

СИНДРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Лепик К.В.^{1*}, Дергачева Т.Ю.², Попова М.О.¹, Андрианов А.Н.², Самсонов М.Ю.², Моисеев И.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² АО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Внедрение терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric antigen receptor, CAR T) в клиническую практику изменило международные стандарты лечения В-клеточных лейкозов, лимфом и множественной миеломы. Наряду с высокой противоопухолевой активностью CAR T-терапия сопровождается нежелательными явлениями: синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС), синдром активации макрофагов (САМ).

Цель — представить данные о механизмах иммунной токсичности CAR T-терапии, ее клинических проявлениях, а также стратегиях профилактики и лечения.

Основные сведения. СВЦ — гипервоспалительное состояние, в основе клинических проявлений которого лежат активация и нарушение проницаемости эндотелия. Генетическая предрасположенность к СВЦ связана с полиморфизмом генов адгезии и активации иммунных клеток. В патогенезе играют роль гиперпродукция цитокинов интерлейкинов 1 β , 6, 8, 10, интерферона- γ , снижение экспрессии молекул адгезии эндотелием, гиперпродукция факторов проницаемости, интерстициальный отек органов и их дисфункция. Другие осложнения: ИКАНС и САМ. Терапия СВЦ основывается на применении глюкокортикоидов и антицитокиновой терапии. Значительная доля негативных исходов связана с ИКАНС и САМ. Перспективным направлением лечения является применение антагонистов интерлейкина-1.

Ключевые слова: CAR T, синдром высвобождения цитокинов, синдром активации макрофагов, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками, антицитокиновая терапия, гофликицепт

Конфликт интересов: Андрианов А. Н., Дергачева Т.Ю., Самсонов М.Ю. являются сотрудниками компании, производящей биологические препараты, остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лепик К.В., Дергачева Т.Ю., Попова М.О., Андрианов А.Н., Самсонов М.Ю., Моисеев И.С. Синдром высвобождения цитокинов после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором: патофизиология, клинические проявления и новые подходы к лечению. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(2):229–244. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-229-244>

CYTOKINE RELEASE SYNDROME FOLLOWING CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL THERAPY: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES

Lepik K.V.,^{1*}, Dergacheva T.Yu.², Popova M.O.¹, Andrianov A.N.², Samsonov M.Yu.², Moiseev I.S.¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

² JSC R-Pharm, 123154, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The introduction of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy into clinical practice has transformed international treatment standards for B-cell leukemias, lymphomas, and multiple myeloma. Alongside its high antitumor activity, CAR T-cell therapy is associated with a unique profile of adverse events, including cytokine release syndrome (CRS), immune cell-associated neurotoxic syndrome (ICANS), and macrophage activation syndrome (MAS).

Aim: To present data on the mechanisms of immune toxicity of CAR T-cell therapy, its clinical manifestations, as well as prevention and treatment strategies.

Basic information. CRS is a self-sustaining hyperinflammatory condition with a specific spectrum of clinical manifestations, driven by endothelial activation and increased permeability. Genetic predisposition to CRS is associated with polymorphisms in genes involved in immune cell adhesion and activation. Key stages of pathogenesis include hyperproduction of cytokines, particularly interleukins (IL)-1 β , 6, 8, 10, and interferon- γ , reduced expression of endothelial adhesion molecules, overproduction of permeability factors, and consequent interstitial organ edema and dysfunction. Conditions closely associated with CRS include immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) and macrophage activation syndrome/secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (MAS). Treatment of CRS is based on the use of glucocorticosteroids and anti-cytokine monoclonal antibodies targeting the IL-6 receptor, IL-6 itself, IL-1, and interferon- γ . However, a significant proportion of adverse outcomes are driven by ICANS and MAS. The most promising treatment approach for these conditions currently involves the use of interleukin-1 antagonists, which may mitigate these severe immune toxicities.

Keywords: CAR T, cytokine release syndrome, macrophage activation syndrome, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, anti-cytokine therapy

Conflict of interest: A.N. Andrianov, T.Yu. Dergacheva, M.Yu. Samsonov are employees of a company manufacturing therapeutical proteins, the other authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Lepik K.V., Dergacheva T.Yu., Popova M.O., Andrianov A.N., Samsonov M.Yu., Moiseev I.S. Cytokine release syndrome following chimeric antigen receptor T-cell therapy: Pathophysiology, clinical manifestations, and novel therapeutic approaches. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(2):229–244. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-229-244>

Введение

Внедрение терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric antigen receptor, CAR) в клиническую практику изменило международные стандарты лечения В-клеточных лейкозов, лимфом и множественной миеломы. В настоящее время в мире одобрено для клинического применения 8 продуктов анти-CD19 CAR Т и 4 продукта анти-BCMA (B-cell

maturation antigen, BCMA) CAR Т [1–12]. Более чем в тысяче клинических исследований испытывают новые CAR Т продукты, нацеленные на широкий спектр антигенов, среди которых можно выделить CD20, CD22 для неходжкинских лимфом, GPRC5D для множественной миеломы, CD30, CD2, CD5 и CD7 для Т-клеточных лейкозов и лимфом, GD2 и CLDN18.2 для

солидных опухолей [6, 13, 14]. CAR T-терапия демонстрирует потенциал и за пределами онкологии, в частности в лечении тяжелых форм аутоиммунных заболеваний [15, 16].

Вместе с противоопухолевым эффектом CAR T-терапия сопровождается серьезными нежелательными явлениями, ключевыми среди которых являются инфекции, синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС), продолжительная цитопения и вторичные новообразования [17, 18]. Имуноопосредованная токсичность является характерной особенностью CAR T-терапии и диктует направление активных исследований ведущих научных и клинических центров.

Цель данного обзора — представить данные о механизмах иммунной токсичности CAR T-терапии, ее клинических проявлениях, а также стратегиях профилактики и лечения.

СВЦ

СВЦ — гипервоспалительное самоподдерживающееся состояние с определенным спектром клинических проявлений, в основе которых лежат активация и нарушение проницаемости эндотелия. СВЦ является одним из наиболее частых нежелательных явлений, ассоциированных с CAR T-клеточной терапией, и характеризуется симптомами, варьирующими от легких до жизнеугрожающих [19]. СВЦ может прогрессировать от лихорадки в качестве единственного симптома до системных проявлений, включая гипотензию, капиллярную утечку и полиорганную недостаточность. В клинических исследованиях применялись несколько систем оценки токсичности, что затрудняло сравнение данных между различными работами; однако последние рекомендации Американского общества трансплантации и клеточной терапии помогли установить единые критерии градации тяжести СВЦ и ИКАНС [20–24]. Терапия СВЦ является важной задачей, выбор тактики лечения зависит от степени выраженности СВЦ. Американское общество клинической онкологии в 2019 г. опубликовало обновленные рекомендации по ведению иммуноопосредованных нежелательных явлений у больных, получающих CAR T-терапию. Оценку тяжести СВЦ проводят согласно консенсусным критериям, разработанным Американским обществом трансплантации и клеточной терапии:

Степень 1 характеризуется повышением температуры $\geq 38^\circ\text{C}$ без гипотензии и гипоксии. Лечение включает поддерживающую терапию, применение антипиретиков, гидратацию, а также назначение антибиотиков широкого спектра при наличии признаков инфекции.

Степень 2 включает лихорадку, гипотензию, не требующую применения вазопрессоров, и/или гипоксию, требующую ингаляции низкопоточным кислородом. Лечение включает оксигенотерапию, введение тоци-

лизумаба наряду с поддерживающей терапией, рекомендованной для степени 1. При затяжном и рефрактерном СВЦ могут быть назначены глюкокортикоиды.

Степень 3 характеризуется лихорадкой, гипотензией, требующей назначения вазопрессоров, и/или гипоксией, требующей ингаляции высокопоточным кислородом. Лечение включает также терапевтические меры, рекомендованные для степени 2.

Степень 4 сопровождается лихорадкой, гипотензией, требующей применения нескольких вазопрессоров, и/или гипоксией, требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В дополнение к лечению, предусмотренному для степени 3, при необходимости проводят ИВЛ.

Степень 5 определяется как летальный исход, связанный с СВЦ, при отсутствии другой основной причины смерти [20, 25].

Патофизиология СВЦ

СВЦ обусловлен активацией Т-клеток при взаимодействии CAR с антигеном, что приводит к их пролиферации и высвобождению ряда цитокинов, продуцируемых как CAR T-клетками, так и другими иммунными клетками: интерлейкин (ИЛ) -6, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10, интерферон (ИФН)- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), макрофагальный воспалительный белок-1 β и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 [26–28]. Помимо Т-клеток ключевыми клеточными популяциями в патогенезе СВЦ являются миелоидные клетки и эндотелий. Макрофаги и эндотелиоциты под воздействием секретируемых CAR T-лимфоцитами цитокинов высвобождают большое количество ИЛ-6 и других провоспалительных сигнальных молекул, создавая петли положительной обратной связи между перечисленными популяциями клеток, что определяет самоподдерживающийся характер СВЦ и необходимость терапевтической интервенции [29]. В результате этой взаимной стимуляции высвобождаются ИФН- γ , фактор некроза опухоли (ФНО), ГМ-КСФ и катехоламины. Инициация сигнального каскада и активация положительных обратных связей реализуется в первые 2–5 дней после инфузии CAR T-клеток [30, 31].

Локальный воспалительный ответ усиливается за счет инфильтрации опухоли макрофагами и дендритными клетками. Паттерн-распознающие рецепторы (PRRs) на макрофагах идентифицируют молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs), на пиропототических опухолевых клетках, что усиливает активацию моноцитов/макрофагов через взаимодействие CD40 (экспрессируемый на макрофагах) и CD40L (экспрессируемый на CAR T-клетках). Активация макрофагов приводит к высвобождению ИЛ-6, ИЛ-1 и оксида азота, способствуя развитию СВЦ. В периферической крови отмечается пролиферация CAR T-клеток

и повышение концентраций циркулирующих цитокинов. Системная воспалительная реакция приводит к повреждению эндотелия и сосудистой утечке в различных органах, что ведет к полиорганной недостаточности. Концентрация цитокинов и CAR T-клеток в крови продолжает расти до достижения пика через 1–2 недели после инфузии. В дальнейшем проникновение Т-клеток, цитокинов и активированных моноцитов в ЦНС через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) может привести к развитию ИКАНС. Через 3 недели после инфузии CAR T-клеток уничтожение популяции опухолевых клеток уменьшает антигенную стимуляцию, что приводит к уменьшению количества CAR T-клеток и цитокинов в периферической крови [30–35].

Повышение содержания цитокинов определяет появление лихорадки после введения CAR T-клеток, в то же время основные клинические симптомы СВЦ обусловлены увеличением проницаемости эндотелия. Увеличение проницаемости связано со снижением экспрессии Е- и Р-кадгерина, повышением экспрессии Е- и Р-селектина и рекрутингом моноцитов, повышением секреции фактора роста эндотелия сосудов [36–38]. Повышение экспрессии молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 в свою очередь способствует усилению вос-

паления и проницаемости за счет привлечения макрофагов и секреции ими хемокинов [39]. Конечным этапом патогенеза является развитие интерстициального отека органов-мишеней. Наиболее хорошо явления вазогенного отека описаны при ИКАНС [40]. Также активация эндотелия может запускать диссеминированное внутрисосудистое свертывание, которое способно усугублять нарушения микроциркуляции и дисфункцию органов, развивается сердечно-сосудистая, дыхательная или иная органная дисфункция [41]. Многообразие клинической картины обусловлено генетическим полиморфизмом генов, вовлеченных в механизмы адгезии, активации Т-клеток, макрофагов и антиген-презентирующих клеток. Таким образом, СВЦ можно отнести к полигенным заболеваниям [42] (рис. 1).

CAR T продукты даже при направленности на одну и ту же мишень обладают своим профилем токсичности. По данным исследования JULIET, тисаген-леклейсел вызывает вариант СВЦ с преобладающей гипотензией у 29 % больных [43]. В то же время, по данным исследования ZUMA-1, аксикабтаген цилолейсел является более токсичным и вызывает гипотензию у 46 % больных [44]. По данным исследования ZUMA-3, применение продукта брексукабтаген ци-

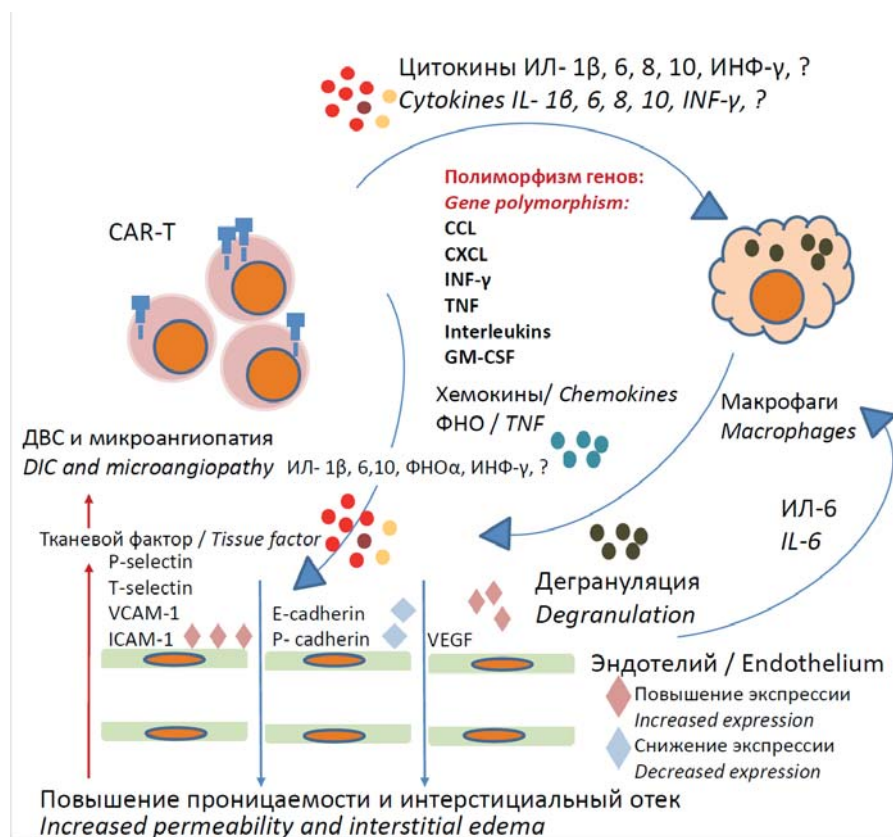


Рисунок 1. Текущее представление о патогенезе синдрома выброса цитокинов. ИЛ-1β — интерлейкин 1β, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, ИЛ-10 — интерлейкин 10, ИНФ-γ — интерлейкин γ, CCL — хемокины семейства CC (CC-chemokines), CXCL — хемокины семейства CXC (CXC-chemokines), ФНО — фактор некроза опухоли, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, VCAM-1 — сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 — межклеточная молекула адгезии 1 (intercellular adhesion molecule-1), VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor) **Figure 1.** Current understanding of cytokine release syndrome (CRS) pathogenesis. IL-1β — interleukin-1β, IL-6 — interleukin-6, IL-8 — interleukin-8, IL-10 — interleukin-10, IFN-γ — interleukin-γ, CCL — CC-chemokines (chemokines of the CC family), CXCL — CXC-chemokines (chemokines of the CXC family), TNF — tumor necrosis factor, GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1, ICAM-1 — intercellular adhesion molecule-1, VEGF — vascular endothelial growth factor

лолейцел сопровождалось СВЦ и нейротоксичностью ≥ 3 степени тяжести в 31 и 38 % случаев соответственно [45]. Академический CAR T CAR19.8, который нашел наибольшее распространение в России, характеризуется частотой развития тяжелого СВЦ или ИКАНС в 20 % случаев [46]. Введение бекабтагена аутолейцела, особенностью которого является модифицированная структура антигенсвязывающего фрагмента CAR, сопровождалось тяжелым СВЦ в 2,4 % и ИКАНС в 7,1 % случаев [47]. Иммунологические механизмы, приводящие к различным проявлениям СВЦ у разных CAR T продуктов, до конца не изучены. К предикторам СВЦ относят высокую опухолевую нагрузку, тромбоцитопению перед лимфодеплецией, дозу введенных CAR T-клеток, соотношение CD4/CD8 CAR T-клеток, пиковую экспансию CAR T-клеток *in vivo*, вид лимфодеплеции и концентрацию сывороточных цитокинов после инфузии CAR T-клеток [19, 23, 48–51]. Однако, помимо признанной роли опухолевой нагрузки, клиническое значение установленных корреляций перечисленных факторов с риском и тяжестью СВЦ требует дальнейшего изучения и подтверждения.

Диагностика СВЦ

Диагноз СВЦ устанавливают на основании совокупности клинических и лабораторных данных. Используют принцип гипердиагностики, т.е. все состояния, укладывающиеся в клинические проявления СВЦ во временном интервале 2–14 дней, рассценивают как СВЦ. Дифференциальный диагноз включает исключение инфекционных осложнений и включает бактериологическое исследование крови при лихорадке, исследование концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ), выполнение компьютерной томографии грудной клетки и пазух при лихорадке более 2 сут. [52]. Ряд авторов предлагает использовать алгоритмы исследования цитокинов, в частности ИФН- γ и ИЛ-1 β [53], однако сложность таких подходов заключается в отсутствии стандартизации результатов исследования цитокинов и невозможности получать результаты в течение часов от появления лихорадки. При диагностике СВЦ предлагают определять концентрации нейтрофилов, прокальцитонина и СРБ, однако такие параметры имеют низкую предсказательную силу (AUC 0,62) [54]. Для упрощения принятия решений при назначении антицитокиновой терапии принято понятие «требующего вмешательства» СВЦ. К таким характеристикам относятся лихорадка более 2 дней, стойкое повышение систолического артериального давления >140 мм рт. ст. и снижение <90 мм рт. ст, тахикардия более 120 уд. в мин. или брадикардия менее 60 уд. в мин., тахипное более 25 в минуту или брадипное менее 12 в минуту, сатурация кислорода <92 %, олигурия <60 мл. в час, повышение креатинина или тран-

саминаз, тремор, судороги или изменение ментального статуса [55].

ИКАНС

Спектр нейротоксичности, возникающей после CAR T-клеточной терапии, варьирует от энцефалопатии до судорог, оглушения и летального исхода [56]. К атипичным проявлениям относятся транзиторная афазия, парез лицевого нерва, миоклонус и гемифациальные спазмы. Патфизиология ИКАНС недостаточно изучена, и неврологические осложнения могут возникать независимо от СВЦ, что указывает на существование определенных патофизиологических различий между этими состояниями [57]. Значительную роль в развитии ИКАНС играет активация эндотелия, приводящая к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Это позволяет проникать в ЦНС провоспалительным цитокинам, таким как ИФН- γ , а также самим CAR T-клеткам [58, 59].

К факторам риска развития ИКАНС относят пожилой возраст, высокую опухолевую нагрузку в костном мозге, лимфодеплецию флударабином и циклофосфамидом, предшествующие неврологические заболевания, наличие и степень выраженности СВЦ [59, 60]. Ранняя диагностика ИКАНС требует тщательного клинического обследования, включая оценку внимания и выявление нарушений речи.

ИКАНС диагностируют на основании шкал изменения ментального статуса и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наиболее широко распространен тест по шкале ICE (Immune Cell Encephalopathy — энцефалопатия, связанная с иммунными эффекторными клетками), которая включает опрос больного с оценкой ориентации во времени, пространстве и выполнение простых логических манипуляций. Альтернативно используется шкала CARTOX с очень близкими параметрами оценки (табл. 1) [61, 62]. В некоторых клиниках используются более сложные системы оценки, такие как Монреальская шкала оценки когнитивных функций, которая также применяется для диагностики деменции и болезни Альцгеймера у пожилых. Преимущества этой шкалы заключаются в возможности оценивать когнитивное ухудшение на фоне ИКАНС у больных с изначальным снижением когнитивных функций до CAR T [63]. Магнито-резонансная томография головного мозга показана всем больным перед введением CAR T-клеток для получения исходной картины и оценки изменений в динамике. Типичным изменением при ИКАНС является сосудистый отек вещества головного мозга перивентрикулярно, в затылочных долях или мозжечке [64]. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с флударабин-ассоциированной лейкоэнцефалопатией, периферической полинейропатией, паркинсоно-подобным синдромом [65, 66].

Терапия СВЦ и ИКАНС

Ключевым медиатором СВЦ является ИЛ-6, что послужило основой для терапии СВЦ с применением тоцилизумаба — моноклонального антитела, блокирующего рецептор ИЛ-6, а также анти-ИЛ-6 антител [67–69] (табл. 3) [22]).

Порог тяжести СВЦ, при котором показано назначение тоцилизумаба, варьирует, но чаще всего его назначают при проявлениях 2-й или более высокой степени тяжести [71]. Основой терапии у больных с СВЦ, рефрактерным к тоцилизумабу, или 3–4-й степени, являются глюкокортикоиды [72]. При ИКАНС тоцилизумаб неэффективен, что связано с его плохим проникновением через ГЭБ [73]. При исследовании профилактического назначения тоцилизумаба отмечалось относительное повышение риска возникновения ИКАНС в связи с повышением сывороточной концентрации свободного ИЛ-6 в крови в результате блокады рецептора ИЛ-6. Лечение ИКАНС включает назначение системных глюкокортикоидов и противоэпилептических препаратов при необходимости. Из-за высокой проникающей способности в ЦНС наиболее часто применяют дексаметазон [74, 75]. Использование профилактического назначения глюкокортикоидов и тоцилизумаба также изучали, однако в настоящее время это не является стандартной клинической практикой [76]. Схема лечения ИКАНС представлена в таблице 4 [22]. Изучается целесообразность стартовой анти-ИЛ-1 терапии при тяжелом ИКАНС вместе с использованием глюкокортикоидов [77].

Оценку ответа на стартовую антицитокиновую терапию проводят в течение 8–24 ч, в случае неэффективности переходят на вторую линию терапии. Другие препараты, роль которых исследуются, резервируют для лечения рефрактерного СВЦ, список включает силтуксимаб, олокизумаб (анти-ИЛ-6), этанерцепт (анти-ФНО), инфликсимаб (анти-ФНО), руксолитиниб и анакинру [78–82].

Анакинра, антагонист рецептора ИЛ-1, — препарат резерва для лечения и профилактики СВЦ и ИКАНС. Хотя эффективность препарата при профилактике СВЦ неоднозначна, J. H. Park и соавт [83] наблюдали уменьшение частоты возникновения СВЦ у больных, получавших анакинру при применении аксикабтагена цилолеусела, по сравнению с больными из исследования ZUMA-1 (74 % против 93 %), а также значимое снижение частоты всех степеней ИКАНС (22 % против 53 %) и ИКАНС ≥3 степени (9 % против 28 %). Проблемой, ограничивающей применение анакинры, является ее фармакокинетика. Препарат имеет короткий период полувыведения, что требует введения до 4 раз в день для поддержания терапевтической концентрации. Оптимальные дозы и продолжительность лечения анакинрой для профилактики СВЦ и ИКАНС не установлены [84].

В настоящее время ведутся исследования по таргетному ингибированию ГМ-КСФ, [27, 85, 86]. Лензилумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, нейтрализующее ГМ-КСФ [27]. Проводится исследование ZUMA-19 (NCT04314843), направленное на оценку эффективности лензилумаба в повышении безопасности CAR T-клеточной терапии [87].

Таблица 1. Шкалы CARTOX и ICE [61, 62]
Table 1. CARTOX and ICE scales [61, 62]

CARTOX-10	ICE
Ориентация: Время (год, месяц), место (город, больница), президент/премьер-министр страны проживания: 5 баллов <i>Orientation: Time (year, month), place (city, hospital), president/prime minister of the country of residence: 5 points</i>	Ориентация: Время (год, месяц), место (город, больница): 4 балла <i>Orientation: Time (year, month), place (city, hospital): 4 points</i>
Наименование: Способность назвать три объекта (например, указать на часы, ручку, кнопку): 3 балла <i>Naming: Ability to name three objects (e.g., point to a watch, pen, button): 3 points</i>	Наименование: Способность назвать 3 объекта (например, указать на часы, ручку, стул): 3 балла <i>Naming: Ability to name three objects (e.g., point to a watch, pen, chair): 3 points</i>
Письмо: Способность написать стандартное предложение: 1 балл <i>Writing: Ability to write a standard sentence: 1 point</i>	Письмо: Способность написать стандартное предложение: 1 балл <i>Writing: Ability to write a standard sentence: 1 point</i>
Внимание: Способность считать в обратном порядке от 100 с шагом 10: 1 балл <i>Attention: Ability to count backwards from 100 by 10s: 1 point</i>	Внимание: Способность считать в обратном порядке от 100 с шагом 10: 1 балл <i>Attention: Ability to count backwards from 100 by 10s: 1 point</i>
	Выполнение команд: Способность выполнять простые команды (например, «Покажи мне 2 пальца» или «Закрой глаза и высунь язык»): 1 балл <i>Command execution: Ability to follow simple commands (e.g., "Show me two fingers" or "Close your eyes and stick out your tongue"): 1 point</i>
Итого: 10 баллов — норма, отсутствие признаков ИКАНС. <i>Total: 10 points — normal, no signs of ICANS.</i>	

Таблица 2. Стадирование ИКАНС [61, 62]**Table 2.** Grading of ICANS [61, 62]

Стадирование ИКАНС с учетом клинических и инструментальных проявлений ICANS Grading Based on Clinical and Instrumental Findings				
Проявления Manifestation	Степень 1 Grade 1	Степень 2 Grade 2	Степень 3 Grade 3	Степень 4 Grade 4
Оценка ICE/ CARTOX ICE/CARTOX Score	7–9	3–6	0–2	0, больной не пробуждается и не может выполнить ICE 0, patient does not awaken and cannot complete ICE
Угнетение уровня сознания Depressed level of consciousness	Пробуждается самостоятельно Awakens spontaneously	Пробуждается на голос Awakens to voice	Пробуждается только на тактильный стимул Awakens only to tactile stimulus	Больной не пробуждается или требует интенсивных или повторяющихся тактильных стимулов для пробуждения; сопор или кома Does not awaken or requires vigorous or repeated tactile stimulation; sopor or coma
Судороги Seizures	Не применимо Not applicable	Не применимо Not applicable	Любые клинические судороги, фокальные или генерализованные, которые быстро разрешаются, или неконвульсивные судороги на ЭЭГ, которые разрешаются при вмешательстве Any clinical seizures, focal or generalized, resolving rapidly; or nonconvulsive seizures on EEG resolved with intervention	Угрожающие жизни продолжительные судороги (>5 мин.) или повторяющиеся судороги без возврата к исходному состоянию между приступами Life-threatening prolonged seizures (>5 min); or repetitive seizures without return to baseline between episodes
Моторные нарушения Motor disorders	Не применимо Not applicable	Не применимо Not applicable	Не применимо Not applicable	Глубокие фокальные моторные нарушения, такие как гемипарез или парепарез Severe focal motor disorders such as hemiparesis or paraparesis
Отек головного мозга Cerebral edema	Не применимо Not applicable	Не применимо Not applicable	Фокальный/локальный отек при нейровизуализации Focal/localized edema on neuroimaging	Диффузный церебральный отек при нейровизуализации; децеребрационная или декортикационная поза; или паралич VI черепного нерва; или отек диска зрительного нерва; или триада Кушинга Diffuse cerebral edema on imaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing's triad

Другим потенциальным подходом к терапии является применение анти-ИФН антитела, эмапалумаба, однако в настоящий момент клинический опыт его применения ограничен [88, 89].

Синдром активации макрофагов, или вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Синдром активации макрофагов (САМ) после анти-CD19 CAR-T является редким осложнением, развивающимся у 1–3% больных [90]. Однако при использовании анти-CD22 CAR-T-клеток частота этого осложнения достигает 36% [91]. Клинико-лабораторные проявления САМ после CAR-T-терапии включают гиперферритинемию, повышение активно-

сти лактатдегидрогеназы и других печеночных функциональных тестов, развитие полисерозита, гипоксии, гепатоспленомегалии, повышение содержания триглицеридов и острое почечное повреждение. В отличие от СВИЦ, развитие САМ ассоциировано со значительной летальностью, рефрактерностью к стандартной антицитокиновой терапии [92]. Были сформулированы предложения по критериям диагностики САМ, которые еще требуют валидации. Обязательным критерием установки диагноза САМ является наличие предшествующего СВИЦ. По длительности клинического дебюта эти два синдрома могут быть разделены часами или даже неделями. Перечень диагностических критериев представлен в таблице 5 [77]. Случаи успешного лечения САМ после CAR-T-терапии описаны

Таблица 3. Терапия СВЦ
Table 3. Management of cytokine release syndrome (CRS)

СВЦ 2-й степени/CRS Grade 2
Антиинтерлейкин-6 терапия/Anti-IL-6 therapy — блокада рецепторов ИЛ-6/IL6 receptor inhibitors Тоцилизумаб 8 мг/кг каждые 8 ч до 3 доз [69] Tocilizumab 8 mg/kg every 8 h, up to 3 doses [69] Левилимаб 162 мг однократно [70]/Levilimab 162 mg single dose [70] — прямое блокирование ИЛ-6/direct IL6 ligand inhibition Силтуксимаб 11 мг/кг однократно [22]/Siltuximab 11 mg/kg single dose [22] Олокизумаб 112 мг однократно [82]/Olokizumab 112 mg single dose [82]
Любой вариант СВЦ 3-й степени/Any CRS Grade 3
Анти-интерлейкин-6 терапия + дексаметазон 10 мг каждые 6 часов [20, 22, 72] Anti-IL-6 therapy + Dexamethasone 10 mg every 6 hours [20, 22, 72]
Любой вариант СВЦ 4-й степени/Any CRS Grade 4
Анти-ИЛ-6 терапия + дексаметазон 20 мг каждые 6 часов [20, 22, 72] Anti-IL-6 therapy + Dexamethasone 20 mg every 6 hours [20, 22, 72]
2-я линия терапии/Second-line therapy
Анакинра 300–2400 мг п\к или внутривенно [81]/Anakinra 300–2400 mg SC or IV [81]
Руксолитиниб 10–15 мг 2 р/д [96]/Ruxolitinib 10–15 mg twice daily [96]
Циклофосфамид 1500 мг/м ² однократно/Cyclophosphamide 1500 mg/m ² single dose [79]
Метилпреднизолон 1000 мг 3 дня/Methylprednisolone 1000 mg for 3 days [22]

Таблица 4. Принципы лечения ИКАНС
Table 4. Principles of ICANS management

ИКАНС 1-й степени/ICANS Grade 1
Дексаметазон 10 мг однократно, повторная оценка через ± анти-ИЛ-6 терапия при наличии СВЦ [20] Dexamethasone 10 mg single dose, re-evaluate ± anti-IL-6 therapy if CRS is present [20]
ИКАНС 2-й степени/ICANS Grade 2
Дексаметазон 10 мг 2 раза в сутки ± анти-ИЛ-6 терапия при наличии СВЦ, ступенчатое снижение дозы при степени 0–1 [20] Dexamethasone 10 mg twice daily ± anti-IL-6 therapy if CRS is present; taper dose when improved to Grade 0–1 [20]
ИКАНС 3-й степени без судорог/ICANS Grade 3 without seizures
Дексаметазон 10 мг 4 раза в сутки ± анти-ИЛ-6 терапия при наличии СВЦ, ступенчатое снижение дозы при степени 0–1, если 3-я степень персистирует больше 24 ч, увеличение дозы до 20 мг 4 раза в сутки [20] Dexamethasone 10 mg four times daily ± anti-IL-6 therapy if CRS is present; taper dose when improved to Grade 0–1; if Grade 3 persists >24 hours, increase dose to 20 mg four times daily [20]
ИКАНС 3 степени с судорогами/ICANS Grade 3 with seizures
Дексаметазон 20 мг 4 раза в сутки ± анти-ИЛ-6 терапия при наличии СВЦ, ступенчатое снижение дозы при степени 0–1 [20] Dexamethasone 20 mg four times daily ± anti-IL-6 therapy if CRS is present; taper dose when improved to Grade 0–1 [20]
Вторая линия/Second-line therapy
Метилпреднизолон 300–1000 мг 3 дня [22]/Methylprednisolone 300–1000 mg for 3 days [22]
Анакинра 100–2400 мг п/к или в/в [81]/Anakinra 100–2400 mg SC or IV [81]
Циклофосфамид 1500 мг/м ² однократно [79]/Cyclophosphamide 1500 mg/m ² single dose [79]

с применением высоких доз анакинры [93], эмапалу-маба [94], пульс-терапии глюкокортикоидами [95], а также руксолитиниба у ревматологических больных [96]. Стандартного подхода к выбору терапии среди этих опций не существует.

Перспективные отечественные разработки

Компания «ООО Р-Фарм Интернейшнл» ведет разработку препарата RPH-104. RPH-104 — это таргетный биологический препарат, селективно связывающий

и инактивирующий интерлейкин-1β (ИЛ-1β). Он изначально разрабатывался для лечения аутовоспалительных заболеваний, связанных с гиперактивацией ИЛ-1β, таких как семейная средиземноморская лихорадка, острый подагрический артрит и идиопатический рецидивирующий перикардит [97, 98]. В дополнение к этим показаниям RPH-104 также рассматривается как потенциальное средство для контроля СВЦ при COVID-19 и воспалительных реакций, сопровождающих острый инфаркт миокарда. Доклинические исследования показали высокую селективность RPH-104 в отношении

Таблица 5. Диагностические критерии CAM после CAR T-терапии [77]**Table 5.** Diagnostic criteria for sHLH after CAR T therapy [77]

Обязательные критерии <i>Mandatory Criteria</i>	Примечания <i>Comments</i>
Ферритин <i>Ferritin</i>	Больше 2 норм или повышение в 2 раза <i>Greater than 2-fold upper limit of normal, or 2-fold increase from baseline</i>
Новые или персистирующие цитопении <i>New or persistent cytopenias</i>	
Подтверждающие критерии <i>Supporting Criteria</i>	Примечания <i>Comments</i>
Другие клинико-лабораторные проявления <i>Other Clinical or Laboratory Findings</i>	ЛДГ > нормы / <i>Elevated LDH</i>
	Нарушения коагуляции (удлинение ПВ/АЧТВ) <i>Coagulation abnormalities (e. g., PT/APTT)</i>
	Гипербилирубинемия / <i>Hyperbilirubinemia</i>
	Спленомегалия / <i>Splenomegaly</i>
	Лихорадка / <i>Fever</i>
	Нейротоксичность / <i>Neurotoxicity</i>
	Гипоксия и/или полисерозит <i>Hypoxia and/or polyserositis</i>
	Острое повреждение почек / <i>Acute kidney injury</i>
	Триглицериды >265 мг/дл <i>Triglycerides >265 mg/dL</i>

ИЛ-1 β без значительных антителозависимых или комплементзависимых цитотоксических эффектов.

В фармакокинетических исследованиях на яванских макаках и грызунах установлено двухфазное распределение препарата с длительным периодом полувыведения (от 28 до 87 ч) [99]. Дозозависимое увеличение концентрации препарата в сыворотке крови свидетельствует об отсутствии насыщения путей метаболизма и элиминации.

Клинические исследования подтвердили противовоспалительное действие RPH-104 у больных подагрическим артритом и рецидивирующим перикардитом, демонстрируя снижение концентраций СРБ, ИЛ-6 и других маркеров воспаления [98]. Показано, что препарат значительно снижает риск рецидивов у больных рецидивирующим перикардитом. Однако исследования по его применению при COVID-19 не выявили значимых различий в клинической эффективности по сравнению с плацебо. С учетом того, что ИЛ-1 β играет ключевую роль в развитии СБЦ, RPH-104 может рассматриваться как потенциальный кандидат для терапии СБЦ, ассоциированного с CAR T-клеточной терапией, с показателями фармакокинетики, оптимальными по сравнению с анакинрой [98].

Таким образом, CAR T-клеточная терапия представляет собой прорыв в лечении злокачественных новообразований, демонстрируя высокую эффектив-

ность у больных рецидивирующими и рефрактерными формами онкогематологических заболеваний. Одним из ограничений широкого внедрения терапии CAR T-клетками является ее токсичность, связанная с развитием СБЦ и ИКАНС. Современные стратегии ведения этих осложнений включают применение ингибиторов ИЛ-6, глюкокортикоидов, а также препаратов резерва, важнейшим из которых является антагонист ИЛ-1 анакинра. Однако существующие методы терапии СБЦ обладают ограниченной эффективностью, особенно в отношении тяжелых форм синдрома.

Перспективными направлениями являются разработка новых препаратов с более удобным режимом введения и улучшенным профилем безопасности. Перспективной отечественной разработкой является препарат RPH-104, селективный ингибитор ИЛ-1 β , который продемонстрировал хорошие результаты при лечении аутовоспалительных состояний. Продолжаются исследования новых препаратов, таких как ленизилумаб и эмапалумаб, направленных на ингибирование других цитокинов (ГМ-КСФ, ИФН- γ). Интеграция новых терапевтических подходов, направленных на патогенетические механизмы осложнений CAR T-терапии, позволит снизить риск тяжелых токсических реакций, улучшить прогноз больных и расширить возможности применения данной технологии в онкогематологии.

Литература

1. Cancer TODAY | IARC. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64–73.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, М., 2024.
4. Almasbak H., Aarvak T., Vemuri M.C. CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment. *J Immunol Res*. 2016;2016:5474602. DOI: 10.1155/2016/5474602.
5. Sterner R.C., Sterner R.M. CAR T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11:69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
6. Guedan S., Calderon H., Posey A.D. Jr., Maus M.V. Engineering and design of chimeric antigen receptors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;12:145–56. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.12.009.
7. Zhao J., Lin Q., Song Y., Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol*. 2018;11:132. DOI: 10.1186/s13045-018-0677-2.
8. Cappell K.M., Kochenderfer J.N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20:359–71. DOI: 10.1038/s41571-023-00754-1.
9. Ying Z., Yang H., Guo Y., et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer Med*. 2021;10:999–1011. DOI: 10.1002/cam4.3686.
10. India's First Homegrown CAR T-Cell Therapy Has Roots in NCI Collaboration. National Cancer Institute; 2024. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2024/nexcar19-CAR-T-cell-therapy-india-nci-collaboration>
11. Попова М.О. Маркелов В.В. CAR T: от идеи до применения. *Онкогематология*. 2024;19(3):185–98. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198.
12. Roddie C., Sandhu K.S., Tholouli E., et al. Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2024;391(23):2219–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.
13. Depil S., Duchateau P., Grupp S.A., et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:185–99. DOI: 10.1038/s41573-019-0051-2.
14. Qi C., Zhang Y., Liu D., et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results. *Nat Med*. 2022;28(6):1189–98. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8.
15. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1112–21. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5929.
16. Rampotas A., Richter J., Isenberg D., et al. CAR T cell therapy embarks on autoimmune disease. *Bone Marrow Transplant*. 2025;60:6–9. DOI: 10.1038/s41409-024-02429-6.
17. Weinkove R., George P., Dasyam N., McLellan A.D. Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. *Clin Transl Immunol*. 2019;8:e1049. DOI: 10.1002/cti2.1049.
18. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:501–21. DOI: 10.1038/s41571-024-00903-0.

References

1. Cancer TODAY | IARC. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64–73.
3. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Ros-sii*. Moscow. National Medical Research Radiological Centre. 2024 (In Russian).
4. Almasbak H., Aarvak T., Vemuri M.C. CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment. *J Immunol Res*. 2016;2016:5474602. DOI: 10.1155/2016/5474602.
5. Sterner R.C., Sterner R.M. CAR T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11:69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
6. Guedan S., Calderon H., Posey A.D. Jr., Maus M.V. Engineering and design of chimeric antigen receptors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;12:145–56. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.12.009.
7. Zhao J., Lin Q., Song Y., Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol*. 2018;11:132. DOI: 10.1186/s13045-018-0677-2.
8. Cappell K.M., Kochenderfer J.N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20:359–71. DOI: 10.1038/s41571-023-00754-1.
9. Ying Z., Yang H., Guo Y., et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer Med*. 2021;10:999–1011. DOI: 10.1002/cam4.3686.
10. India's First Homegrown CAR T-Cell Therapy Has Roots in NCI Collaboration. National Cancer Institute; 2024. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2024/nexcar19-CAR-T-cell-therapy-india-nci-collaboration>
11. Popova MO, Markelov VV. CAR T: from concept to clinical practice. *Onko-gematologiya*. 2024;19(3):185–98 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-185-198.
12. Roddie C., Sandhu K.S., Tholouli E., et al. Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2024;391(23):2219–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.
13. Depil S., Duchateau P., Grupp S.A., et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:185–99. DOI: 10.1038/s41573-019-0051-2.
14. Qi C., Zhang Y., Liu D., et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results. *Nat Med*. 2022;28(6):1189–98. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8.
15. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1112–21. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5929.
16. Rampotas A., Richter J., Isenberg D., et al. CAR T cell therapy embarks on autoimmune disease. *Bone Marrow Transplant*. 2025;60:6–9. DOI: 10.1038/s41409-024-02429-6.
17. Weinkove R., George P., Dasyam N., McLellan A.D. Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. *Clin Transl Immunol*. 2019;8:e1049. DOI: 10.1002/cti2.1049.
18. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:501–21. DOI: 10.1038/s41571-024-00903-0.

19. Hay K.A., Hanafi L.A., Li D., et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood*. 2017;130(21):2295–306. DOI: 10.1182/blood-2017-06-793141.
20. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L., et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
21. Pennisi M., Jain T., Santomaso B.D., et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv*. 2020;4(4):676–86. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000952.
22. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P., et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
23. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
24. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A., et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.
25. Santomaso B.D., Nastoupil L.J., Adkins S., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3978–92. DOI: 10.1200/JCO.21.01992.
26. Murthy H., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther*. 2019;8:43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
27. Sterner R.M., Sakemura R., Cox M.J., et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR T cell function in xenografts. *Blood*. 2019;133(7):697–709. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881722.
28. Maude S.L., Barrett D., Teachey D.T., Grupp S.A. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J*. 2014;20(2):119–22. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000035.
29. Flierl M.A., Rittirsch D., Nadeau B.A., et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature*. 2007;449(7163):721–5. DOI: 10.1038/nature06185.
30. Wei J., Liu Y., Wang C., et al. The model of cytokine release syndrome in CAR T-cell treatment for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):134. DOI: 10.1038/s41392-020-00256-x.
31. Morris E.C., Neelapu S.S., Giavridis T., Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(2):85–96. DOI: 10.1038/s41577-021-00547-6.
32. Hao Z., Li R., Meng L., et al. Macrophage, the potential key mediator in CAR T related CRS. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:15. DOI: 10.1186/s40164-020-00171-5.
33. Giavridis T., van der Stegen S.J.C., Eyquem J., et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med*. 2018;24(6):731–8. DOI: 10.1038/s41591-018-0041-7.
34. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018;24(6):739–48. DOI: 10.1038/s41591-018-0036-4.
35. van der Stegen S.J., Davies D.M., Wilkie S., et al. Preclinical in vivo modeling of cytokine release syndrome induced by ErbB-retargeted human T cells: identifying a window of therapeutic opportunity? *J Immunol*. 2013;191(9):4589–98. DOI: 10.4049/jimmunol.1301523.
19. Hay K.A., Hanafi L.A., Li D., et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood*. 2017;130(21):2295–306. DOI: 10.1182/blood-2017-06-793141.
20. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L., et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
21. Pennisi M., Jain T., Santomaso B.D., et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv*. 2020;4(4):676–86. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000952.
22. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P., et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
23. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
24. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A., et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.
25. Santomaso B.D., Nastoupil L.J., Adkins S., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3978–92. DOI: 10.1200/JCO.21.01992.
26. Murthy H., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther*. 2019;8:43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
27. Sterner R.M., Sakemura R., Cox M.J., et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR T cell function in xenografts. *Blood*. 2019;133(7):697–709. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881722.
28. Maude S.L., Barrett D., Teachey D.T., Grupp S.A. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J*. 2014;20(2):119–22. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000035.
29. Flierl M.A., Rittirsch D., Nadeau B.A., et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature*. 2007;449(7163):721–5. DOI: 10.1038/nature06185.
30. Wei J., Liu Y., Wang C., et al. The model of cytokine release syndrome in CAR T-cell treatment for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):134. DOI: 10.1038/s41392-020-00256-x.
31. Morris E.C., Neelapu S.S., Giavridis T., Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(2):85–96. DOI: 10.1038/s41577-021-00547-6.
32. Hao Z., Li R., Meng L., et al. Macrophage, the potential key mediator in CAR T related CRS. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:15. DOI: 10.1186/s40164-020-00171-5.
33. Giavridis T., van der Stegen S.J.C., Eyquem J., et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med*. 2018;24(6):731–8. DOI: 10.1038/s41591-018-0041-7.
34. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018;24(6):739–48. DOI: 10.1038/s41591-018-0036-4.
35. van der Stegen S.J., Davies D.M., Wilkie S., et al. Preclinical in vivo modeling of cytokine release syndrome induced by ErbB-retargeted human T cells: identifying a window of therapeutic opportunity? *J Immunol*. 2013;191(9):4589–98. DOI: 10.4049/jimmunol.1301523.

36. Chen X., Kamperschroer C., Wong G., Xuan D. A modeling framework to characterize cytokine release upon T-cell-engaging bispecific antibody treatment: methodology and opportunities. *Clin Transl Sci.* 2019;12(6):600–8. DOI: 10.1111/cts.12662.
37. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925.
38. Tvedt T.H.A., Vo A.K., Bruserud Ø., Reikvam H. Cytokine release syndrome in the immunotherapy of hematological malignancies: the biology behind and possible clinical consequences. *J Clin Med.* 2021;10(21):5190. DOI: 10.3390/jcm10215190.
39. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A., et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1901–12. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311150.
40. Yoon J.G., Smith D.A., Tirumani S.H., et al. CAR T-Cell Therapy: An Update for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(6):1461–74. DOI: 10.2214/AJR.21.26091.
41. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
42. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;371:eabe2424. DOI: 10.1126/science.abe2424.
43. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
44. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
45. Shah B.D., Bishop M.R., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood.* 2021;138(1):11–22. DOI: 10.1182/blood.2020009098.
46. Maschan M., Caimi P.F., Reese-Koc J. et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun.* 2021;12:7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6.
47. Roddie C., Sandhu K.S., Tholouli E., et al. Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2024;391(23):2219–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.
48. Li M., Xue S.L., Tang X., et al. The differential effects of tumor burdens on predicting the net benefits of SSCART-19 cell treatment on R/R B-ALL patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):378. DOI: 10.1038/s41598-021-04296-3.
49. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A., et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
50. Sheth V.S., Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for all. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):552–66. DOI: 10.1038/s41409-020-01080-8.
51. Yan Z., Zhang H., Cao J., et al. Characteristics and risk factors of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T cell treatment. *Front Immunol.* 2021;12:611366. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611366.
52. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., et al. Eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 8th ed. Cham (CH): Springer; 2024. PMID: 39437029.
36. Chen X., Kamperschroer C., Wong G., Xuan D. A modeling framework to characterize cytokine release upon T-cell-engaging bispecific antibody treatment: methodology and opportunities. *Clin Transl Sci.* 2019;12(6):600–8. DOI: 10.1111/cts.12662.
37. Moore J.B., June C.H.. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925.
38. Tvedt T.H.A., Vo A.K., Bruserud Ø., Reikvam H. Cytokine release syndrome in the immunotherapy of hematological malignancies: the biology behind and possible clinical consequences. *J Clin Med.* 2021;10(21):5190. DOI: 10.3390/jcm10215190.
39. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A., et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1901–12. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311150.
40. Yoon J.G., Smith D.A., Tirumani S.H., et al. CAR T-Cell Therapy: An Update for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(6):1461–74. DOI: 10.2214/AJR.21.26091.
41. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
42. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;371:eabe2424. DOI: 10.1126/science.abe2424.
43. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
44. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
45. Shah B.D., Bishop M.R., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood.* 2021;138(1):11–22. DOI: 10.1182/blood.2020009098.
46. Maschan M., Caim, P.F., Reese-Koc J. et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun.* 2021;12:7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6.
47. Roddie C., Sandhu K.S., Tholouli E., et al. Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2024;391(23):2219–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.
48. Li M., Xue S.L., Tang X., et al. The differential effects of tumor burdens on predicting the net benefits of SSCART-19 cell treatment on R/R B-ALL patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):378. DOI: 10.1038/s41598-021-04296-3.
49. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A., et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
50. Sheth V.S., Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for all. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):552–66. DOI: 10.1038/s41409-020-01080-8.
51. Yan Z., Zhang H., Cao J., et al. Characteristics and risk factors of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T cell treatment. *Front Immunol.* 2021;12:611366. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611366.
52. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., et al. Eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 8th ed. Cham (CH): Springer; 2024. PMID: 39437029.

53. Diorio C., Shaw P.A., Pequignot E., et al. Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in critically ill children. *Blood Adv.* 2020;4(20):5174–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002592.
54. Powell M.Z., Mara K.C., Bansal R., et al. Procalcitonin as a biomarker for predicting bacterial infection in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *Cancer Med.* 2023;12(8):9228–35. DOI: 10.1002/cam4.5665.
55. Schuster S.J., Maziarz R.T., Rusch E.S., et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv.* 2020;4(7):1432–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001304.
56. Rubin D.B., Al Jarrah A., Li K., et al. Clinical predictors of neurotoxicity after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1536–42. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2816.
57. Curran K.J., Margossian S.P., Kernan N.A., et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood.* 2019;134(26):2361–8. DOI: 10.1182/blood.2019001641.
58. Santomaso B.D., Park J.H., Salloum D., et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2018;8(8):958–71. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1319.
59. Gust J., Hay K.A., Hanafi L.A., et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR T cells. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1404–19. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
60. Grant S.J., Grimshaw A.A., Silberstein J., et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: a systematic review. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(6):294–302. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.03.006.
61. Pennisi M., Jain T., Santomaso B.D., et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv.* 2020;4(4):676–86. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000952.
62. Herr M.M., Chen G.L., Ross M., et al. Identification of neurotoxicity after chimeric antigen receptor (CAR) T cell infusion without deterioration in the immune effector cell encephalopathy (ICE) score. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(11):e271–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.07.031.
63. Möhn N., Bonda V., Grote-Levi L., et al. Neurological management and work-up of neurotoxicity associated with CAR T cell therapy. *Neurol Res Pract.* 2022;4(1):1. DOI: 10.1186/s42466-021-00166-5.
64. Cohen A.D., Parekh S., Santomaso B.D., et al. Incidence and management of CAR T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood Cancer J.* 2022;12:32. DOI: 10.1038/s41408-022-00629-1.
65. Van Oekelen O., Aleman A., Upadhyaya B., et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR T cell therapy. *Nat Med.* 2021;27(12):2099–103. DOI: 10.1038/s41591-021-01564-7.
66. Koch C., Fleischer J., Popov T., et al. Diabetes insipidus and Guillain-Barré-like syndrome following CAR T cell therapy: a case report. *J Immunother Cancer.* 2023;11(1):e006059. DOI: 10.1136/jitc-2022-006059.
67. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
68. Bijlsma J.W.J., Welsing P.M.J., Woodworth T.G., et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016;388(10042):343–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4.
53. Diorio C., Shaw P.A., Pequignot E., et al. Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in critically ill children. *Blood Adv.* 2020;4(20):5174–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002592.
54. Powell M.Z., Mara K.C., Bansal R., et al. Procalcitonin as a biomarker for predicting bacterial infection in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *Cancer Med.* 2023;12(8):9228–35. DOI: 10.1002/cam4.5665.
55. Schuster S.J., Maziarz R.T., Rusch E.S., et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv.* 2020;4(7):1432–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001304.
56. Rubin D.B., Al Jarrah A., Li K., et al. Clinical predictors of neurotoxicity after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1536–42. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2816.
57. Curran K.J., Margossian S.P., Kernan N.A., et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood.* 2019;134(26):2361–8. DOI: 10.1182/blood.2019001641.
58. Santomaso B.D., Park J.H., Salloum D., et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2018;8(8):958–71. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1319.
59. Gust J., Hay K.A., Hanafi L.A., et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR T cells. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1404–19. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
60. Grant S.J., Grimshaw A.A., Silberstein J., et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: a systematic review. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(6):294–302. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.03.006.
61. Pennisi M., Jain T., Santomaso B.D., et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv.* 2020;4(4):676–86. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000952.
62. Herr M.M., Chen G.L., Ross M., et al. Identification of neurotoxicity after chimeric antigen receptor (CAR) T cell infusion without deterioration in the immune effector cell encephalopathy (ICE) score. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(11):e271–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.07.031.
63. Möhn N., Bonda V., Grote-Levi L., et al. Neurological management and work-up of neurotoxicity associated with CAR T cell therapy. *Neurol Res Pract.* 2022;4(1):1. DOI: 10.1186/s42466-021-00166-5.
64. Cohen A.D., Parekh S., Santomaso B.D., et al. Incidence and management of CAR T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood Cancer J.* 2022;12:32. DOI: 10.1038/s41408-022-00629-1.
65. Van Oekelen O., Aleman A., Upadhyaya B., et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR T cell therapy. *Nat Med.* 2021;27(12):2099–103. DOI: 10.1038/s41591-021-01564-7.
66. Koch C., Fleischer J., Popov T., et al. Diabetes insipidus and Guillain-Barré-like syndrome following CAR T cell therapy: a case report. *J Immunother Cancer.* 2023;11(1):e006059. DOI: 10.1136/jitc-2022-006059.
67. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
68. Bijlsma J.W.J., Welsing P.M.J., Woodworth T.G., et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016;388(10042):343–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4.

69. Le R.Q., Li L., Yuan W., et al. FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23(8):943–7. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0028.
70. Tolstykh D.A., Tsukur A.A., Lomkova E.A., et al. Vodnaya farmatsevticheskaya kompozitsiya levilimaba i ee primeneniye [Aqueous pharmaceutical composition of levilimab and its use]. Patent RF No. 2745814 C1; ZAO "BIOKAD" (patentoobladatel'). Zayavl. 05.06.2020; Opubl. 01.04.2021, Byul. No. 10.
71. Schuster S.J., Maziarz R.T., Rusch E.S., et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv*. 2020;4(7):1432–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001304.
72. Strati P., Ahmed S., Furqan F., et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(23):3272–6. DOI: 10.1182/blood.2020008865.
73. Nellan A., McCully C.M.L., Cruz Garcia R., et al. Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques. *Blood*. 2018;132(6):662–6. DOI: 10.1182/blood-2018-05-846428.
74. Balis F.M., Lester C.M., Chrousos G.P., et al. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol*. 1987;5(2):202–7. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.2.202.
75. Labar B., Suciu S., Willemze R., et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica*. 2010;95(9):1489–95. DOI: 10.3324/haematol.2009.018580.
76. Gardner R.A., Ceppi F., Rivers J., et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood*. 2019;134(24):2149–58. DOI: 10.1182/blood.2019001463.
77. Hines M.R., Knight T.E., McNerney K.O., et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(7):438.e1–e16. DOI: 10.1016/j.jct.2023.03.006.
78. Chen F., Teachey D.T., Pequignot E., et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. *J Immunol Methods*. 2016;434:1–8. DOI: 10.1016/j.jim.2016.03.005.
79. Titov A., Petukhov A., Staliarova A., et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis*. 2018;9(9):897. DOI: 10.1038/s41419-018-0918-x.
80. Zhang L., Wang S., Xu J., Zhang R., et al. Etanercept as a new therapeutic option for cytokine release syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10(1):16. DOI: 10.1186/s40164-021-00209-2.
81. Strati P., Ahmed S., Kebriaei P., et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(13):3123–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002328.
82. Бровко М.Ю., Новиков П.И., Набатчикова Е.А. и др. Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в лечении COVID-19 у госпитализированных больных. *Клиническая фармакология и терапия* 2022;31(3):9–15. DOI: 10.32756/0869-5490-2022-3-9-15.
83. Park J.H., Nath K., Devlin S.M., et al. CD19 CAR T-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. *Nat Med*. 2023;29(7):1710–7. DOI: 10.1038/s41591-023-02404-6.
84. Frigault M.J., Yao E., Berger T.R., et al. Single-cell dynamics of breakthrough toxicities following anakinra prophylaxis for axicabtagene ciloleucel in lymphoma. *Blood Adv*. 2025;9(9):2122–35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024015161.
85. Shi Y., Liu C.H., Roberts A.I., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell Res*. 2006;16(2):126–33. DOI: 10.1038/sj.cr.7310017.
69. Le R.Q., Li L., Yuan W., et al. FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23(8):943–7. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0028.
70. Tolstykh D.A., Tsukur A.A., Lomkova E.A., et al. Vodnaya farmatsevticheskaya kompozitsiya levilimaba i ee primeneniye [Aqueous pharmaceutical composition of levilimab and its use]. Patent RF No. 2745814 C1; ZAO "BIOKAD" (patentoobladatel'). Zayavl. 05.06.2020; Opubl. 01.04.2021, Byul. No. 10.
71. Schuster S.J., Maziarz R.T., Rusch E.S., et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. *Blood Adv*. 2020;4(7):1432–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001304.
72. Strati P., Ahmed S., Furqan F., et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(23):3272–6. DOI: 10.1182/blood.2020008865.
73. Nellan A., McCully C.M.L., Cruz Garcia R., et al. Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques. *Blood*. 2018;132(6):662–6. DOI: 10.1182/blood-2018-05-846428.
74. Balis F.M., Lester C.M., Chrousos G.P., et al. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol*. 1987;5(2):202–7. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.2.202.
75. Labar B., Suciu S., Willemze R., et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica*. 2010;95(9):1489–95. DOI: 10.3324/haematol.2009.018580.
76. Gardner R.A., Ceppi F., Rivers J., et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood*. 2019;134(24):2149–58. DOI: 10.1182/blood.2019001463.
77. Hines M.R., Knight T.E., McNerney K.O., et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(7):438.e1–e16. DOI: 10.1016/j.jct.2023.03.006.
78. Chen F., Teachey D.T., Pequignot E., et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. *J Immunol Methods*. 2016;434:1–8. DOI: 10.1016/j.jim.2016.03.005.
79. Titov A., Petukhov A., Staliarova A., et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis*. 2018;9(9):897. DOI: 10.1038/s41419-018-0918-x.
80. Zhang L., Wang S., Xu J., Zhang R., et al. Etanercept as a new therapeutic option for cytokine release syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10(1):16. DOI: 10.1186/s40164-021-00209-2.
81. Strati P., Ahmed S., Kebriaei P., et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(13):3123–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002328.
82. Brovko M.Yu., Novikov P.I., Nabatchikova E.A., et al. Comparative efficacy of olokizumab and tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(3):9–15 (In Russian). DOI: 10.32756/0869-5490-2022-3-9-15.
83. Park J.H., Nath K., Devlin S.M., et al. CD19 CAR T-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. *Nat Med*. 2023;29(7):1710–7. DOI: 10.1038/s41591-023-02404-6.
84. Frigault M.J., Yao E., Berger T.R., et al. Single-cell dynamics of breakthrough toxicities following anakinra prophylaxis for axicabtagene ciloleucel in lymphoma. *Blood Adv*. 2025;9(9):2122–35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024015161.
85. Shi Y., Liu C.H., Roberts A.I., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell Res*. 2006;16(2):126–33. DOI: 10.1038/sj.cr.7310017.

86. Yi Y., Chai X., Zheng L., et al. CRISPR-edited CART with GM-CSF knockout and auto secretion of IL6 and IL1 blockers in patients with hematologic malignancy. *Cell Discov.* 2021;7(1):27. DOI: 10.1038/s41421-021-00255-4.
87. Kenderian S.S., Oluwole O.O., McCarthy P.L., et al. ZUMA-19: A phase 1/2 multicenter study of lenzilumab use with axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL). *Blood.* 2020;136(Suppl 1):6–7.
88. Banerjee R., Marsal J., Huang C.Y., et al. Early time-to-tocilizumab after B cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in myeloma. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):477.e1–e7. DOI: 10.1016/j.jct.2021.03.004.
89. Penack O., Peczynski C., Boreland W., et al. Management of complications of chimeric antigen receptor T-cell therapy: a report by the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2024;109(11):3557–65. DOI: 10.3324/haematol.2023.284810.
90. McNerney K.O., Si Lim S.J., Ishikawa K., et al. HLH-like toxicities predict poor survival after the use of tisagenlecleucel in children and young adults with B-ALL. *Blood Adv.* 2023;7(12):2758–71. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008893.
91. Lichtenstein D.A., Schischlik F., Shao L., et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. *Blood.* 2021;138(24):2469–84. DOI: 10.1182/blood.2021011898.
92. 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. *Front Immunol.* 2020;11:524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.
93. Diorio C., Vatsayan A., Talleur A.C., et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities. *Blood Adv.* 2022;6(11):3398–403. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022006983.
94. Cai W., Lu Y., He H., et al. Efficacy of emapalumab in the management of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy associated cytokine release syndrome: A report of two cases. *Oncol Lett.* 2024;29(2):71. DOI: 10.3892/ol.2024.14817.
95. Baldo F., Erkens R.G.A., Mizuta M., et al. Current treatment in macrophage activation syndrome worldwide: a systematic literature review to inform the METAPHOR project. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(1):32–44. DOI: 10.1093/rheumatology/keae391.
96. Zhang Q., Zhao Y.Z., Ma H.H., et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2022;139(24):3493–504. DOI: 10.1182/blood.2021014860.
97. Myachikova V.Yu., Maslyanskiy A.L., Moiseeva O.M. Idiopathic recurrent pericarditis — a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiya.* 2021;61(1):72–7. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1475.
98. Samsonov M., Bogin V., Van Tassell B.W., Abbate A. Interleukin-1 blockade with RPH-104 in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: study design and rationale. *J Transl Med.* 2021;19:169. DOI: 10.1186/s12967-021-02828-z.
99. Krotkova A., Shipaeva E., Luetjens C.M., et al. Toxicity and Pharmacokinetics of novel IL-1 Trap heterodimeric fusion protein. *Toxicol Lett.* 2015;238(2):S311. ISSN 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.08.889.
86. Yi Y., Chai X., Zheng L., et al. CRISPR-edited CART with GM-CSF knockout and auto secretion of IL6 and IL1 blockers in patients with hematologic malignancy. *Cell Discov.* 2021;7(1):27. DOI: 10.1038/s41421-021-00255-4.
87. Kenderian S.S., Oluwole O.O., McCarthy P.L., et al. ZUMA-19: A phase 1/2 multicenter study of lenzilumab use with axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL). *Blood.* 2020;136(Suppl 1):6–7.
88. Banerjee R., Marsal J., Huang C.Y., et al. Early time-to-tocilizumab after B cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in myeloma. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):477.e1–e7. DOI: 10.1016/j.jct.2021.03.004.
89. Penack O., Peczynski C., Boreland W., et al. Management of complications of chimeric antigen receptor T-cell therapy: a report by the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2024;109(11):3557–65. DOI: 10.3324/haematol.2023.284810.
90. McNerney K.O., Si Lim S.J., Ishikawa K., et al. HLH-like toxicities predict poor survival after the use of tisagenlecleucel in children and young adults with B-ALL. *Blood Adv.* 2023;7(12):2758–71. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008893.
91. Lichtenstein D.A., Schischlik F., Shao L., et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. *Blood.* 2021;138(24):2469–84. DOI: 10.1182/blood.2021011898.
92. 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. *Front Immunol.* 2020;11:524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.
93. Diorio C., Vatsayan A., Talleur A.C., et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities. *Blood Adv.* 2022;6(11):3398–403. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022006983.
94. Cai W., Lu Y., He H., et al. Efficacy of emapalumab in the management of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy associated cytokine release syndrome: A report of two cases. *Oncol Lett.* 2024;29(2):71. DOI: 10.3892/ol.2024.14817.
95. Baldo F., Erkens R.G.A., Mizuta M., et al. Current treatment in macrophage activation syndrome worldwide: a systematic literature review to inform the METAPHOR project. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(1):32–44. DOI: 10.1093/rheumatology/keae391.
96. Zhang Q., Zhao Y.Z., Ma H.H., et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2022;139(24):3493–504. DOI: 10.1182/blood.2021014860.
97. Myachikova V.Yu., Maslyanskiy A.L., Moiseeva O.M. Idiopathic recurrent pericarditis — a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiya.* 2021;61(1):72–7. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1475.
98. Samsonov M., Bogin V., Van Tassell B.W., Abbate A. Interleukin-1 blockade with RPH-104 in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: study design and rationale. *J Transl Med.* 2021;19:169. DOI: 10.1186/s12967-021-02828-z.
99. Krotkova A., Shipaeva E., Luetjens C.M., et al. Toxicity and Pharmacokinetics of novel IL-1 Trap heterodimeric fusion protein. *Toxicol Lett.* 2015;238(2):S311. ISSN 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.08.889.

Информация об авторах

Лепик Кирилл Викторович*, кандидат медицинских наук, руководитель отдела биотехнологий НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lepikkv@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>

Дергачева Татьяна Юрьевна, директор департамента по медицинской поддержке онкологических продуктов Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»,
e-mail: dergacheva@rpharm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2743-5438>

Попова Марина Олеговна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: marina.popova.spb@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8536-5495>

Андрианов Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, научный советник научной группы исследований в онкологии отдела медицинской документации департамента доклинической и клинической разработки медицинской дирекции АО «Р-Фарм»,
e-mail: an.andrianov@rpharm.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9298-7521>

Самсонов Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, медицинский директор медицинской дирекции АО «Р-Фарм».
e-mail: samsonov@r-pharm.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>

Моисеев Иван Сергеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: moisiv@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 24.04.2025

Принята к печати: 10.06.2025

Information about the authors

Kirill V. Lepik*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Biotechnology Department, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: lepikkv@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>

Tatyana Yu. Dergacheva, Director of the Department for Medical Support of Oncology Products, Medical Directorate, JSC "R-Pharm",
e-mail: dergacheva@rpharm.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2743-5438>

Marina O. Popova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Faculty of Postgraduate Education named after Professor B.V. Afanasyev, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: marina.popova.spb@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8536-5495>

Andrey N. Andrianov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Advisor, Medical Documentation Division, Department of Preclinical and Clinical Development, Medical Directorate, JSC "R-Pharm",
e-mail: an.andrianov@rpharm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9298-7521>

Mikhail Yu. Samsonov, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Medical Directorate, JSC "R-Pharm",
e-mail: samsonov@r-pharm.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>

Ivan S. Moiseev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: moisiv@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

* Corresponding author

Received 24 Apr 2025

Accepted 10 Jun 2025