

DOI: 10.24287/j.1031

Опыт применения эмапалумаба у детей с первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом

Ю.А. Родина, В.И. Бурлаков, В.В. Бриллиантова, А.А. Роппельт, Н.Ю. Кан, У.Н. Петрова, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин, Д.Н. Балашов, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Н.С. Грачев, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (пГЛГ) – это группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся тяжелым и молниеносным системным воспалением, цитопенией, мультиорганным поражением с высокой летальностью. Для лечения пГЛГ широко используется протокол HLH-2004 с применением высоких доз дексаметазона и этопозида, однако это не всегда приводит к ремиссии заболевания, необходимой для следующего этапа лечения – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Цель исследования: ретроспективно проанализировать опыт лечения пациентов с пГЛГ препаратом эмапалумаб.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное исследование по оценке эффективности и безопасности применения эмапалумаба у детей с пГЛГ ($n = 7$) в период с ноября 2019 г. по сентябрь 2024 г. Условием включения в исследование был диагноз пГЛГ в соответствии с критериями Международного общества по лечению гистиоцитозов (The Histiocyte Society). Тяжесть заболевания оценивалась с помощью адаптированной шкалы H-score с исключением признаков гемофагоцитоза в костном мозге.

Результаты. Препарат ингибитора интерферона- γ эмапалумаба применялся у 7 пациентов в возрасте от 6 до 39 месяцев, ранее получавших лечение по протоколу HLH-2004 в комбинации с другими иммуносупрессантами. Три пациента получали эмапалумаб в средней начальной дозе 1,7 мг/кг, ремиссии они достигли в среднем на 28-й день. Четыре пациента получали эмапалумаб в средней начальной дозе 7,2 мг/кг и достигли ремиссии в среднем на 14-й день ($p = 0,0015$). Достижение более быстрой и долгосрочной ремиссии демонстрируется в группе более высоких доз эмапалумаба.

Заключение. Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют безопасность и эффективность применения эмапалумаба в лечении рефрактерных форм пГЛГ у детей.

Ключевые слова: первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, интерферон- γ , CXCL9, эмапалумаб, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Родина Ю.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025;24(4):55–62.
DOI: 10.24287/j.1031

Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis

Yu.A. Rodina, V.I. Burlakov, V.V. Brilliantova, A.A. Roppelt, N.Yu. Kan, U.N. Petrova, E.V. Raykina, D.E. Pershin, D.N. Balashov, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.Yu. Shcherbina

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Introduction. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (pHLH) is a group of genetically determined diseases characterized by severe and lightning-fast systemic inflammation, cytopenia, and multi-organ damage with high mortality. The HLH-2004 protocol using high doses of dexamethasone and etoposide is widely used for the treatment of pHLH but it does not always lead to remission of the disease necessary for the next stage of treatment: hematopoietic stem cell transplantation.

Aim: to retrospectively analyze the experience of emapalumab treatment in patients with pHLH.

Materials and methods. A retrospective study was conducted to evaluate the effectiveness and safety of emapalumab in children with pHLH ($n = 7$) who had been treated at the Center from November 2019 to September 2024. The criterion for inclusion in the study was the diagnosis of pHLH established based on the criteria of the International Society for the Treatment of Histiocytic Disorders (The Histiocyte Society). The severity of the disease was assessed using an adapted H-score with the exclusion of signs of bone marrow hemophagocytosis.

Results. We report the use of the interferon gamma inhibitor emapalumab in seven patients aged 6 to 39 months who had previously been treated according to the HLH-2004 protocol in combination with other immunosuppressants. Three patients received emapalumab at an average initial dose of 1.7 mg/kg and achieved remission at a median of 28 days. The other four patients received emapalumab at an average initial dose of 7.2 mg/kg, with the median time to remission of 14 days ($p = 0.0015$). A faster and longer-term remission was observed in the patients treated with higher doses of emapalumab.

Conclusion. In this study, we demonstrated the safety and effectiveness of emapalumab treatment in children with refractory pHLH.

Keywords: primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, interferon gamma, CXCL9, emapalumab, hematopoietic stem cell transplantation

Rodina Yu.A. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025;24(4):55–62. DOI: 10.24287/j.1031

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 29.09.2025
Принята к печати 28.11.2025



EDN: GQGPSTL

Контактная информация:

Родина Юлия Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: r.j.doctor77@gmail.com

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPOI»
Received 29.09.2025
Accepted 28.11.2025

Correspondence:

Yulia A. Rodina, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Immunology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: r.j.doctor77@gmail.com

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (пГЛГ) – группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся тяжелым, часто молниеносным системным воспалением с развитием глубокой цитопении с поражением различных органов и систем, включая центральную нервную систему (ЦНС) [1]. Заболевание манифестирует преимущественно в раннем детском возрасте, отличается крайне высокой летальностью и требует трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) как единственного на сегодняшний день метода куративного лечения [2]. Результаты ТГСК напрямую зависят от состояния ремиссии системного воспаления и инфекционных осложнений, а также от степени повреждения органов вследствие побочных эффектов химиотерапевтических препаратов, принимаемых до трансплантации [3]. На протяжении многих лет стандартом лечения пГЛГ был и пока остается протокол HLH-2004, в основе которого используются дексаметазон в высоких дозах, этопозид [4]. Однако достижение ремиссии пГЛГ на фоне данной терапии отмечается не более чем в 75% случаев.

Альтернативная схема лечения, сочетающая антитимоцитарный глобулин и кортикостероиды, показала хорошие результаты, но практически не улучшила выживаемость [5]. Кроме того, не существует общепринятого лечения рецидивирующего или рефрактерного пГЛГ. Прогресс в доступности биологических методов лечения открыл новые возможности для терапии пГЛГ. Антагонист рецептора интерлейкина-6 – тоцилизумаб, ингибитор интерлейкина-1 – анакинра и ингибитор Янус-киназы (JAK-ингибиторы) – руксолитиниб использовались для лечения пГЛГ с различными результатами [6–8]. Следует отметить, что ни один из этих препаратов в настоящее время не одобрен для лечения пГЛГ и используется вне официальных показаний.

Все больше данных подтверждают ключевую роль интерферона- γ (IFN- γ) в патогенезе пГЛГ [9]. Эмапалумаб является полностью гуманизированным IgG1 анти-IFN- γ -моноклональным антителом, которое связывается как со свободным, так и со связанным с рецептором IFN- γ и ингибирует его биологическую активность.

Данные, накопленные в ходе клинических испытаний фаз II и III, а также результаты применения в небольших группах пациентов демонстрируют эффективность эмапалумаба при пГЛГ [10–14].

Цель исследования – ретроспективно проанализировать опыт лечения пациентов с пГЛГ препаратом эмапалумаб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ретроспективное исследование по оценке эффективности и безопасности эмапалу-

маба у детей с пГЛГ, которые получали лечение в нашем Центре в период с ноября 2019 г. по сентябрь 2024 г. Условием включения в исследование был диагноз пГЛГ, установленный в соответствии с критериями Международного общества по лечению гистиоцитозов (The Histiocyte Society) [4]. Тяжесть заболевания оценивалась с помощью адаптированной шкалы H-score с исключением признаков гемофагоцитоза в костном мозге [15]. Ремиссия определялась при <90 баллов по H-score. Концентрация CXCL9 – хемокина, индуцируемого IFN- γ , являющегося маркером активности пГЛГ, измерялась в ранее замороженной сыворотке пациентов с помощью лабораторной тест-системы Luminex Magpix Multiplex Assay (Bio-Rad, Геркулес, США) и набора Luminex Human Magnetic Assay (R&D Systems, Миннеаполис, США) в соответствии с протоколами производителей [16].

Статистический анализ проводился с использованием Addinsoft 2020 (XLSTAT, Нью-Йорк, США). Для сравнения категориальных переменных использовался точный тест Фишера. Статистическая значимость была установлена на уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 7 пациентов (4 мальчика и 3 девочки) с различными формами пГЛГ: 3 – с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 2-го типа, 2 – с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом 3-го типа, 2 – с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом 1-го типа (таблица). У всех пациентов отмечалось снижение дегрануляции NK-лимфоцитов. Медиана (Q1; Q3) возраста постановки диагноза пГЛГ составила 7 (1; 37) месяцев, начала лечения эмапалумабом – 8 (6; 39) месяцев. На момент назначения эмапалумаба все пациенты имели активный пГЛГ, в том числе у 2 было зарегистрировано поражение ЦНС на основании результатов магнитно-резонансной томографии и исследования спинномозговой жидкости. У 2 пациентов наблюдалось рефрактерное течение пГЛГ на фоне лечения дексаметазоном и этопозидом, у 5 – рецидив заболевания.

Предшествующая/одновременная иммуносупрессивная терапия включала различные варианты протокола HLH-2004 в комбинации с тоцилизумабом у 3 пациентов, JAK-ингибиторами – у 4, анакинрой – 1. Два пациента с поражением ЦНС получали метотрексат и дексаметазон интратекально (таблица).

У 6 пациентов были предшествующие или текущие инфекционные эпизоды на фоне проводимой терапии (таблица). Инфекционные осложнения, развившиеся с момента возникновения пГЛГ и до начала лечения эмапалумабом, были вызваны

Таблица
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table
The patients' characteristics

Пациент Patient	Пол Sex	Генетический вариант Genetic variant	Возраст дебюта пЛГГ/на момент начала терапии Age at pHLH onset/ at the start of emapalumab therapy, months	Инфекционные осложнения (до применения эмалпумаба) Infections (before emapalumab therapy)	Терапия пЛГГ на момент назначения эмалпумаба pHLH treatment at the time of emapalumab prescription	Показания к назначению эмалпумаба/ дозировка Indications for emapalumab/dosage	Терапия пЛГГ на момент окончания применения эмалпумаба pHLH treatment at the end of emapalumab therapy	Тип донора/процессинг трансплантата Donor type/graft processing	Режим кондиционирования/профилактика РТПХ Conditioning regimen/GVHD prevention	Катамнез/статус ремиссии пЛГГ Follow-up/pHLH remission status
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
№1	Мужской Male	X/AP (NM_001167.4): c.612_614del, p.Gly205del, hemi	38/39	Пневмония, CMV-инфекция Pneumonia, CMV infection	Дексаметазон 10 мг/м ² Этопозид 150 мг/м ² /нед Руксолитиниб 30 мг/м ² Dexamethasone 10 mg/m ² Etoposide 150 mg/m ² /week Ruxolitinib 30 mg/m ²	Рецидив/ 10 мг/кг 2 раза в неделю Relapse/ 10 mg/kg, twice a week	Дексаметазон 3 мг/м ² Этопозид 150 мг/м ² /нед Руксолитиниб 30 мг/м ² Dexamethasone 3 mg/m ² Etoposide 150 mg/m ² /week Ruxolitinib 30 mg/m ²	Гаплогенетичный/ TCRαβ/ CD19-деплеция Haploidentical, TCRαβ/CD19 ⁺ depletion	Иммуноглобулин анти-T-лимфоцитарный (лошадный) 5 мг/кг Мелфалан 180 мг Ритуксимаб 200 мг Тотальное облучение лимфоидной системы 4 Гр Флударабин 150 мг/м ² Циклофосфамид 120 мг/м ² /руксолитиниб Anti-T-lymphocyte globulin (equine) 5 mg/kg Melphalan 180 mg Rituximab 200 mg 4 Gy total lymphoid irradiation Fludarabine 150 mg/m ² Cyclophosphamide 120 mg/m ² /ruxolitinib	Умер (посттрансплантационные осложнения) Dead (post-transplant complications)
№2	Мужской Male	X/AP (NM_001167.4): c.1027_1030del, p.(His343Leu344delinsTer), hemi	6/7	Пневмония, CMV-инфекция Pneumonia, CMV infection	Дексаметазон 10 мг/м ² Руксолитиниб 25 мг/м ² Тоцилизумаб 10 мг/2 нед Dexamethasone 10 mg/m ² Ruxolitinib 25 mg/m ² Tocilizumab 10 mg/2 weeks	Отсутствие ремиссии/1,3–3,3 мг/кг 2 раза в неделю No remission/ 1.3–3.3 mg/kg, twice a week	Дексаметазон 0 мг/м ² Руксолитиниб 25 мг/м ² Dexamethasone 0 mg/m ² Ruxolitinib – 25 mg/m ²	MUD (10/10)/TCRαβ/ CD19-деплеция MUD (10/10)/TCRαβ/CD19 ⁺ depletion	Тиопета 10 мг/кг Треосульфат 36 мг/м ² Флударабин 150 мг/м ² Иммуноглобулин анти-T-лимфоцитарный (кроличий) 5 мг/кг Ритуксимаб 100 мг/руксолитиниб Thiotepa 10 mg/kg Treosulfan 36 mg/m ² Fludarabine 150 mg/m ² Anti-T-lymphocyte globulin (rabbit) 5 mg/kg Rituximab 100 mg/ruxolitinib	36 мес после ТГСК/ремиссия пЛГГ 36 months after HSCT/pHLH remission
№3	Женский Female	UNC13D (NM_199242.3): c.2258_2276delins TACCTTGTCCGA, p.(Gly753valfsTer40), homo	1/6	Энтероколит (Klebsiella pneumoniae, ESBL, norovirus) Enterocolitis (Klebsiella pneumoniae, ESBL, norovirus)	HLH-2004 Тоцилизумаб 10 мг/2 нед HLH-2004 Tocilizumab 10 mg/2 weeks	Рецидив/ 1,5 мг/кг 2 раза в неделю Relapse/ 1.5 mg/kg, twice a week	Дексаметазон 0 мг/м ² Этопозид 150 мг/м ² /2 нед Тоцилизумаб 10 мг/2 нед Циклоспорин 4 мг/кг Dexamethasone – 0 mg/m ² Etoposide – 150 mg/m ² /2 weeks Tocilizumab – 10 mg/2 weeks Cyclosporin 4 mg/kg	Гаплогенетичный/ TCRαβ/ CD19-деплеция Haploidentical, TCRαβ/CD19 ⁺ depletion	Тиопета 10 мг/кг Треосульфат 36 мг/м ² Флударабин 150 мг/м ² Иммуноглобулин анти-T-лимфоцитарный (кроличий) 5 мг/кг Ритуксимаб 50 мг/циклоспорин А, абатацепт Thiotepa 10 mg/kg Treosulfan 36 mg/m ² Fludarabine 150 mg/m ² Anti-T-lymphocyte globulin (rabbit) 5 mg/kg Rituximab 50 mg/cyclosporin A, abatacept	28 мес после ТГСК/ремиссия пЛГГ 28 months after HSCT/pHLH remission

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
№4	Женский Female	Не выявлен Not identified	9/18	Пневмония, энтероколит (nongroup) Pneumonia, enterocolitis (nongroup)	Дексаметазон 10 мг/м ² Тоцилизумаб 10 мг/2 нед Барцитиниб 4 мг/сут Анакинра 10 мг/кг/сут подкожно 10 мг/м ² Тоцилизумаб 10 мг/2 weeks Baricitinib 4 mg/day Anakinra 10 mg/kg/day subcutaneously	Рецидив/ 10–6–1 мг/кг 2 раза в неделю Relapse/ 10–6–1 mg/kg, twice a week	Дексаметазон 0,5 мг/м ² Барцитиниб 4 мг/сут Анакинра 10 мг/кг/сут Dexamethasone 0.5 mg/m ² Baricitinib 4 mg/day Anakinra 10 mg/kg/day subcutaneously	ТТСК не проводилась No HSCT	–	Прекратила наблюдение Lost to follow-up
№5	Мужской Male	XIP (NM_001167.4): del 2–5 ex, hemi	7/8	Пневмония Pneumonia	Дексаметазон 10 мг/м ² Этопозид 150 мг/м ² /нед Руксолитиниб 30 мг/м ² Тоцилизумаб 10 мг/2 нед Dexamethasone 10 mg/m ² Etoposide 150 mg/m ² /week Ruxolitinib 30 mg/m ² Tocilizumab 10 mg/2 weeks	Рецидив/ 6,0–1,2 мг/кг 2 раза в неделю Relapse/ 6,0–1,2 mg/kg, twice a week	Дексаметазон 0 мг/м ² Руксолитиниб 30 мг/м ² Dexamethasone 0 mg/m ² Ruxolitinib 30 mg/m ²	Галлоидентичный/ TCRαβ / CD19 ⁺ -деплеция Haploidentical, TCRαβ/CD19 ⁺ depletion	Тилогела 10 мг/кг Треосульфат 36 мг/м ² Флуларабин 150 мг/м ² Имуноглобулин анти-T-лимфоцитарный (кроличий) 5,5 мг/кг Rитуксимаб 100 мг/руксолитиниб Thiotepa 10 mg/kg Fludarabine 150 mg/m ² Rituximab 100 mg/ruxolitinib	34 мес после ТТСК/ремиссия пЛГГ 34 months after HSCT/pHLH remission
№6	Женский Female	Не выявлен Not identified	11/12	Нет None	Дексаметазон 10 мг/м ² Этопозид 150 мг/м ² /нед Метотрексат + дексаметазон интракальноно Dexamethasone 10 mg/m ² Etoposide 150 mg/m ² /week Methotrexate + dexamethasone intrathecally	Отсутствие ремиссии/ 10,0–1,5 мг/кг 2 раза в неделю No remission/ 10,0–1,5 mg/kg, twice a week	Дексаметазон 0,35 мг/м ² Этопозид 150 мг/м ² /2 нед Метотрексат + дексаметазон интракальноно Dexamethasone 0.35 mg/m ² Etoposide 150 mg/m ² /2 weeks Methotrexate + dexamethasone intrathecally	Галлоидентичный/ TCRαβ / CD19 ⁺ -деплеция Haploidentical, TCRαβ/CD19 ⁺ depletion	Тилогела 10 мг/кг Треосульфат 42 мг/м ² Флуларабин 150 мг/м ² Имуноглобулин анти-T-лимфоцитарный (кроличий) 5 мг/кг Ритуксимаб 100 мг/абатацепт Thiotepa 10 mg/kg Fludarabine 150 mg/m ² Rituximab 100 mg/abatacept	Умер (посттрансплантационные осложнения) Dead (post-transplant complications)
№7	Мужской Male	UNC13D (NM_199242.3): c.2346_2349del p.(Arg782SerfsTer12); c.3011T>C, p.(Leu1004Pro), compound het	5/6	Перианальный некротизирующий дерматит (Klebsiella pneumoniae, ESBL, Enterobacter asburiae) Perianal necrotizing dermatitis (Klebsiella pneumoniae, ESBL, Enterobacter asburiae)	HLH-2004 Метотрексат + дексаметазон интракальноно HLH-2004 Methotrexate + dexamethasone intrathecally	Рецидив/1,5 мг/кг 2 раза в неделю Relapse/1,5 mg/kg, twice a week	Дексаметазон 1,25 мг/м ² Этопозид 150 мг/м ² /2 нед Циклоспорин 4 мг/кг Метотрексат + дексаметазон интракальноно Dexamethasone 1.25 mg/m ² Etoposide 150 mg/m ² /2 weeks Cyclosporin 4 mg/kg Methotrexate + dexamethasone intrathecally	Галлоидентичный/ TCRαβ / CD19 ⁺ -деплеция Haploidentical, TCRαβ/CD19 ⁺ depletion	Имуноглобулин анти-T-лимфоцитарный (лошадный) 5 мг/кг Треосульфат 36 мг/м ² Флуларабин 150 мг/м ² Ритуксимаб 100 мг/диклоспорин А, абатацепт Anti-T-lymphocyte globulin (equine) 5 mg/kg Fludarabine 150 mg/m ² Rituximab 100 mg/cyclosporin A, abatacept	20 мес после ТТСК/ремиссия пЛГГ 20 months after HSCT/pHLH remission

Примечание. CMV – цитомегаловирус; MUD – совместимый неродственный донор; ESBL – бета-лактамаза расширенного спектра действия; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

Notes. pHLH – primary hemophagocytic lymphohistiocytosis; CMV – cytomegalovirus; MUD – matched unrelated donor; ESBL – extended-spectrum beta-lactamase; GVHD – graft-versus-host disease; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

преимущественно грибковыми и бактериальными патогенами и включали в себя пневмонию (4/7), энтероколит (4/7) и перианальный некротический дерматит (1/7) (таблица). У 3/7 пациентов развились тяжелые вирусные инфекции, в том числе у 2 – генерализованная цитомегаловирусная инфекция, энтероколит, вызванный норовирусом, отмечался у 2/7 пациентов.

У всех пациентов отмечались различные тяжелые соматические осложнения проводимой терапии: вторичный синдром Кушинга – у всех пациентов, остеопороз – у 1/7, гипертония – у 3/7, судороги, обусловленные нейротоксичностью циклоспорина, – у 1/7, нефротоксичность – у 1/7.

Всем пациентам эмапалумаб был назначен в комбинации с получаемой иммуносупрессивной терапией и вводился 2 раза в неделю в среднем в течение 6,3 (2–13) нед внутривенно капельно. Первым 3 пациентам эмапалумаб вводился по нарастающей схеме со средней начальной дозой 1,7 (1,2–3,3) мг/кг, при этом средняя максимальная доза составляла 3,3 мг/кг (группа с низкой дозой). Следующие 4 пациента получали эмапалумаб со средней начальной дозы 7,2 (6,0–10,0) мг/кг с постепенным снижением, при этом средняя минимальная доза составляла 1,2 мг/кг (группа высоких доз) (таблица). Следует отметить, что пациент №6 получил 2 курса эмапалумаба из-за рецидива пГЛГ до ТГСК. Анализ эффективности включал только первый курс лечения, а анализ безопасности – все инфузии эмапалумаба.

После 2 нед терапии эмапалумабом в обеих группах было зафиксировано достоверное клиническое и лабораторное улучшение ($p < 0,05$): уровни ферритина и триглицеридов снизились с 4480 ± 3100 до 825 ± 282 мкг/л и с $3,58 \pm 1,00$ до $1,7 \pm 0,2$ мм/л соответственно, концентрация фибриногена увеличилась с $1,4 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,2$ г/л. Количество тромбоцитов и нейтрофилов увеличилось с $180 \pm 70 \times 10^9/\text{л}$ до $237 \pm 40 \times 10^9/\text{л}$ и с $1,0 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ до $2,3 \pm 1,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, а гемоглобин увеличился с $106,5 \pm 12,5$ до 111 ± 13 г/л. Гепатоспленомегалия нивелировалась к 4-й неделе у 5/6 пациентов с этим симптомом.

Все пациенты достигли ремиссии к концу периода лечения. Однако в группе высоких доз 2/4 пациента достигли ремиссии к 14-му дню, а 3/4 – к 28-му дню лечения. В группе с низкой дозой на 14-й день достижения ремиссии не отмечено, 1/3 пациент достиг ремиссии к 28-му дню, 2/3 пациента – позднее (30–35-й день) (рисунок 1). Время до достижения ремиссии пГЛГ было значительно короче в группе с высокой дозой, медиана составила 14 (14; 28) дней, чем в группе с низкой дозой – 28 (28; 35) дней ($p = 0,0015$).

Во всей когорте к 28-му дню лечения уровень CXCL9 снизился в 8 раз (рисунок 2).

Лечение эмапалумабом позволило снизить дозу дексаметазона с 10 ± 2 до $0,7 \pm 0,4$ мг/м²/сут к 4-й неделе лечения (рисунок 3).

Важной и клинически значимой представляется динамика пациентки №6, которая на фоне лечения эмапалумабом со стартовой дозой 10 мг/кг/сут достигла ремиссии пГЛГ к 4-й неделе (H-score – 88 баллов). В дальнейшем доза эмапалумаба была постепенно снижена до 1,5 мг/кг 2 раза в неделю и терапия была прекращена на 13-й неделе. Пациентка продолжала получать поддерживающую терапию дексаметазоном и этопозидом в соответствии с протоколом HLH-2004 (H-score – 47 баллов). К 16-й неделе, через 3 нед после прекращения приема эмапалумаба, был зафиксирован рецидив пГЛГ с высокой клинико-лабораторной активностью (H-score – 231 балл). Пациентке была возобновлена терапия эмапалумаба в дозе 10 мг/кг 2 раза в неделю, и уже после 3 инфузий была достигнута

Рисунок 1
Динамика активности пГЛГ на фоне терапии эмапалумабом

Figure 1
Primary HLH activity during emapalumab therapy

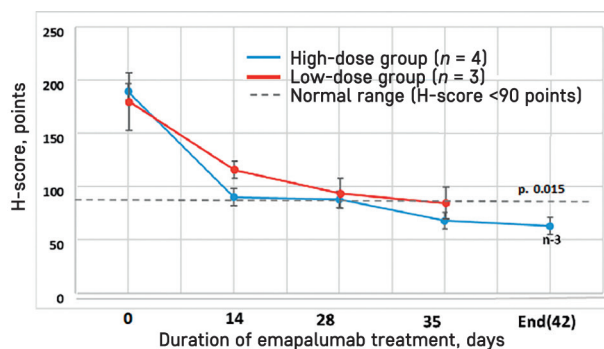
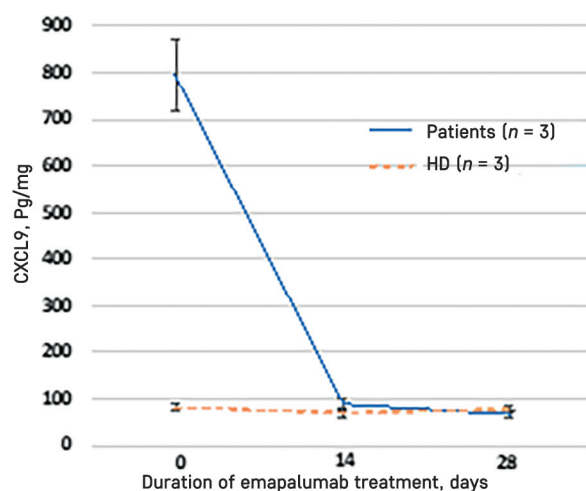


Рисунок 2
Динамика концентрации CXCL9 на фоне терапии эмапалумабом

Figure 2
CXCL9 concentrations during emapalumab therapy



ремиссия пГЛГ (H-score – 85 баллов). Далее она продолжила лечение эмапалумабом в дозе 6 мг/кг 2 раза в неделю до 7-го дня после ТГСК (рисунки 3 и 4).

В конечном итоге 6/7 пациентов прошли ТГСК без рецидивов пГЛГ в посттрансплантационном периоде (таблица). Кроме пациентки №6 еще 2 пациента продолжали прием эмапалумаба до дня –1 от ТГСК. Семья одной пациентки отказалась от ТГСК, и она была исключена из наблюдения в рамках исследования.

По результатам катмнеза после ТГСК 2 пациента умерли от различных посттрансплантационных осложнений. У пациента №1 (терапия высокими дозами), прекратившего лечение эмапалумабом за 30 дней до ТГСК, в раннем посттрансплантационном периоде развилась РТПХ IV степени с поражением кожи, печени, кишечника в сочетании с прогресси-

рующей гипофункцией трансплантата. На +74-й день развилась тяжелая полиорганная недостаточность, приведшая к гибели пациента.

У пациентки №6 было констатировано неприживление трансплантата, невзирая на наличие ремиссии пГЛГ. Через 3 мес ей была проведена повторная ТГСК, которая осложнилась развитием веноокклюзионной болезни печени, тяжелыми инфекционными осложнениями и прогрессирующей полиорганной недостаточностью, что привело к смерти на 99-й день после повторной ТГСК.

В общей сложности пациенты получили 72 инфузии эмапалумаба. Во время лечения не было отмечено побочных эффектов или токсичности, а также не зарегистрировано новых инфекционных эпизодов или ухудшения уже существующих.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время эмапалумаб является единственным таргетным антицитокинным препаратом, одобренным FDA для лечения пГЛГ [17]. Основываясь на полученных нами результатах, эмапалумаб показал высокую эффективность и достоверный профиль безопасности у детей с рефрактерным течением пГЛГ. В нашей группе все пациенты достигли контроля над заболеванием, а общая выживаемость с учетом результатов ТГСК составила 71%. Это сопоставимо с результатами клинического исследования, описанного Locatelli и соавт. [10]. Однако в данном исследовании 37% ранее пролеченных пациентов не ответили на терапию эмапалумабом, тогда как в нашей небольшой группе все пациенты достигли ремиссии. Стоит отметить, что 4 пациента получали эмапалумаб в комбинации с JAK-ингибиторами, назначение которых ранее было признано

Рисунок 3

Динамика снижения дозы дексаметазона на фоне терапии эмапалумабом

Figure 3

Dexamethasone dose reduction during emapalumab therapy

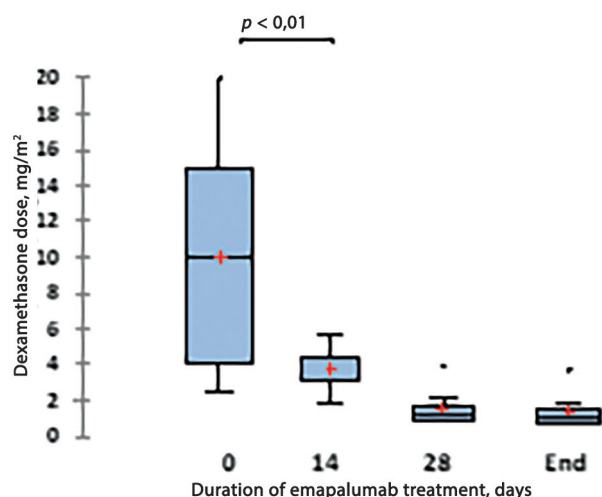
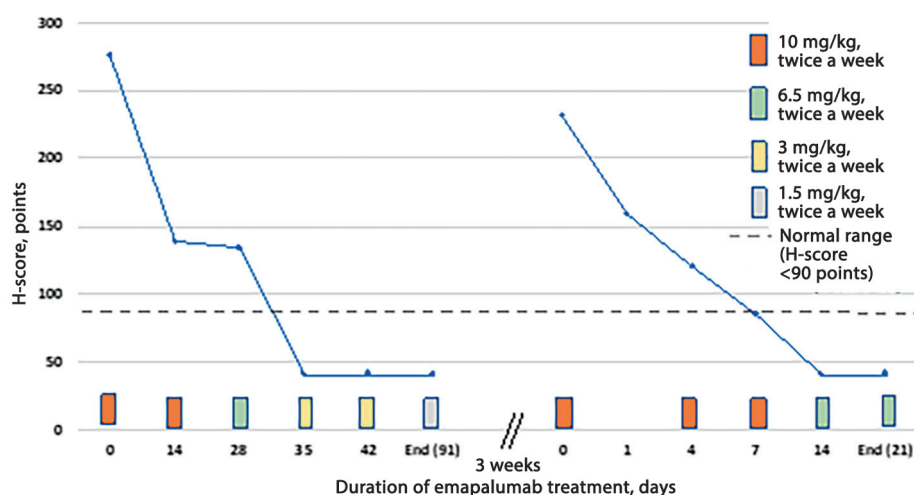


Рисунок 4

Динамика активности пГЛГ и его рецидива у пациента №6 на фоне терапии эмапалумабом

Figure 4

Primary HLH and pHLH relapse activity in the patient P6 during emapalumab therapy



безопасным и эффективным у пациента с пГЛГ, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр [18]. Также мы полагаем, что использование JAK-ингибиторов и других моноклональных антицитокиновых препаратов в комбинации с эмапалумабом может объяснить лучшие результаты достижения ремиссии пГЛГ в нашей группе пациентов. Основываясь на этом опыте, мы считаем, что комбинация препаратов должна быть изучена на более крупных группах пациентов с пГЛГ и со вторичной формой заболевания и может стать основой разработки нового протокола лечения резистентных форм данного заболевания.

Мы также продемонстрировали, что пациенты, получавшие более высокую начальную дозу эмапалумаба, достигали ремиссии быстрее, нежели в группе более низких доз, тем не менее это способствовало общему успеху лечения пГЛГ до ТГСК в нашей когорте.

Также в нашей когорте было получено, что уровень хемокина CXCL9 достоверно коррелирует с активностью пГЛГ, как было отмечено ранее рядом авторов. Более того, мониторинг CXCL9 крайне важен для оценки ответа на терапию ингибитором IFN- γ как в начальный период, так и в процессе поддержания ремиссии [16].

Актуальным остается вопрос продолжительности лечения эмапалумабом после ТГСК, требующий дальнейшего изучения на более крупных когортах. Так, 1 пациент в исследовании Triebwasser и соавт. перенес рецидив пГЛГ перед ТГСК после прекращения лечения эмапалумабом [18]. В нашей когорте у 1 пациента наблюдался рецидив пГЛГ после планового прекращения лечения эмапалумабом перед ТГСК, но его симптомы быстро купировались после повторного введения препарата. Длительное ингибирование IFN- γ прогностически способствует не только предотвращению рецидивов пГЛГ до или на ранних сроках после ТГСК, но и позволяет снизить частоту отторжения в этой сложной когорте пациентов. Как показывают различные клинические модели, IFN- γ является одним из основных провоспалительных цитокинов, провоцирующим и поддерживающим патологический процесс отторжения и/или неприживления трансплантата [19]. В недавнем исследовании Verkamp и соавт. сравнивали группу из 22 пациентов с пГЛГ, которые получали эмапалумаб в течение 21 дня до подготовки к трансплантации, с группой из 28 пациентов, которые не получали этот препарат. В группе, получавшей эмапалумаб, отмечались значительно более низкая частота смешанного химеризма, более высокая выживаемость без вмешательства и тенденция к улучшению общей выживаемости [20]. Большинство наших пациентов прекратили прием эмапалумаба незадолго до ТГСК. Однако у пациентки №6, которая продолжала лечение

до 7-го дня, приживления не произошло. Тем не менее более длительное применение эмапалумаба в посттрансплантационном периоде может быть клинически критически важным, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

На настоящий момент показания к назначению эмапалумаба были расширены для пациентов со вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом или синдромом активации макрофагов [21, 22]. Применение эмапалумаба при пГЛГ и вторичной форме заболевания представляет модификацию длительной неспецифической цитотоксической химиотерапии к более целенаправленной иммунной модуляции. Вопрос продолжительности лечения и алгоритмов снижения дозы остается открытым и требует изучения на более крупных группах пациентов, особенно со вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, которые не считаются кандидатами для ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют безопасность и эффективность применения эмапалумаба в лечении рефрактерных форм пГЛГ у детей. Для определения режимов дозирования и длительности лечения необходимы дальнейшие исследования на различных когортах пациентов. Для реализации этих протоколов крайне важны более совершенные биологические маркеры активности пГЛГ, достижения ремиссии или рецидива, такие как CXCL9.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, было одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали письменное согласие на лечение и участие в исследовании. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (ID: NCT06587191).

ETHICS REVIEW

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPhOI. The patients' parents provided written consent for treatment and participation in the study. The study was registered at ClinicalTrials.gov (ID: NCT06587191).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

FUNDING

No funding was received for this study.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.А. Родина: определение концепции, работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи;

В.И. Бурлаков, В.В. Бриллиантова, А.А. Роппельт: определение концепции, анализ данных;

Н.Ю. Кан, У.Н. Петрова, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин: пересмотр и редактирование текста рукописи;

Д.Н. Балашов, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Н.С. Грачев, А.Ю. Щербина: администрирование, определение концепции, пересмотр и редактирование текста рукописи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yu.A. Rodina: article conception, data analysis, visualization, drafting of the manuscript;

V.I. Burlakov, V.V. Brilliantova, A.A. Roppelt: article conception, data analysis;

N.Yu. Kan, U.N. Petrova, E.V. Raykina, D.E. Pershin: manuscript revision and editing;

D.N. Balashov, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.Yu. Shcherbina: administration, article conception, manuscript revision and editing.

ORCID

Yu.A. Rodina: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

V.I. Burlakov: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

V.V. Brilliantova: <https://orcid.org/0000-0003-0079-7761>

A.A. Roppelt: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

N.Yu. Kan: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>

U.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>

E.V. Raykina: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

D.E. Pershin: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

D.N. Balashov: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

A.A. Maschan: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

G.A. Novichkova: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

N.S. Grachev: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

A.Yu. Shcherbina: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература / References

- Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2020;135(16):1332–43.
- Ehl S., Astigarraga I., von Bahr Greenwood T., Hines M., Horne A., Ishii E. 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.
- Allen C.E., Marsh R., Dawson P., Bollard C.M., Shenoy S., Roehrs P. et al. Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood* 2018;132(13):1438–51.
- Henter J.I., Horne A., Aricó M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124–31.
- Mahlaoui N., Ouachée-Charadin M., de Saint Basile G., Neven B., Picard C., Blanche S., Fischer A. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics* 2007;120(3):e622–8.
- Dufranc E., Del Bello A., Belliere J., Kamar N., Faguer S.; TAIDI (Toulouse Acquired Immune Deficiency and Infection) study group. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. *Crit Care* 2020;24(1):166.
- Charlesworth J.E.G., Kavirayani A. Intravenous anakinra for the treatment of haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: a systematic review. *Eur J Haematol* 2023;111(3):458–76.
- Keenan C., Nichols K.E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2021;12:614704.
- De Benedetti F., Prencipe G., Bracaglia C., Marasco E., Grom A.A. Targeting interferon- γ in hyperinflammation: opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(11):678–91.
- Locatelli F., Jordan M.B., Allen C., Cesaro S., Rizzari C., Rao A. et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 2020;382(19):1811–22.
- Vallurupalli M., Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2019;134(21):1783–6.
- AlAhmari A., Khogeer H. Successful use of emapalumab in refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with Chédiak-Higashi syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 2023;17(1):113.
- Chandrakasan S., Jordan M.B., Baker A., Behrens E.M., Bhatla D., Chien M. et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with emapalumab. *Blood Adv* 2024;8(9):2248–58.
- Henter J.I., von Bahr Greenwood T., Bergsten E. Emapalumab in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 2020;383(6):596–8.
- Debaugnies F., Mahadeb B., Ferster A., Meuleman N., Rozen L., Demulder A., Corazza F. Performances of the H-score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol* 2016;145(6):862–70.
- Lin H., Scull B.P., Goldberg B.R., Abhyankar H.A., Eckstein O.E., Zinn D.J. et al. IFN- γ signature in the plasma proteome distinguishes pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis from sepsis and SIRS. *Blood Adv* 2021;5(17):3457–67.
- FDA approves first treatment specifically for patients with rare and life-threatening type of immune disease. For Immediate Release: November 20, 2018. [Electronic resource] URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-specifically-patients-rare-and-life-threatening-type-immune-disease>.
- Triebwasser M.P., Barrett D.M., Bassiri H., Bunin N., Elgarten C., Freedman J. et al. Combined use of emapalumab and ruxolitinib in a patient with refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis was safe and effective. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(7):e29026.
- Merli P., Caruana I., De Vito R., Strocchio L., Weber G., Bufalo F.D. et al. Role of interferon- γ in immune-mediated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2019;104(11):2314–23.
- Verkamp B., Jodele S., Sabulski A., Marsh R., Kieser P., Jordan M.B. Emapalumab therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis before reduced-intensity transplantation improves chimerism. *Blood* 2024;144(25):2625–36.
- Chellapandian D., Milojevic D. Case report: emapalumab for active disease control prior to hematopoietic stem cell transplantation in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis complicated by macrophage activation syndrome. *Front Pediatr* 2023;11:1123104.
- De Benedetti F., Grom A.A., Brogan P.A., Bracaglia C., Pardeo M., Marucci G. et al. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome. *Ann Rheum Dis* 2023;82(6):857–65.