

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

Потапенко В.Г.^{1,2}, Антонов М.М.⁴, Антипова А.С.¹⁰, Авдошина Д.Д.⁴, Гайдукова И.З.⁵, Голощапов О.В.³, Дулаева Э.Н.¹, Забутова Ю.В.¹, Карягина Е.В.⁹, Котова Н.А.¹, Козыро В.В.¹, Кулибаба Т.Г.⁷, Лапин С.В.³, Мещанинова С.Г.⁴, Молчан А.А.¹, Павлюченко Е.С.⁵, Первакова М.Ю.³, Петрова М.С.⁸, Потихонова Н.А.⁶, Рябчикова В.В.¹, Суркова Е.А.³, Медведева Н.В.¹, Миронова О.П.¹, Небелицкая О.В.¹, Нестеров Ю.А.⁸, Самородова И.А.¹, Серков А.В.¹, Скороход И.А.¹, Скорюкова К.В.¹, Скоробогатова Н.В.¹, Федуняк И.П.^{4,5}, Черноокая Н.Ю.¹, Чагинская Д.А.¹, Новицкий А.В.⁹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», 197110, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», 191167, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии», 191024, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им В.А. Насоновой», 190068, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Городская больница № 15», 198205, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. ГФС подразделяется на первичный ГФС и вторичный ГФС (ВГФС) как осложнение различных заболеваний.

Цель: анализ эффективности различных лечебных подходов у больных ВГФС.

Материалы и методы. Для ретроспективного анализа использована медицинская документация больных, находившихся на лечении в период с июня 2009 по январь 2023 гг. Диагноз ВГФС верифицировали с помощью критериев H-Score и HLH-2004. Представлены результаты клинического анализа крови и биохимических тестов. Выживаемость проанализирована в течение 2 нед. после верификации ВГФС. Для лечения применяли этопозид, глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), противоопухолевую химиотерапию и внутривенный иммуноглобулин.

Результаты. Проанализированы данные 130 больных ВГФС (70 женщин и 60 мужчин), медиана возраста 56 (18–90) лет. Все больные получали лечение со сменой препаратов при неэффективности, всего 186 эпизодов. Стойкий ответ был достигнут у 74 (56,9 %) больных. Медиана продолжительности жизни больных без ответа на лечение составила 2 дня, у больных с ответом на лечение медиана выживаемости не была достигнута. Положительная динамика наблюдалась уже в первые сутки после начала эффективного лечения. Основным фактором негативного прогноза была степень полиорганной недостаточности при верификации ВГФС. В группе больных с аутоиммунными заболеваниями наиболее эффективными были ГКС, при лечении которыми ответ был достигнут в 75 % случаев. Для больных с устойчивостью к ГКС, а также у больных с инфекцией вирусом Эпштейна — Барр и гемобластозами в 67,5 % случаев эффективным оказался этопозид.

Заключение. ВГФС сопровождался нарастанием цитопении, цитолитического, холестатического синдромов, гипокоагуляции, азотемии, гипертриглицеридемии, а также выраженной гиперферритинемией. После начала терапии стойкие клинический и лабораторный ответы развивались в первые сутки. Терапия ГКС была эффективна у большинства больных с ассоциированным с аутоиммунными заболеваниями ВГФС. При остальных формах ВГФС наибольшим эффектом обладал этопозид.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, ферритин, воспаление, этопозид, полиорганная недостаточность, вирус Эпштейна—Барр

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Потапенко В.Г., Антонов М.М., Антипова А.С., Авдошина Д.Д., Гайдук И.З., Голощапов О.В., Дулаева Э.Н., Забутова Ю.В., Карягина Е.В., Котова Н.А., Козыро В.В., Кулибаба Т.Г., Лапин С.В., Мещанинова С.Г., Молчан А.А., Павлюченко Е.С., Первакова М.Ю., Петрова М.С., Потихонова Н.А., Рябчикова В.В., Суркова Е.А., Медведева Н.В., Миронова О.П., Небелицкая О.В., Нестеров Ю.А., Самородова И.А., Серков А.В., Скороход И.А., Скорюкова К.В., Скоробогатова Н.В., Федуняк И.П., Черноокая Н.Ю., Чагинская Д.А., Новицкий А.В. Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):423–441. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-423-441>

TREATMENT OF SECONDARY HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME

Potapenko V.G.^{1,2*}, Antonov M.M.⁴, Antipova A.S.¹⁰, Avdoshina D.D.⁴, Gaidukova I.Z.⁵, Goloshchapov O.V.³, Dulaeva E.N.¹, Zabutova Yu.V.¹, Karyagina E.V.⁹, Kotova N.A.¹, Kozyro V.V.¹, Kulibaba T.G.⁷, Lapin S.V.³, Meshchaninova S.G.⁴, Molchan A.A.¹, Palvuchenko E.S.⁵, Pervakova M.Yu.³, Petrova M.S.⁸, Potikhonova N.A.⁶, Ryabchikova V.V.¹, Surkova E.A.³, Medvedeva N.V.¹, Mironova O.P.¹, Nebelitskaya O.V.¹, Nesterov Yu.A.⁸, Samorodova I.A.¹, Serkov A.V.¹, Skorokhod I.A.¹, Skoryukova K.V.¹, Skorobogatova N.V.¹, Fedunjak I.P.^{4,5}, Chernookaya N.Yu.¹, Chaginskaya D.A.¹, Noviczkiy A.V.⁹

¹ Municipal Clinical Hospital No. 31, 197110, Saint-Petersburg, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Hospital of Infectious Diseases named after S.P. Botkin, 191167, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ Russian Scientific Research Hematology and Transfusiology Institute, 191024, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁷ Saint-Petersburg State University, 199034, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁸ Municipal Clinical Rheumatological Hospital No. 25 named after B.A. Nasonova, 190068, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁹ Municipal Hospital No.15, 198205, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹⁰ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Hemophagocytic syndrome (HPS) is a reaction of severe, excessive, but ineffective inflammation. HPS is divided into primary or as a complication of a different causes — secondary HPS (sHPS).

Aim: to analyze the efficacy of different treatments in sHPS patients.

Materials and methods. For the retrospective analysis, the medical documentation of patients who were treated in the period from June 2009 to January 2023 was used. The H-Score and HLH-2004 criteria were used to verify sHPS. The results of clinical blood analysis and biochemical tests are presented. The survival was analyzed within two weeks after the verification of sHPS. The main treatment options for sHPS were etoposide, glucocorticosteroids (GCSs), anticancer therapy and intravenous immunoglobulin.

Results. The study included data from 130 patients, median age 56 years (18–90); 70 females and 60 males with sHPS. All patients received treatment with a drug change in cases of inefficiency: a total of 186 episodes. A stable response was achieved in 74 (56.9 %) patients. The median survival in patients without a response was 2 days. If the therapy was effective, the median survival was not reached. Positive dynamics were observed during the first day after the start of effective treatment, however, a few patients had transient worsening of some markers. The main factor in the negative prognosis was the degree of multiple organ failure during sHPS verification. In the group of patients with autoimmune diseases, GCSs were the most ef-

fective, with a response reached in 75 % of cases. For patients with resistance, as well as in patients with Epstein—Barr virus infection and blood malignancy, etoposide proved to be effective in 65.7 % of cases.

Conclusion. sHPS was accompanied by an increase in pancytopenia, cytolytic, cholestatic syndromes, hypocoagulation, azotemia, hypertriglyceridemia and excessive hyperferritinemia. After the initiation of effective therapy, persistent clinical and laboratory responses developed during the first day. Therapy by GCSs was effective in most patients with autoimmune diseases associated with sHPS. With other forms of sHPS in the studied group, etoposide had the most pronounced effect.

Keywords: hemophagocytic syndrome, ferritin, inflammation, etoposide, multiple organ failure, Epstein—Barr virus

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was performed without external funding.

For citation: Potapenko V.G., Antonov M.M., Antipova A.S., Avdoshina D.D., Gaidukova I.Z., Goloshchapov O.V., Dulaeva E.N., Zabutova Yu.V., Karyagina E.V., Kotova N.A., Kozyro V.V., Kulibaba T.G., Lapin S.V., Meshchaninova S.G., Molchan A.A., Palvuchenko E.S., Pervakova M.Yu., Petrova M.S., Potikhonova N.A., Ryabchikova V.V., Surkova E.A., Medvedeva N.V., Mironova O.P., Nebelichkaya O.V., Nesterov Yu.A., Samorodova I.A., Serkov A.V., Skorokhod I.A., Skoryukova K.V., Skorobogatova N.V., Fedunjak I.P., Chernookaya N.Yu., Chaginskaya D.A., Noviczkiy A.V. Treatment of secondary hemophagocytic syndrome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024;69(4):423–441 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-423-441>

Введение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или гемофагоцитарный синдром (ГФС) — это тяжелый воспалительный процесс со значительным, но неэффективным иммунным ответом. Синдрому свойственно подострое начало с нарастающей системной воспалительной реакцией. Прогноз определяется своевременностью диагностики и лечения. ГФС подразделяют на первичный и вторичный. Первичный ГФС — это аутосомно-рецессивное заболевание, которое обычно развивается у детей первых лет жизни [1]. Вторичный ГФС (ВГФС) может возникнуть в любом возрасте. Впервые ГФС был описан J.W. Farquhar и A.E. Claireaux в 1952 г. [2]. Первичный и вторичный ГФС относятся к H-группе гистиоцитозов [3]. Провоцировать развитие ГФС могут инфекционные, опухолевые, аутоиммунные процессы и их сочетания. Наибольшая частота ВГФС отмечена при злокачественных опухолях, инфекционных процессах (вызванных вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), лейшманиями и др.) и ревматических заболеваниях (болезнь Стилла и др.). Приблизительно у 20 % больных причина ВГФС остается невыясненной [4, 5]. Общая частота ВГФС среди больных злокачественными лимфомами достигает 0,9 % [6], у больных неходжкинскими лимфомами — 2,8 % [7], а при остром миелоидном лейкозе — 9 % [8]. ВГФС может искажать клиническую и лабораторную картину триггерного заболевания, что требует осторожности. Главную роль в патогенезе ВГФС играет активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, что приводит к гиперцитокинемии («цитокиновому шторму»), тяжелому системному тканевому повреждению и полиорганной недостаточности [9].

Основное клиническое проявление ВГФС — лихорадка. Температура может подниматься в любое время суток. Кратность и степень повышения нарастают

по мере прогрессии ВГФС [9, 10]. При ВГФС присутствует типичный лабораторный симптомокомплекс, к основным признакам которого относят: цитолитический, холестатический синдромы, гипертриглицеридемию и цитопению [10–14]. Морфологический феномен гемофагоцитоза имеет вспомогательное значение, поскольку он неспецифичен и может отсутствовать в начале развития ВГФС [9, 15–17]. Наиболее характерным проявлением ГФС является гиперфerrитинемия [18, 19]. Ферритин — это белок острой фазы, время полужизни которого 5 ч [20]. При ГФС концентрация ферритина в сыворотке достигает значений, существенно превышающих физиологические, поэтому он используется как один из диагностических и дифференциальных маркеров ГФС [18]. Кратное нарастание гиперфerrитинемии может на 1–2 сут. предшествовать клиническому ухудшению [21, 22].

При ВГФС прогноз определяется скоростью устранения триггера [23, 24]. Если причина не выяснена или лечение неэффективно, то показана патогенетическая терапия (ПГТ) [25]. Крупных рандомизированных исследований, посвященных лечению ВГФС, не опубликовано. Многие рекомендации базируются на результатах наблюдений за малыми и разнородными группами больных. Эксперты Международного гистиоцитарного общества в качестве первичной терапии в большинстве случаев рекомендуют использовать глюкокортикостероиды (ГКС), этопозид и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) [25].

Этопозид относят к наиболее эффективным препаратам лечения ВГФС [12, 26]. Он способен активировать Fas-рецептор и протеазы семейства Caspase, приводя к усилению апоптоза. В результате элиминации иммунных клеток снижается гиперцитокинемия [27, 28]. Единого мнения о дозе этопозидов для лечения взрослых больных нет. Основываясь на небольших

исследованиях, эксперты Международного гистиоцитарного общества рекомендуют введение 50–100 мг/м² этопозида 1–2 раза в неделю, при этом длительность терапии не определена [25]. Описана эффективность назначения и более низких доз (по 50 мг перорально первые 3 дня, далее по 20–30 мг/сут. под контролем количества нейтрофилов в гемограмме) [29]. При этом даже у больных с полиорганной недостаточностью, вызванной ГФС, уже однократное введение этопозиды приводит к быстрому улучшению и стабилизации состояния [19, 22, 30].

К эффективным препаратам для лечения ВГФС относят ВВИГ, механизм действия которого при ВГФС к настоящему времени не выяснен [31]. Раннее назначение ВВИГ повышает эффективность терапии. Полагают, что ВВИГ менее эффективен при опухолеассоциированном ВГФС, но лучше действует при инфекционном ВГФС (за исключением индуцированного ВЭБ) [32, 33].

ГКС являются наиболее действенными препаратами при ВГФС, ассоциированном с аутоиммунными заболеваниями. При резистентности к этопозиду, ВВИГ и ГКС в качестве резерва лечения описана эффективность спленэктомии, циклоспорина-А, ингибиторов контрольных точек, антиинтерферонового (эмапалу-маб), антиинтерлейкиновых препаратов (тоцилизумаб, анакинра и др.) и плазмафереза [4, 25, 31, 34, 35]. В последние годы показано, что к гиперцитокинемии приводит активация JAK-киназ, что открывает новые лечебные возможности JAK-ингибиторов [36]. ПГТ проводят до достижения стойкого клинического улучшения.

Цель работы — анализ эффективности различных лечебных подходов, клинической и лабораторной динамики прогрессии и разрешения ВГФС у взрослых больных.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое исследование были включены 130 больных, у которых в период с июня 2009 по январь 2023 гг. был заподозрен ВГФС. Диагноз ВГФС подозревали на основании устойчивой к противoinфекционным мероприятиям лихорадки без выявленного очага инфекции, стойкой цитопении (анемия менее 90 г/л, тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$, нейтропении менее $1 \times 10^9/\text{л}$), поражения легких (признаки респираторного дистресс-синдрома) и/или появления любой необъяснимой общемозговой симптоматики и/или артериальной гипотонии (систолическое давление менее 90 мм рт. ст.). Для подтверждения диагноза использовали критерии HLH-2004 [19, 37] и H-Score [19, 38]. При использовании критериев результаты клинического анализа крови у больных гемобласто-зами не учитывали. Анализ активности НК-клеток крови не проводили и концентрацию растворимой молекулы CD25 в сыворотке не исследовали ввиду технической недоступности тестов. Под иммунодефи-

цитом понимали наличие гемобласто-за и проводимой химиотерапии.

Проанализирована медицинская документация за период, включавший 2 недели до и 2 недели после установления диагноза ВГФС. Представлены данные в днях (Д) Д-15, Д-8, Д0, Д8, Д15, где Д0 — день верификации ВГФС и начало лечения. Использовали методы и реагенты, применяемые в повседневной клинической практике. В работе представлена динамика основных лабораторных показателей: активности аспаратаминотрансферазы (АсТ), лактатдегидрогена-зы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), сывороточные концентрации билирубина, креатинина, ферритина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), альбумина, белка в моче, международное нормализованное отношение (МНО), концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов.

Все больные получали лечение, направленное на предполагаемый триггер ВГФС. Лечение гемобла-сто-за и заболеваний соединительной ткани проводили в соответствии с российскими клиническими реко-мендациями, при подозрении или наличии инфекци-онного процесса больные получали противoinфекци-онную терапию. ПГТ ВГФС проводили одновременно. Инфекция ВЭБ была диагностирована клинически и подтверждена лабораторно [39–41].

Поскольку больные ВЭБ-ассоциированным ВГФС нуждались в химиотерапии, их выживаемость про-анализирована отдельно. Лечение ВГФС проводили в соответствии с российскими и зарубежными реко-мендациями [25, 37, 42]. Использовали ГКС, этопо-зид и ВВИГ, реже применяли антицитокинные пре-параты, спленэктомию, плазмообмен, руксолитиниб и циклоспорин А. Для оценки эффекта терапии были введены понятия «клинический ответ» и «лаборатор-ный ответ». Критериями клинического ответа были достижение апирексии или урежение частоты ли-хорадки и субъективные ощущения больного в виде уменьшения недомогания и повышения «общего тону-са». Под лабораторным ответом понимали снижение концентраций ферритина, креатинина, билирубина, триглицеридов, натрия, альбумина, фибриногена, снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АлТ), АсТ, ЛДГ и норма-лизацию МНО. Клинический ответ оценивали в те-чение первого дня, лабораторный — в течение 7 дней от начала ПГТ. Ответ считался стойким при сохране-нии в течение недели. С целью уменьшения атрибу-тивной летальности был принят 15-дневный период наблюдения со дня постановки диагноза. Причины смерти устанавливали по результатам прижизненных и посмертных обследований. При увеличении объема опухолевой массы, подтвержденной объективными методами, диагностировали прогрессию гемобласто-за. Если выявляли очаг инфекции и/или возбудитель из гемокультуры, нарастала концентрация СРБ и про-

кальцитонина, за причину смерти принимали сепсис. При нарастании цитолиза, холестаза, цитопении и гиперферритинемии без ответа на противоинфекционную терапию и без убедительных признаков инфекции по данным патолого-анатомического исследования в качестве причины смерти считали ВГФС. У части больных было сочетание нескольких причин летального исхода.

Органные поражения определяли по клиническим данным и по стандартным методам визуализации. Легкие считали вовлеченными, если были одышка и рентгенологические признаки некардиогенного отека легких. Поражение ЦНС устанавливали при появлении любой общемозговой симптоматики (головная боль, угнетение сознания, судороги), нормальных результатов ликворограммы и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Вовлечение сердечно-сосудистой системы диагностировали, если возникала необъяснимая артериальная гипотония (систолическое давление менее 90 мм рт. ст.) и/или нарушение ритма. При подсчете количества вовлеченных систем кожные проявления ВГФС расценивали как отдельное системное поражение.

Статистический анализ. Оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Статистическую значимость различных значений для бинарных показателей определяли двусторонним критерием Фишера. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили с помощью двустороннего критерия Манна — Уитни. Выживаемость сравнивали с помощью логарифмического рангового критерия. Для описания количественных показателей были рассчитаны медианы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 10».

Результаты

Больные, этиологические факторы развития ВГФС. В исследование включены 130 больных ВГФС, медиана возраста 56 лет (18–90); 70 женщин и 60 мужчин. Ведущие симптомы, на основании которых был заподозрен ВГФС, включали общую слабость и лихорадку ($n = 89$, 68,6%). У 9 (7%) больных лихорадка сочета-

лась с угнетением сознания, дыхательной недостаточностью, у 8 (6,2%) больных — с цитопенией. У 1 больного лихорадка и цитопения сочетались с оглушением, у 1 — с одышкой и еще у 1 — с нижним парапарезом. У больных без высокой температуры поводом подозревать ВГФС в 4 случаях стали необъяснимые сопор/кома, у 1 — одышка, у 3 (2,3%) — цитопения, еще у 3 (2,3%) — сочетание одышки с угнетением сознания, у 1 — артериальная гипотония. Морфологический феномен гемофагоцитоза был выявлен в аспирате костного мозга у 82 (85,4%) из 96 больных. У 41 больного был проведен подсчет количества фагирующих макрофагов относительно общей клеточности мазка, медиана составила 3% (0,2–60). Медиана количества баллов по H-Score — 214 (86–321), по HLH-2004-4 (2–6). Наиболее частым триггером были гемобластозы, из которых 2/3 составили лимфомы (табл. 1).

Клинические проявления ВГФС. Наиболее частыми клиническими симптомами были астения и лихорадка. Если терапия не оказывала эффекта, то отмечалось нарастание полиорганной недостаточности. Чаще всего страдали ЦНС и легкие, поражение которых носило характер некардиогенного отека легких. Неврологические жалобы варьировали от выраженной астении и галлюцинаций до судорожного статуса (табл. 2). У 17 (14%) больных клинически значимого органического поражения не отмечалось. Поражение систем: 1 — у 50 (41,3%), 2 — у 33 (27,2%), 3 — у 17 (14%) и 4 — у 3 (3,3%) больных.

Клинико-лабораторные проявления прогрессии ВГФС. В отсутствие терапии у 2 (1,6%) больных состояние было стабильным, но у 128 (98,4%) больных самочувствие и результаты лабораторных анализов ухудшались. Динамика лихорадки и основных лабораторных изменений в течение двух недель представлены в таблице 3.

Клинико-лабораторные проявления разрешения ВГФС. Стойкий ответ на терапию ВГФС достигнут у 74 (56,9%) больных. Клинический ответ зависел от наличия инфекции. У 53 (71,6%) больных была достигнута нормализация температуры, из них у 13 (24,5%) позже была выявлена инфекция. У 21 (28,4%) гипертермия сохранялась, из них инфекция была выявлена у 11 (52,3%) лихорадящих больных ($p = 0,047$). Лабораторный ответ включал уменьшение нефропатии, цитолитического

Таблица 1. Триггеры ВГФС

Table 1. Triggers of sHPS

Диагноз/Diagnosis	n (%)
Опухолевые заболевания системы крови, включая лимфомы Hematological malignancies, including lymphomas ($n = 60$)	73 (56)
Аутоиммунные заболевания/Autoimmune diseases	12 (9,4)
Алло-ТГСК/Allo-HSCT	18 (14)
Инфекции/Infections	16 (12)*
Причины неизвестны/Unknown causes	10 (7,7)

Примечания: * 7 из них с инфекцией, вызванной ВЭБ. Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Notes: * including 7 patients with Epstein-Barr virus infection. Allo-HSCT — allogenic hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 2. Клинические проявления ВГФС
Table 2. Clinical presentations of sHPS

Симптомы/Symptoms	n (%)
Лихорадка/Fever > 38 °C	113 (89,6)
Гепатомегалия/Liver enlargement	65 (68,4)
Спленомегалия/Spleen enlargement	69 (66,9)
Вовлечение легких/Lung involvement	66 (54,5)
проводили ИВЛ/with CMV	26 (39,3)
не проводили ИВЛ/without CMV	40 (60,7)
Вовлечение ЦНС/CNS involvement	56 (46,2)
Сердечно-сосудистая недостаточность Cardio-vascular insufficiency	30 (24,7)
Кожные проявления/Skin manifestations	30 (24,7)

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких.
Note: CMV — control mechanical ventilation.

Таблица 3. Клинические и лабораторные признаки прогрессии ВГФС
Table 3. Clinical and laboratory features of sHPS progression

Показатели	Доля больных с отклонением показателя*, медиана (диапазон) Percentage of patients with deviation of the indicator *, median (range)			p (между частотами)	p (между медианами)
	День 15	День 8	День 0		
Лихорадка/Fever	60 %	72 %	83 %	Д-15 vs Д0, p < 0,01	–
АсТ, МЕ/л SGOT, IU/L	50 % 78 (37,8–4460)	54 % 124 (40–657)	81 % 179 (37,9–4806)	Д-8 vs Д0, p < 0,01 Д-15 vs Д0, p < 0,01	Д-15 vs Д-8, p < 0,01 Д-8 vs Д0, p < 0,01
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, mcmol/L	28 % 60 (21–347)	44 % 47 (20,8–770)	65 % 84 (25–587)	Д-8 vs Д0, p = 0,021 Д-15 vs Д0, p < 0,01	Д-8 vs Д0, p < 0,001
Ферритин, нг/мл Ferritine, ng/mL	100 % 7173,5 (466–58000)	100 % 7264 (1160–22000)	98 % 14071 (887–230750)	НЗ/NS	Д-15 vs Д0, p < 0,01 Д-8 vs Д0, p < 0,01
ЛДГ, МЕ/л LDH, IU/L	60 % 857 (401–13697)	72 % 958 (384–6331)	86 % 1550 (376–12000)	Д-15 vs Д0, p = 0,01	Д-8 vs Д0, p < 0,01 Д-15 vs Д0, p = 0,03
МНО/INR	40 % 1,2 (1,7–4,3)	62 % 1,3 (1,2–4,5)	77 % 1,6 (1,16–10,00)	Д-15 vs Д0, p < 0,01	Д-15 vs Д0, p = 0,018
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mcmol/L	11 % 151 (130–233)	14 % 143,5 (115–278)	37 % 218,5 (118–794)	Д-15 vs Д0, p < 0,01 Д-8 vs Д0, p < 0,01	Д-8 vs Д0, p = 0,02
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	81 % 95 (55–118)	91 % 84,5 (54–119)	92 % 81 (47–115)	НЗ/NS	Д-15 vs Д0, p = 0,01
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /L	41 % 71 (7–92)	61 % 54 (16–90)	73 % 48 (9–94)	Д-15 vs Д0, p = 0,039	НЗ/NS

Примечание: НЗ — не значимые.
Note: NS — not significant.

и холестатического синдромов, снижение концентрации ферритина и цитопении (табл. 4). Положительные изменения наблюдали уже в первые сутки после начала лечения. У части больных по некоторым показателям отмечалась транзиторное запаздывающее ухудшение (табл. 4). К концу первой недели после начала терапии ВГФС по всем показателям была устойчивая положительная лабораторная динамика.

В течение 3 дней после нормализации температуры тела у 4 больных лихорадка возобновилась.

Причинами ВГФС были: ВЭБ (*n* = 2), криптогенная (*n* = 1) и острый промиелоцитарный лейкоз у больного после начала терапии третиноином. Все больные при этом, вопреки повторным эпизодам лихорадки, отметили субъективное улучшение: уменьшение слабости и повышение общего тонуса. Отмечена положительная динамика биохимических показателей, за исключением ферритина, концентрация которого в течение 2 недель варьировала до значений, вдвое превышающих исходные значения. У 3 больных в течение

Таблица 4. Клинические и лабораторные признаки разрешения ВГФС
Table 4. Clinical and laboratory features of sHPS resolution

Параметр	Доля больных с отклонением показателя*, медиана (диапазон) Percentage of patients with deviation of the indicator*, median (range)				p (между частотами)	p (между медианами)
	День 0	День 1**	День 8	День 15		
Лихорадка Fever	91 %	28 %	26 %	25 %	Д0 vs Д1 (Д8, Д15), p < 0,001	
АсТ, МЕ/л SGOT, IU/L	84% 139 (39–4177)	69% 176 (39,1–1906,0) 18 %	62% 67 (38–1041)	70% 107 (38–916)	Д0 vs Д8, p = 0,019	Д0 vs Д8, p < 0,001; Д1 vs Д15, p < 0,001; Д1 vs Д8, p = 0,015
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	100% 14505 (946–255 160)	97% 12080 (522–211 790) 20 %	97%, 3768 (378–67 628)	97% 2225 (500–40 000)	H3/NS	Д1 vs Д15, p < 0,001 Д8 vs Д15, p < 0,001
ЛДГ, МЕ/л LDH, IU/L	91 % 1164 (444–8760)	91 % 1002 (403–9127) 30 %	75% 627 (392–3519)	47%, 728 (409–905)	Д0 vs Д15, p < 0,001 Д1 vs Д15, p = 0,003	Д0 vs Д8, p < 0,001 Д0 vs Д15, p < 0,001
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	47% 0,9 (0–1,8)	50% 1,15 (0–1,9) 25 %	34% 1,29 (0–1,84)	26% 1,45 (0,90–1,80)	Д1 vs Д15, p = 0,030	Д0 vs Д15, p = 0,034
МНО INR	64% 1,5 (1,16–12,00)	55%, 1,5(1,2–8,2) 23 %	50% 1,35 (1,20–3,78)	36% 1,30 (1,20–2,47)	Д0 vs Д15, p = 0,014	Д1 vs Д15, p = 0,030 Д1 vs Д8, p = 0,038
Протеинурия < 0,1 г/л Proteinuria < 0,1 g/L	45% 0,5 (0,1–7,0)	43% 0,27 (0,10–1,00) 11 %	37% 0,1 (0,1–1,0)	48% 0,1 (0,1–3,0)	H3/NS	Д0 vs Д8, p = 0,014 Д0 vs Д15, p = 0,034
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	79% 82 (56–119)	81% 55 (50–97) 50 %	83% 88,5 (46–117)	70% 93,5 (72–101)	H3/NS	Д1 vs Д8, p < 0,001 Д1 vs Д15, p < 0,001
Лейкоциты, ×10⁹/л WBC, ×10 ⁹ /L	75% 1,45 (0,2–3,2)	80% 1,1 (0,2–3,1) 33 %	72% 2,5 (0,09–3,27)	69% 3,09 (1,10–3,93)	H3/NS	Д1 vs Д15, p = 0,006 Д0 vs Д15, p = 0,009

Примечания: для фибриногена, гемоглобина, лейкоцитов указаны значения ниже нормы, ** в нижней части ячеек указана доля больных с транзиторным ухудшением, H3 — не значимые.

Notes: * for hemoglobin and WBC the values below normal low limits are displayed, ** in the low part of the cells the percentage of the patients with transient worsening are displayed, NS — not significant.

месяца и у одного в течение 15 недель разрешение лихорадки совпало с апирексией, что сопровождалось и снижением концентрации ферритина.

Лечение. Лечение больных, не нуждавшихся в противоопухолевой химиотерапии, включало ГКС, этопозид и ВВИГ. Дозы ГКС варьировали: медиана 1 (1–10) мг/кг/сут в пересчете на преднизолон, длительность терапии — от нескольких дней (пульс-терапия метилпреднизолоном) до нескольких недель. Медиана дозы ВВИГ была 1 (от 0,1 до 2) г/кг массы тела. Этопозид вводили еженедельно различными дозами в зависимости от состояния больного, медиана — 100 (30–300) мг, медиана количества введений — 1 (от 1 до 10). Лечение этопозидом продолжали до разрешения причины ВГФС или до уточнения триггера ВГФС и коррекции

программы терапии. Переносимость всех препаратов была удовлетворительной.

Небольшая часть больных с целью лечения «цитокинового шторма» получала другие препараты. Применяли однократные инфузии: олокизумаба 160 мг/мг, ритуксимаба 700 мг и 300 мг/сут, анакинры 100 мг/сут, тоцилизумаба 400 мг/сут, левилимаба 324 мг и этанерцепта 10 мг/сут. Таблетированные препараты применяли курсами: руксолитиниб 15 мг/сут, микофенолатамофетил 2 г/сут, циклоспорин 5 мг/кг/сут, тофацитиниб 10 мг/сут. Один больной в качестве терапии посттрансплантационного ВГФС и одновременно режима кондиционирования перед второй трансплантацией получал флу-дарабин и мелфалан в стандартных дозах. У части

больных отмечалась транзиторная отрицательная лабораторная динамика, однако все больные с клиническим ответом чувствовали субъективное улучшение уже в первые 4–12 ч после введения лекарства. Эффективность препаратов зависела от триггера ВГФС. В группе больных с аутоиммунными заболеваниями наиболее эффективны были ГКС. У больных с устойчивостью к ГКС, а также при ВЭБ-инфекции и гемобластозах наиболее действенным оказался этопозид (табл. 5).

Выживаемость. Лучший прогноз был у больных аутоиммунными заболеваниями ($p < 0,001$) (рис. 1).

Декомпенсация ВГФС характеризовалась быстрым нарастанием полиорганной недостаточности. Умерли

в течение 2 недель 57 (44,1 %) больных. Причины смерти включали ВГФС ($n = 27, 47,3 \%$), или ВГФС в сочетании с прогрессией гемобластоза ($n = 9, 15,7 \%$), сепсисом ($n = 6, 10,5 \%$), или все 3 причины ($n = 5, 8,7 \%$), 6 больных умерли от сепсиса, 3 — от прогрессии гемобластоза, 1 больной с тромбоцитопенией умер от желудочно-кишечного кровотечения.

Ответ на ПГТ был важным фактором прогноза при ВГФС. Медиана выживаемости без ответа на ПГТ ($n = 47$) составила 2 (1–15) дня. У больных с достижением ответа ($n = 74$) медиана выживаемости не достигнута. Двухнедельная выживаемость в группе больных с ответом на ПГТ — 72,9 % ($n = 54$), без ответа — 25,5 % ($n = 12$) ($p < 0,001$) (рис. 2).

Таблица 5. Эффективность различных препаратов в лечении ВГФС. Приведено количество эпизодов применения и количество ответов. Если эпизодов было более 10, то указана доля эффективной терапии

Table 5. The effectiveness of various drugs in the treatment of sHPS. The number of episodes of application and the number of positive response are given. If there were more than 10 episodes, then the percentage of effective therapy is presented

Триггер ВГФС, эпизоды sHPS Triggers, episodes	ПХТ AC	Монотерапия Monotherapy			Другие препараты и технологии в виде монотерапии и в комбинациях Other drugs and technologies in monotherapy and in combinations
		ГКС GCS	Этопозид Etoposide	ВВИГ IVIg	
	Количество эпизодов, количество с положительным эффектом (%) Episode number, number with positive result (%)				
Гемобластозы, n = 110 Hematological malignancies, n = 110	36/13* (36,1)	35/7 (20)	19/10 (52,6)	20/6 (30)	-
АИЗ/AID, n = 20	—	12/9 (75)	3/3**	1/0	ГКС + олокизумаб, 1/1**. Тофациитиниб, 1/0**, анакинра, 1/0**, левилимаб 1/0** GCS + olokizumab, 1/1**. Tofacitinib, 1/0**, anakinra, 1/0**, levilimab 1/0**
Алло-ТГСК, n = 38 Allo-HSCT, n = 38	1/0	11/1	5/2	4/2	Руксолитиниб 3/1**, тоцилизумаб 4/1**. Этанерцепт, 3/0**, микофенолата мофетил, 2/0**, ритуксимаб, 1/0**, плазмообмен, 1/0**, циклоспорин А, 2/0, флударабин + мелфалан, 1/0** Ruxolitinib, 3/1**, tocilizumab, 4/1**. Etanercept, 3/0, ** mycophenolate mofetil, 2/0, rituximab, 1/0, plasma exchange, 1/0**, cyclosporine A, 2/0**, fludarabine + melphalan, 1/0**
Инфекция, n = 13 Infection, n = 13	1/0	5/2	2/2	2/0	Руксолитиниб + ганцикловир + циклоспорин А, 1/1**, антибиотики широкого спектра, 1/1**, тоцилизумаб, 1/0** Ruxolitinib + ganciclovir + cyclosporine A, 1/1**, broad-spectrum antibiotics, 1/1**. Tocilizumab, 1/0
ВЭБИ, n = 15 EBVI, n = 15	-	6/0	7/6	-	Этопозид + спленэктомия, 1/1, ритуксимаб, 1/0 Etoposide+splenectomy, 1/1**, rituximab, 1/0**
Криптогенный, n = 14 Cryptogenic, n = 14	-	6/0	2/2	2/0	Руксолитиниб, 1/1. Тоцилизумаб, 1/0; циклоспорин А + плазмаферез, 1/0, плазмаферез, 1/0 Ruxolitinib, 1/1**, Tocilizumab, 1/0**, cyclosporine A + plasmapheresis, 1/0**, plasmapheresis, 1/0**
Общая эффективность в группе Total efficacy in the group	38/13 (34,2)	76/19 (24)	37/25 (67,5)	29/6 (20,7)	-

Примечания: * эффект был только у больных с прогрессирующим гемобластозом, ** применялся при устойчивости к ГКС. ВЭБИ — инфекция ВЭБ, ПХТ — противоопухолевая химиотерапия, АИЗ — аутоиммунные заболевания, алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, **цифрами обозначено количество эпизодов применения/количество ответов на терапию.

Notes: * was effective only in patients with blood malignancy, ** applied in patients with GCS-resistance. AC — anticancer chemotherapy, IVIG — intravenous immunoglobuline, GSC — glucocorticoids, allo-HSCT — allogenic hematopoietic stem cells transplantation, AID — autoimmune disease, EBV — Epstein-Virus infection, ** Numbers indicate number of episodes of use/number of responses to therapy

Другими факторами прогноза явились выраженность полиорганной недостаточности и развитие коагулопатии (табл. 6).

При анализе относительного риска смерти больных представленной группы статистической значимости не выявлено для пола, наличия гемобластоза, концентрации ферритина ($>20\,000$ и $50\,000$ нг/мл), СРБ (>50 и >100 мг/л) и триглицеридов ($>1,84$, 3 и 4 ммоль/л),

протеинурии, гипофибриногенемии; повышения активности АЛТ, АсТ, щелочной фосфатазы и ЛДГ (>368 и >1000 МЕ/л); развития гепатомегалии, экхимозов, лечения этопозидом, ВВИГ и ГКС.

Обсуждение

ВГФС проявляется системной воспалительной реакцией с развитием полиорганной недостаточности.

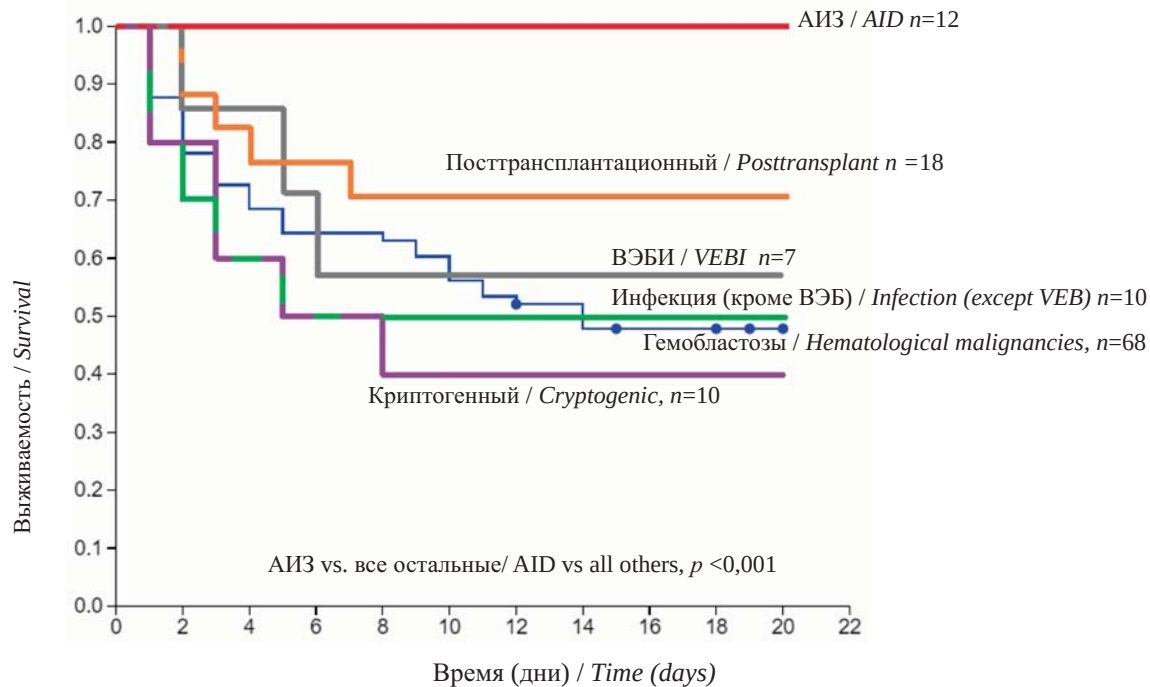


Рисунок 1. Двухнедельная выживаемость больных в зависимости от триггера ВГФС. АИЗ — аутоиммунные заболевания, ВЭБИ — инфекция ВЭБ

Figure 1. Be-weekly survival depending of trigger of sHPS. AID — autoimmune diseases, VEVI — virus Epstein — Barr infection

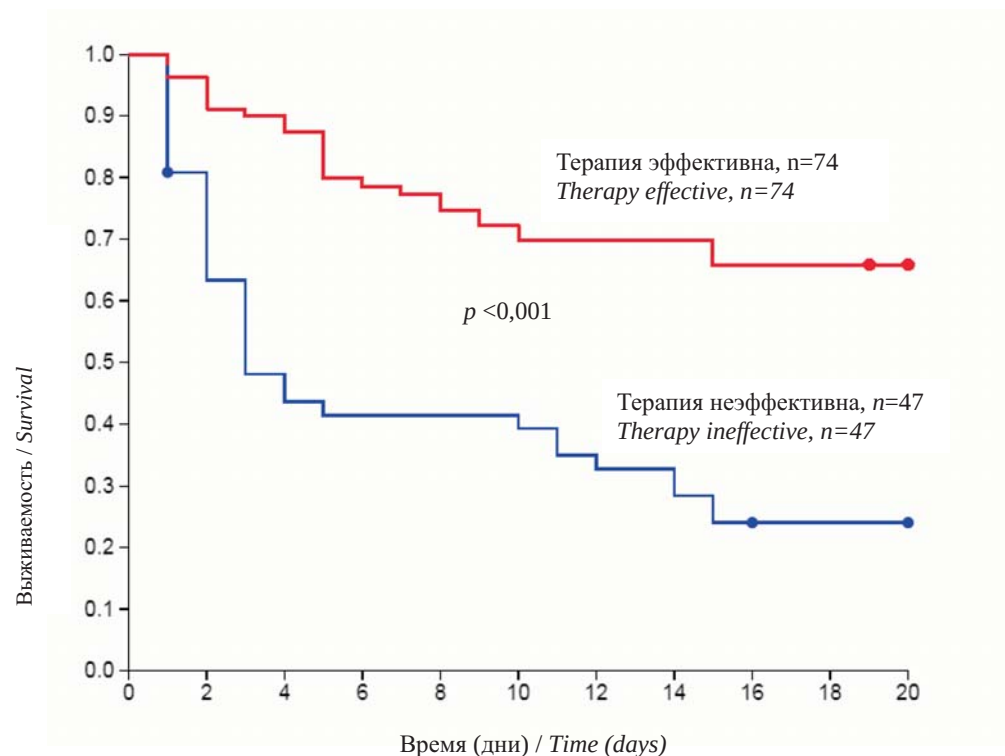


Рисунок 2. Двухнедельная выживаемость больных ВГФС в зависимости от эффективности ПГТ

Figure 2. Be-weekly survival depending of efficacy of pathogenetic therapy

Таблица 6. Относительные риски (ОР) смерти и 95 % доверительный интервал (ДИ) в течение 2 недель после верификации ВГФС в зависимости от фактора

Table 6. The relative risks (RR) of death and 95% confidence interval (CI) for 2 weeks after verification in the sHPS, depending on the factor

Фактор Factor	Число больных Number of patients	ОР (95 % ДИ) RR (95 % CI)	P
Ферритин > 10 000 нг/мл Ferritine > 10 000 ng/mL	120	1,47 (1,08, 2,01)	0,015
Альбумин < 30 г/л Albumine < 30 g/L	90	1,64 (1,14, 2,44)	0,016
Билирубин > 20,5 мкмоль/л Bilirubin >20,5 μmol/L	107	1,39 (1,04, 1,89)	0,045
Повышение МНО > 1,15 Elevation of INR > 1,15	107	1,83 (1,42, 2,47)	<0,001
Натрий < 135 ммоль/л Sodium < 135 mmol/L	106	0,66 (0,48, 0,89)	0,021
Креатинин > 106 мкмоль/л Creatinine > 106 μmol/L	121	2,2 (1,48, 3,89)	<0,001
Поражение ≥ 2 систем органов Impairment ≥ 2 organ systems	127	1,7 (1,24, 2,54)	0,002
Поражение ЦНС CNS impairment	129	1,6 (1,12, 2,53)	0,010
Длина селезенки > 13 см Length of the spleen > 13 cm	119	0,7 (0,47, 0,96)	0,041
Поражение легких Lung impairment	127	1,84 (1,35, 2,67)	<0,001
Потребность в ИВЛ Need of CMV	127	2,16 (1,28, 5,2)	0,003
Поражение сердечно-сосудистой системы Cardio-vascular impairment	126	2,21 (1,34, 5,14)	0,002
Выпот в ≥ 2 полостях Effusion in ≥ 2 cavities	31	1,92 (1,13, 4,39)	0,031

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких.
Note: CMV — control mechanical ventilation.

Определяет выживаемость степень органного поражения, своевременная диагностика и проведение ПГТ. ВГФС без терапии в представленной группе проявлялся прогрессирующей панцитопенией, цитолитическим синдромом, гипертриглицерид- и гиперферритинемией, что было показано и другими исследователями [4, 13, 14, 21, 22, 26, 43, 44].

Эффективное лечение ВГФС уже в течение первых суток приводило к лабораторному и клиническому улучшению. Несмотря на положительную лабораторную динамику, у части больных лихорадка возобновлялась. Возврат лихорадки свидетельствовал о неполном разрешении триггерного процесса, поскольку, например, период разрешения ВЭБ-инфекции мог занимать несколько недель [39]. У части больных положительная лабораторная динамика не сопровождалась клиническим улучшением, что можно объяснить присоединением инфекции при проведении ПГТ или незадолго до начала ПГТ. Клинический ответ — важный критерий эффективности, отсутствие которого свидетельствует о присоединении инфекции, поэтому при уменьшении лабораторных проявлений ВГФС, но сохранении лихорадки оправданы повторные противoinфекционные мероприятия.

В настоящем исследовании увеличение сывороточной концентрации ферритина явилось самым важным биохимическим маркером ВГФС, которое ассоциировалось с клиническим ухудшением. При улучшении сывороточная концентрация ферритина снижалась в течение первых суток. У больных с персистенцией лихорадки снижение концентрации ферритина ассоциировалось с апирексией. Скорость уменьшения концентрации ферритина имела прогностическое значение. По данным Т. Lin и соавт. [43], снижение концентрации ферритина в сыворотке у больных после начала лечения более чем на 50% ассоциировалось с лучшей трехнедельной выживаемостью. Z. Hua и соавт. [45] показали, что у взрослых больных ВГФС (*n* = 102) снижение концентрации ферритина ко второй неделе лечения ассоциировалось с лучшим прогнозом. СРБ — неспецифический маркер воспаления, при двукратном снижении концентрации которого, по данным М. Taylor и соавт. [46], прогноз улучшался. Q. Zhang и соавт. [47] проанализировали группу из 162 больных ВГФС и показали ухудшение прогноза при концентрации СРБ более 100 мг/л, концентрация СРБ не зависела от течения ВГФС, что объяснили высокой частотой вторичной инфекции и разнородностью триггеров.

При анализе прогностических факторов установлено, что прогноз ухудшался пропорционально тяжести состояния на момент диагностики и начала лечения. Это было связано с необратимыми последствиями ВГФС и с присоединением инфекции.

Значимость спленомегалии как фактора прогноза неоднозначна. По данным J. Li и соавт. [4], увеличение размеров селезенки является плохим прогностическим фактором, а по данным P. Brito-Zerón и соавт. [26], С. Cattaneo и соавт. [48], выживаемость больных со спленомегалией была выше. В проанализированной группе спленомегалия оказалась благоприятным фактором. Вероятно, это было связано с тем, что у большинства она была проявлением злокачественных лимфом, при которых эффективна химиотерапия.

Прогноз у больных в изученной группе зависел от триггера. Лучший прогноз был у больных АИЗ-ВГФС. Другие авторы также относят АИЗ к факторам благоприятного прогноза. По данным P. Brito-Zerón и соавт. [26], отношение рисков смерти у больных АИЗ составило 0,34 [95 % ДИ: 0,16–0,74]. Это обусловлено меньшей предлеченностью в этой группе и быстрым ответом на терапию ГКС, которую часто назначают эмпирически и которая эффективна при аутоиммунных заболеваниях.

Применение высоких доз ВВИГ (медиана 1,6 (0,4–19) г/кг), по данным С. Lagroche и соавт. [32], U. Emmenegger и соавт. [33], привело к разрешению ВГФС у 75 % больных; исключение составили случаи ВЭБ- и опухоль-ассоциированного ВГФС. В настоящей работе эффективность ВВИГ составила 20,7 %. Меньшую эффективность ВВИГ можно объяснить применением низких доз препарата и наличием в группе больных лимфомами, у которых эффективность ВВИГ низка.

Этопозид оказался наиболее эффективным препаратом для лечения ВГФС. Это проявилось у больных ВЭБ-ВГФС, у которых этопозид оказался эффективен в 100 % случаев. Полученные результаты подтверждаются исследованиями других авторов. Y. Song и соавт. [49] представили результаты терапии 93 больных ВЭБ-ВГФС. Шестимесячная выживаемость в группе больных, получивших и не получивших этопозид, составила 76,9 и 26,9 % соответственно. Применение этопозид ограничено опасениями ухудшения состояния больных, у многих из которых уже имеется полиорганная недостаточность. Однако, учитывая трехкратное увеличение выживаемости в группе после цитостатического лечения, эти опасения завышены.

Большое значение имела скорость принятия решения о назначении ПГТ. S. Imashuku и соавт. [50] проанализировали результаты лечения 47 больных ВЭБ-ВГФС. Общая выживаемость (ОВ) составила 75 %, одним из основных факторов прогноза было время назначения ПГТ: раньше или позже 4 недель от начала заболевания: ОВ составила 90,2 % против 56,5 %, соответственно ($p < 0,01$).

Больные ВГФС, ассоциированным с лимфомой (Л-ВГФС), получали программную химиотерапию. Целесообразность модификации первичного лечения в связи с Л-ВГФС не определена. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома может осложняться ВГФС, однако включение этопозид в схему «РСНОР» не привело к повышению эффективности ее лечения [51]. С другой стороны, в ретроспективном исследовании Y. Song и соавт. [49] проанализирована эффективность химиотерапии, в состав которой был включен этопозид, у 66 больных Л-ВГФС. Двухмесячная ОВ по сравнению с группой сравнения составила 79,8 и 46,8 %, а медиана ОВ 25,8 и 7,8 мес. соответственно. В работе С. Bigenwald и соавт. [52] при многофакторном анализе лечения Л-ВГФС только использование этопозид в ранние сроки оказалось значимым в прогнозе ОВ. В связи с тем что клиническая картина некоторых триггерных заболеваний схожа, оправдано использование этопозид до подтверждения или исключения диагноза гемобластоза. Целесообразность использования препарата после купирования ВГФС в дальнейшей программной химиотерапии нуждается в расширении доказательной базы.

Препаратом, эффективность которого изучается для лечения ВГФС, является руксолитиниб. А. Ahmed и соавт. проанализировали данные 7 больных криптогенным ($n = 4$), ассоциированным с цитомегаловирусом ($n = 1$) и гормонорезистентным АИЗ-ВГФС ($n = 2$) [53]. У 2 больных цитомегаловирусным и криптогенным ВГФС руксолитиниб применяли в первой линии, у остальных — после неудачи терапии ГКС. Клиническое и лабораторное улучшение достигнуто у всех больных. Возможно, руксолитиниб войдет в состав препаратов для лечения ВГФС.

Отдельную группу составили больные ВГФС, развившимся после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Посттрансплантационный ВГФС развивается обычно в первый месяц с частотой до 16,8 % [54–57]. Подходы к лечению посттрансплантационного ВГФС разрабатываются. По результатам опроса 114 трансплантационных центров Европейского общества по трансплантации костного мозга, до 70 % центров не имели стандартной процедуры диагностики и до 80 % центров не обладали протоколами лечения больных ВГФС. При этом подходы отличались чрезвычайным разнообразием, были апробированы на малых группах больных [58].

Таким образом, лихорадка была одним из важных признаков прогрессии и разрешения ВГФС. В течение 2 недель до начала терапии число больных с фебрильной лихорадкой увеличилось с 60 до 91 %, через две недели после начала лечения лихорадка сохранялась только у 25 % больных. Выявлена высокая частота инфекционных осложнений, в связи с чем при ВГФС необходима повышенная инфекционная насторожен-

ность. Наиболее значимым показателем клинического анализа крови были тромбоциты. За 2 недели до начала лечения тромбоцитопения до $71 \times 10^9/\text{л}$ была у 41 % больных, а перед началом терапии — до $48 \times 10^9/\text{л}$ у 73 %. Начало терапии ВГФС сопровождалось сохранением тромбоцитопении и медленным восстановлением лейкопоза: у 70 % больных в течение 2 недель количество лейкоцитов увеличилось с $1,4 \times 10^9/\text{л}$ до $3 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимическими маркерами ВГФС являлись активность АсТ, ЛДГ и концентрация билирубина. Эти показатели в течение 2 недель до начала лечения увеличились до значений, в 3 раза превышавших верхнюю границу нормы, а в течение 2 недель после начала снизились в 1,5 раза. Важный маркер ВГФС — фер-

ритин, концентрация которого была повышена у всех больных (медиана 7173 нг/мл) и достигала 58 000 нг/мл в начале наблюдения. Прогрессия сопровождалась увеличением до 230 750 нг/мл (медиана 14 071 нг/мл), а эффективная ПГТ ВГФС приводила к быстрому снижению его концентрации. Прогноз больного определялся полиорганной недостаточностью до и в первые 7 дней после начала лечения ВГФС. Эффективная ПГТ приводила к улучшению уже в течение первых суток. Прогноз больного АИЗ-ВГФС был лучше других, так как у большинства оказались эффективны ГКС. У остальных больных, в том числе в группе гормоноустойчивого АИЗ-ВГФС, эффективен был этопозид с частотой ответа 70 %.

Литература

1. Масчан М.А. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011. 62 с.
2. Farquhar J.W., Claireaux A.E. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child. 1952; 27(136): 519–25. DOI: 10.1136/adc.27.136.519.
3. Emile J.F., Abla 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.
4. Li J., Wang Q., Zheng W., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Analysis of 103 Adult Patients. Medicine (Baltimore). 2014; 93(2): 100–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000000022.
5. 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.
6. Machaczka M., Vaktina S.J., Klimkowska M., Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. Leuk Lymphoma. 2011; 52(4): 613–19. DOI: 10.3109/10428194.2010.551153.
7. 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.
8. Delavigne K., Bérard E., Bertoli S., et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. Haematologica. 2014; 99(3): 474–80. DOI: 10.3324/haematol.2013.097394.
9. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes — an update. Blood Rev. 2014; 28: 135–42. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
10. Потапенко В.Г., Климович А.В., Авдошина Д.Д. и др. Органные поражения при вторичном гемофагоцитарном синдроме у взрослых. Клиническая онкогематология. 2021; 14(1): 91–102. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102.
11. Birndt S., Schenk T., Heinevetter B., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. J Cancer Res Clin Oncol. 2020; 146(4): 1065–77. DOI: 10.1007/s00432-020-03139-4.
12. Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. Br J Haematol. 2015; 168(1): 63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102.

References

1. Maschan M.A. Molecular genetic diagnosis and differentiated therapy of histiocytic proliferative diseases in children: abstract of the thesis. dis. Dr. Med. Sci. Moscow; 2011. P. 1–62 (In Russian).
2. Farquhar J.W., Claireaux A.E. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child. 1952; 27(136): 519–25. DOI: 10.1136/adc.27.136.519.
3. Emile J.F., Abla 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.
4. Li J., Wang Q., Zheng W., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Analysis of 103 Adult Patients. Medicine (Baltimore). 2014; 93(2): 100–5. DOI: 10.1097/MD.0000000000000022.
5. Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the syndrome of macrophage activation in children with rheumatic diseases. Sovremennaya revmatologiya. 2015; 9(1): 55–9 (In Russian).
6. Machaczka M., Vaktina S.J., Klimkowska M., Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. Leuk Lymphoma. 2011; 52(4): 613–19. DOI: 10.3109/10428194.2010.551153.
7. 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.
8. Delavigne K., Bérard E., Bertoli S., et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. Haematologica. 2014; 99(3): 474–80. DOI: 10.3324/haematol.2013.097394.
9. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes — an update. Blood Rev. 2014; 28: 135–42. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
10. Potapenko V.G., Klimovich A.V., Avdoshina D.D. et al. Organ lesions in secondary hemophagocytic syndrome in adults. Klinicheskaya onkogematologiya. 2021; 14(1): 91–102 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102.
11. Birndt S., Schenk T., Heinevetter B., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. J Cancer Res Clin Oncol. 2020; 146(4): 1065–77. DOI: 10.1007/s00432-020-03139-4.
12. Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. Br J Haematol. 2015; 168(1): 63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102.

13. Zhang Q., Li L., Zhu L., et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14641. DOI: 10.4414/smww.2018.14641.
14. 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.
15. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979; 44(3): 993–1002. DOI: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993:aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
16. Gars E., Purington N., Scott G., et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2018; 103(10): 1635–41. DOI: 10.3324/haematol.2017.186627.
17. Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. *Журнал инфектологии.* 2019; 12(3): 126–29. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130.
18. Первакова М.Ю., Потапенко В.Г., Ткаченко О.Ю. и др. Цитокиновые паттерны летальных гипервоспалительных состояний, индуцированных вторичным гемофагоцитарным синдромом, бактериальным сепсисом и COVID-19. *Иммунология.* 2022; 43(2): 174–87. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187.
19. Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. *Онкогематология.* 2020; 15(4): 52–64. DOI: 10.17650/1818834620201545264.
20. Ghosh S., Hevi S., Chuck S.L. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood.* 2004; 103(6): 2369–76. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3050.
21. Wang Z., Wang Y.N., Feng C.C., et al. The early diagnosis and clinical analysis of 57 cases of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009; 48(4): 312–5.
22. Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В. и др. Гемофагоцитарный синдром в клинической практике гематолога. Обзор литературы и анализ 15 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2015; 8(2): 169–84.
23. Harris P., Dixit R., Norton R. *Coxiella burnetii* causing haemophagocytic syndrome: a rare complication of an unusual pathogen. *Infection.* 2011; 39(6): 579–82. DOI: 10.1007/s15010-011-0142-4.
24. Lambotte O., Fihman V., Poyart C., et al. *Listeria monocytogenes* skin infection with cerebritis and haemophagocytosis syndrome in a bone marrow transplant recipient. *J Inf Secur.* 2005; 50(4): 356–58. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.03.016.
25. 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.
26. Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P., et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults with Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018; 2(3): 267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
27. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial haemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol.* 1999; 106(2): 406–15. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01538.x.
28. Kasibhatla S., Brunner T., Genestier L. DNA damaging agents induce expression of Fas ligand and subsequent apoptosis in T lymphocytes via the activation of NF-kappa B and AP-1. *Mol Cell.* 1998; 1(4): 543–51. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80054-4.
13. Zhang Q., Li L., Zhu L., et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14641. DOI: 10.4414/smww.2018.14641.
14. 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.
15. Risdall R.J., McKenna R.W., Nesbit M.E., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979; 44(3): 993–1002. DOI: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<993:aid-cnrcr2820440329>3.0.co;2-5.
16. Gars E., Purington N., Scott G., et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2018; 103(10): 1635–41. DOI: 10.3324/haematol.2017.186627.
17. Potapenko V.G., Leenman E.E., Potikhonova N.A., et al. Fever associated with hardware. Clinical observation. *Zurnal Infektologii.* 2019; 12(3): 126–29 (In Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130.
18. Pervakova M.Yu., Potapenko V.G., Tkachenko O.Yu., et al. Cytokine patterns of lethal hyperinflammatory conditions induced by secondary hemophagocytic syndrome, bacterial sepsis and COVID-19. *Immunologiya.* 2022; 43(2): 174–87 (In Russian). DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187.
19. Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu., et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Analysis of 91 observations. *Onkogematologiya.* 2020; 15(4): 52–64 (In Russian). DOI: 10.17650/1818834620201545264.
20. Ghosh S., Hevi S., Chuck S.L. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood.* 2004; 103(6): 2369–76. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3050.
21. Wang Z., Wang Y.N., Feng C.C., et al. The early diagnosis and clinical analysis of 57 cases of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009; 48(4): 312–5.
22. Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baikov V.V., et al. Hemophagocytic syndrome in the clinical practice of a hematologist. Literature review and analysis of 15 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2015; 8(2): 169–84 (In Russian).
23. Harris P., Dixit R., Norton R. *Coxiella burnetii* causing haemophagocytic syndrome: a rare complication of an unusual pathogen. *Infection.* 2011; 39(6): 579–82. DOI: 10.1007/s15010-011-0142-4.
24. Lambotte O., Fihman V., Poyart C., et al. *Listeria monocytogenes* skin infection with cerebritis and haemophagocytosis syndrome in a bone marrow transplant recipient. *J Inf Secur.* 2005; 50(4): 356–58. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.03.016.
25. 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.
26. Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P., et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults with Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018; 2(3): 267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006.
27. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial haemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol.* 1999; 106(2): 406–15. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01538.x.
28. Kasibhatla S., Brunner T., Genestier L. DNA damaging agents induce expression of Fas ligand and subsequent apoptosis in T lymphocytes via the activation of NF-kappa B and AP-1. *Mol Cell.* 1998; 1(4): 543–51. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80054-4.

29. Goede J.S., Peghini P.E., Fehr J. Oral Low Dose Etoposide in the Treatment of Macrophage Activation Syndrome. *Blood*. 2004; 104: 3817. DOI: 10.1182/blood.V104.11.3817.3817.

30. Потапенко В.Г., Антонов М.М., Виноградова Н.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение. *Онкогематология*. 2022; 17(3): 89–97. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97.

31. Rhoades C.J., Williams M.A., Kelsey S.M., Newland A.C. Monocyte-macrophage system as targets for immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 14–30. DOI: 10.1054/blre.1999.0121.

32. Larroche C., Bruneel F., Andre M.H., et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne*. 2000; 151: 533–39.

33. Emmenegger U., Frey U., Reimers A., et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001; 68: 4–10. DOI: 10.1002/ajh.1141.

34. Liu P., Pan X., Chen C., et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2020; 135(11): 826–33. DOI: 10.1182/blood.2019003886.

35. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S., et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15): 4041–52. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.

36. Das R., Guan P., Sprague L., et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2016; 127(13): 1666–75. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684399.

37. 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/pbc.21039.

38. 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.

39. Беляева Т.В. Инфекционные болезни. СПб.: СпецЛит; 2015.

40. Ambinder R.F., Mann R.B. Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol*. 1994; 145(2): 239–52.

41. Medeiros L.J., Miranda R.N. Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas. Print Book & E-Book; 2017.

42. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М.; 2014.

43. Lin T.F., Ferlic-Stark L.L., Allen C.E., et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(1): 154–5. DOI: 10.1002/pbc.22774.

44. Park H.S., Kim D.Y., Lee J.H., et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol*. 2012; 91(6): 897–904. DOI: 10.1007/s00277-011-1380-3.

45. Hua Z., He L., Zhang R., et al. Serum ferritin is a good indicator for predicting the efficacy of adult HLH induction therapy. *Ann Med*. 2022; 54(1): 283–92. DOI: 10.1080/07853890.2022.2027513.

46. Taylor M.L., Hoyt K.J., Han J., et al. An Evidence-Based Guideline Improves Outcomes for Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2022; 49(9): 1042–51. DOI: 10.3899/jrheum.211219.

47. Zhang Q., Lin Y., Bao Y., et al. Analysis of Prognostic Risk Factors and Establishment of Prognostic Scoring System for Secondary Adult Hemophagocytic Syn-

29. Goede J.S., Peghini P.E., Fehr J. Oral Low Dose Etoposide in the Treatment of Macrophage Activation Syndrome. *Blood*. 2004; 104: 3817. DOI: 10.1182/blood.V104.11.3817.3817.

30. Potapenko V.G., Antonov M.M., Vinogradova N.V. et al. Secondary hemophagocytic syndrome as a complication of visceral leishmaniasis: a clinical observation. *Onkogematologiya*. 2022; 17(3): 89–97 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97.

31. Rhoades C.J., Williams M.A., Kelsey S.M., Newland A.C. Monocyte-macrophage system as targets for immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 14–30. DOI: 10.1054/blre.1999.0121.

32. Larroche C., Bruneel F., Andre M.H., et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne*. 2000; 151: 533–39.

33. Emmenegger U., Frey U., Reimers A., et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001; 68: 4–10. DOI: 10.1002/ajh.1141.

34. Liu P., Pan X., Chen C., et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2020; 135(11): 826–33. DOI: 10.1182/blood.2019003886.

35. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S., et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15): 4041–52. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.

36. Das R., Guan P., Sprague L. et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2016; 127(13): 1666–75. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684399.

37. 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/pbc.21039.

38. 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.

39. Belyaeva T.V. Infectious diseases. St. Petersburg: SpecLit; 2015 (In Russian).

40. Ambinder R.F., Mann R.B. Detection and characterization of Epstein-Barr virus in clinical specimens. *Am J Pathol*. 1994; 145(2): 239–52.

41. Medeiros L.J., Miranda R.N. Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas. Print Book & E-Book; 2017.

42. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Moscow; 2014 (In Russian).

43. Lin T.F., Ferlic-Stark L.L., Allen C.E., et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(1): 154–5. DOI: 10.1002/pbc.22774.

44. Park H.S., Kim D.Y., Lee J.H., et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol*. 2012; 91(6): 897–904. DOI: 10.1007/s00277-011-1380-3.

45. Hua Z., He L., Zhang R., et al. Serum ferritin is a good indicator for predicting the efficacy of adult HLH induction therapy. *Ann Med*; 2022; 54(1): 283–92. DOI: 10.1080/07853890.2022.2027513.

46. Taylor M.L., Hoyt K.J., Han J., et al. An Evidence-Based Guideline Improves Outcomes for Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2022; 49(9): 1042–51. DOI: 10.3899/jrheum.211219.

47. Zhang Q., Lin Y., Bao Y., et al. Analysis of Prognostic Risk Factors and Establishment of Prognostic Scoring System for Secondary Adult Hemophagocytic Syn-

- drome. *Curr Oncol.* 2022; 29(2): 1136–49. DOI: 10.3390/currenconcol29020097.
48. Cattaneo C., Oberti M., Skert C., et al. Adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease and coexisting viral infection: analysis of a single institution series of 35 patients. *Hematol Oncol.* 2017; 35(4): 828–34. DOI: 10.1002/hon.2314.
49. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2019; 186(5): 717–23. DOI: 10.1111/bjh.15988.
50. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T., et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2665–73. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2665.
51. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11): 1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
52. Bigenwald C., Fardet L., Coppo P., et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. *Br J Haematol.* 2018; 183(1): 68–75. DOI: 10.1111/bjh.15506.
53. Ahmed A., Merrill S.A., Alsawah F., et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(12): e630–37. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5.
54. Jaiswal S.R., Chakrabarti A., Chatterjee S., et al. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2016; 103(2): 234–42. DOI: 10.1007/s12185-015-1905-y.
55. Hattori N., Sato M., Uesugi Y., et al. Characteristics and predictors of post-transplant-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Int J Hematol.* 2021; 113(5): 693–702. DOI: 10.1007/s12185-020-03067-6.
56. Takagi S., Masuoka K., Uchida N. et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol.* 2009; 147(4): 543–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07863.x.
57. Волков Н.П., Котова Ю.В., Владовская М.Д. и др. Клинические особенности пациентов с синдромом выброса цитокинов после аллогенной трансплантации костного мозга при острых лейкозах: опыт НИИ ДОГиТ. Клеточная терапия и трансплантация. 2022; 11(3): 28–30. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132.
58. Sandler R.D., Tattersall R.S., Schoemans H., et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020; 11: 524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.
- drome. *Curr Oncol.* 2022; 29(2): 1136–49. DOI: 10.3390/currenconcol29020097.
48. Cattaneo C., Oberti M., Skert C., et al. Adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease and coexisting viral infection: analysis of a single institution series of 35 patients. *Hematol Oncol.* 2017; 35(4): 828–34. DOI: 10.1002/hon.2314.
49. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2019; 186(5): 717–23. DOI: 10.1111/bjh.15988.
50. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T., et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2665–73. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2665.
51. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11): 1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
52. Bigenwald C., Fardet L., Coppo P., et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. *Br J Haematol.* 2018; 183(1): 68–75. DOI: 10.1111/bjh.15506.
53. Ahmed A., Merrill S.A., Alsawah F., et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(12): e630–37. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5.
54. Jaiswal S.R., Chakrabarti A., Chatterjee S., et al. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2016; 103(2): 234–42. DOI: 10.1007/s12185-015-1905-y.
55. Hattori N., Sato M., Uesugi Y., et al. Characteristics and predictors of post-transplant-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Int J Hematol.* 2021; 113(5): 693–702. DOI: 10.1007/s12185-020-03067-6.
56. Takagi S., Masuoka K., Uchida N., et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol.* 2009; 147(4): 543–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07863.x.
57. Volkov N.P., Kotova Yu.V., Vladovskaya M.D., et al. Clinical features of patients with cytokine release syndrome after allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: experience of the Research Institute of DoGiT. *Kletochnaya terapiya i transplantatsiya.* 2022; 11(3) (In Russian). DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132.
58. Sandler R.D., Tattersall R.S., Schoemans H., et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020; 11: 524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.

Информация об авторах

Потапенко Всеволод Геннадьевич*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

Information about the authors

Vsevolod G. Potapenko*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

Антонов Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, инфекционист поликлинического отделения СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,
e-mail: antonovmm@inbox.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6664-9228>

Антипова Алина Сергеевна, кандидат медицинских наук, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alina.antipova.dr@icloud.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

Авдошина Дарья Дмитриевна, инфекционист инфекционного хирургического отделения № 14 СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,
e-mail: darja_mikhailovich@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8057-527X-8>

Гайдукowa Инна Зурабиевна, доктор медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ubp1976@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Голощaпов Олег Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 3 Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
e-mail: golocht@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-0736-126>

Дулаева Эльмира Назаровна, гематолог отделения онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга» СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: sheydaevaemira@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3759-4930>

Забuтова Юлия Владиславовна, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: apple01042008@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7709-5222>

Карягина Елена Викторовна, заведующая отделением гематологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»,
e-mail: rosa07@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

Mikhail M. Antonov, Cand. Sci. (Med.), Infectiologist, Polyclinic Department, Hospital of Infectious Diseases named after S.P. Botkin,
e-mail: antonovmm@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6664-9228>

Alina S. Antipova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Hematology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
e-mail: alina.antipova.dr@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

Daria D. Avdoshina, Infectiologist, Infectious Surgery Department No. 14, Hospital of Infectious Diseases aft. S.P.Botkin,
e-mail: darja_mikhailovich@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8057-527X-8>

Inna Z. Gaidukova, Dr. Sci (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, examination of temporary disability and quality of Medical care with the course of Hematology and Transfusiology named after E.E. Eichwald North-Western State Medical University named after II Mechnikov,
e-mail: ubp1976@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Oleg V. Goloshchapov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Unit No. 3 of the R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: golocht@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-0736-126>

Elmira N. Dulaeva, Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: sheydaevaemira@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3759-4930>

Julia V. Zabutova, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: apple01042008@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7709-5222>

Elena V. Karyagina, Hematologist, Head of Department of Hematology, Municipal Hospital No. 15,
e-mail: rosa07@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

Котова Наталья Анатольевна, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: kotova80@yahoo.ca
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9297-2991>

Козыро Валерия Владимировна, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: kameia_valeria@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6057-3304>

Кулибаба Татьяна Германовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
e-mail: tatak9@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>

Лاپин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
e-mail: svlapin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Мещанинова Светлана Геннадиевна, заведующая отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,
e-mail: klinika4anestezia@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-6780>

Молчан Алексей Анатольевич, заведующий отделением анестезиологии-реанимации для онкологических и гематологических больных СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: molchanalex@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3908-6483>

Павлюченко Елена Сергеевна, гематолог, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
e-mail: pilotssf@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7196-7866>

Первакова Маргарита Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
e-mail: margaritalerner@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

Петрова Марианна Семёновна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой»; доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
e-mail: podagra@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Natalia A. Kotova, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: kotova80@yahoo.ca
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9297-2991>

Valeria V. Kozyro, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: kameia_valeria@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6057-3304>

Tatiana G. Kulibaba, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University,
e-mail: tatak9@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>

Sergei V. Lapin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: svlapin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Svetlana G. Meshhaninova, Head of Intensive Care Department with the Operating Unit,
e-mail: klinika4anestezia@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-6780>

Alexei A. Molchan, Head of the Intensive Care Unit for Oncological and Hematological Patients, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: molchanalex@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3908-6483>

Elena S. Pavluchenko, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, North-Western State Medical University named after II Mechnikov,
e-mail: pilotssf@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7196-7866>

Margarita Ju. Pervakova, Cand. Sci. (Med.), doctor of clinical laboratory diagnostics of the Laboratory for the diagnosis of autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: margaritalerner@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

Marianna S. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of St. Petersburg State Medical Institution Clinical Rheumatology Hospital No. 25 named after V.A. Nasonova, Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care with the course of Hematology and Transfusiology named after E.E. Eichwald North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: podagra@bk.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Потихонова Надежда Александровна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»;
e-mail: potnad15lab@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

Рябчикова Виктория Владимировна, заведующая отделением онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга» СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», e-mail: vikvr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>

Суркова Елена Аркадьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
e-mail: easurkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>

Медведева Надежда Вадимовна, кандидат медицинских наук, гематолог, временно исполняющая обязанности заместителя главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: medv-05@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

Миронова Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, биолог клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: olga.mir1960@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6122-6912>

Небелицкая Ольга Владимировна, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: olganebel@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7592-49>

Нестеров Юрий Александрович, заведующий отделением интенсивной и эфферентной терапии СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой»,
e-mail: yur.nesteroff@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7229-0889>

Самородова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: irdoc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-9084>

Серков Александр Валентинович, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: numal@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4473-6546>

Nadezhda A. Potikhonova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory, Russian Scientific Research Hematology and Transfusiology Institute,
e-mail: potnad15lab@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

Viktoria V. Ryabchikova, Head of the Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: vikvr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>

Elena A. Surkova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: easurkova@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>

Nadezhda V. Medvedeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Acting Deputy Chief Medical Officer Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: medv-05@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

Olga P. Mironova, Cand. Sci. (Med.), Biologist of Clinical Diagnostic Laboratory, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: olga.mir1960@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6122-6912>

Olga V. Nebeliczskaya, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: olganebel@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7592-49>

Yuriy A. Nesterov, Head of the Intensive and Efferent Therapy Department, Municipal Clinical Rheumatological hospital No. 25 after V.A. Nasonova,
e-mail: yur.nesteroff@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7229-0889>

Irina A. Samorodova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: irdoc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-9084>

Alexander V. Serkov, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: numal@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4473-6546>

Скороход Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга» СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: irina_skor@inbox.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3192-335X>

Скорюкова Ксения Алексеевна, гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-5622>

Скоробогатова Наталья Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: nv_skorobogatova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2808-1995>

Федуняк Иван Павлович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина»,
e-mail: gib30f@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-7762>

Черноокая Наталия Юрьевна, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: nata-okaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6745-3685>

Чагинская Дарья Алексеевна, гематолог отделения онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга» СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,
e-mail: dchaginskaya@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2984-9805>

Новицкий Андрей Викторович, доктор медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»,
e-mail: anov1@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8455-9145>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.07.2023

Принята к печати: 14.10.2024

Irina A. Skorokhod, Cand. Sci. (Med.) Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: sheydaevaemira@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3192-335X>

Ksenia A. Skoryukova, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-5622>

Natalia V. Skorobogatova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: nv_skorobogatova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2808-1995>

Ivan V. Fedunjak, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Hospital of Infectious Diseases named after aft. S.P. Botkin,
e-mail: gib30f@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-7762>

Natalia Ju. Chernookaya, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: nata-okaya@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6745-3685>

Daria A. Chaginskaya, Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Municipal Clinical Hospital No. 31,
e-mail: dchaginskaya@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2984-9805>

Andrei V. Noviczkiy, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Municipal Hospital No. 15,
e-mail: anov1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8455-9145>

*** Corresponding author**

Received 18 Jul 2023

Accepted 10 Oct 2024