотерапии в обеих группах оказалась сопоставимой. Возможно, это обусловлено небольшим размером выборки. Хотя нельзя исключить и того, что биологические особенности опухоли влияют на количество вовлеченных узлов и клиническую картину в целом, но не влияют на химиочувствительность лимфомы. Аналогичные результаты получены в исследовании Н. Shin и соавт.: частота общего ответа у 17 пациентов с разными типами лимфом, осложненными ВГФС, после лечения по программе СНОР составила 58,8%, что в целом соответствует эффективности терапии пациентов без ВГФС [34]. Данные, полученные в малых группах пациентов, позволяют предполагать, что в случае своевременного купирования ВГФС прогноз пациентов с ДВККЛ не меняется. Точнее покажут исследования с более крупной выборкой.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, осложненной ВГФС, отличается меньшим объемом нодального поражения. Количество экстралимфатических очагов и баллов международного прогностического индекса, чувствительность к химиотерапии и выживаемость без прогрессирования аналогична группе контроля. При отсутствии тяжелых необратимых органных изменений прогноз пациентов с ДВККЛ-ВГФС соответствует прогнозу без вторичного гемофагоцитарного синдрома, однако критически важно быстро купировать гиперцитокинемию. Поэтому на этапе диагностического поиска или после верификации диагноза оправдана терапия с включением этопозида.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Idarmacheva A., Laberko A., Sultanova E., et al. Results of hematopoietic stem cell transplantation in various primary immunodeficiencies with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Vopr Gematol Onkol Immunopatol Pediatr.* 2024;23(2):26–33. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-26-33 (in Russian)
2. Emile J.F., Ablal O., Fraitag S., et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672–81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636
3. 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
4. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes-an update. *Blood Rev.* 2014;28:135–42. doi: 10.1016/j.blre.2014.03.002
5. Potapenko V., Pervakova M., Titov A., et al. Clinical and laboratory characteristics and differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome and sepsis. *Klin Onkogematol.* 2019;12(3):329–37. (in Russian)
6. Schram A.M., 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
7. Potapenko V., Klimovich A., Pervakova M., et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 91 cases. *Onkogematologiya.* 2020;15(4):52–64. doi: 10.17650/1818834620201545264 (in Russian)



8. Pervakova M., Potapenko V., Tkachenko O., et al. Cytokine patterns of fatal hyperinflammatory states induced by secondary hemophagocytic syndrome, bacterial sepsis, and COVID-19. *Immunologiya*. 2022;43(2):174–87. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187 (in Russian)
9. 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.
10. Potapenko V., Leenan E., Potikhnova N., et al. Fever associated with metal construction: clinical observation. *Zhurnal Infektologii*. 2019;12(3):126–9. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130 (in Russian)
11. 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
12. Henter J.L., 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/pcb.21039
13. Potapenko V., Klimovich A., Pervakova M., et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 91 cases. *Onkogematologiya*. 2020;15(4):52–64. doi: 10.17650/1818834620201545264 (in Russian)
14. 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
15. Potapenko V. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. In: Rukavitsyn O. (ed.) *Hematology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-MEDICINE; 2024. (in Russian)
16. Potapenko V., Antonov M., Antipova A., et al. Treatment of secondary hemophagocytic syndrome. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2024;69(4):423–41. doi: 10.35754/0234-5730-2024-69-4-423-441 (in Russian)
17. Shimazaki C., Inaba T., Okano A., et al. Clinical characteristics of B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (B-LAHS): comparison of CD5+ with CD5– B-LAHS. *Intern Med*. 2001;40(9):878–82. doi: 10.2169/internalmedicine.40.878
18. Malkan U.Y., Albayrak M., Yildiz A., et al. A rare case of diffuse large B-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(1):250–2. doi: 10.1177/1078155220929750
19. Rukavitsyn O., Udalyeva V., Ageeva T., et al. *Hematology: National Guidelines*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2024: 916 p. (in Russian)
20. Potapenko V., Klimovich A., Avdoshina D., et al. Organ involvement in secondary hemophagocytic syndrome in adults. *Klin Onkogematol*. 2021;14(1):91–102. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102 (in Russian)
21. Kasahara Y., Yachie A., et al. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):283–94. doi: 10.1016/s1040-8428(02)00119-1
22. Cohen J.L., Jaffe E.S., Dale J.K., et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011;117(2):5835–49. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745
23. Nosedà R., Bertoli R., Müller L., Ceschi A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):117. doi: 10.1186/s40425-019-0598-9
24. Angrand R.C., Telesca L., Aslam M. Disseminated histoplasmosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *IDCases*. 2025;39:e02175. doi: 10.1016/j.idcr.2025.e02175
25. Mishra R., Javed R., Mughanlinskaya N., Meisenberg B. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to diffuse large B-cell lymphoma: uncommon complication of a common disease. *BMJ Case Rep*. 2024;17(12):e262378. doi: 10.1136/bcr-2024-262378
26. Junga Z., Stitt R., Tracy C., Keith M. Novel use of rituximab in macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017221347. doi: 10.1136/bcr-2017-221347
27. Verma M., Gupta N., Dass J., Kotwal J., Sharma A. HLH masquerading lymphoma: diagnostic dilemma and treatment outcomes. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(4):635–9. doi: 10.1007/s12288-019-01250-2
28. Fu L., Wang J., Wei N., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis. *Int J Hematol*. 2016;104(5):628–35. doi: 10.1007/s12185-016-2062-7
29. Ehl S., Astigarraga I., von Bahr Greenwood T., et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1508–17. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031
30. Knauff J., Schenk T., Ernst T., et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (LA-HLH): a scoping review unveils clinical and diagnostic patterns of a lymphoma subgroup with poor prognosis. *Leukemia*. 2024;38(2):235–49. doi: 10.1038/s41375-024-02135-8
31. Miao Y., Zhang J., Lu X., et al. Clinicopathological characteristics, prognostic factors, and outcomes of elderly patients with lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a multicenter analysis. *Cancer Med*. 2024;13(16):e70178. doi: 10.1002/cam4.70178
32. Zhao A.L., Li M., Li L.F., et al. Clinical characteristics and prognosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2022;102(28):2173–80. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220221-00349
33. Song Y., Wang J., Wang Y., Wu L., Wang Z. Requirement for containing etoposide in the initial treatment of lymphoma associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Biol Ther*. 2021;22(10–12):598–606. doi: 10.1080/15384047.2021.1996139
34. Shin H.J., Chung J.S., Lee J.J., et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Korean Med Sci*. 2008;23(3):439–44. doi: 10.3346/jkms.2008.23.3.439