https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.027

Конопля Н.Е.✉, Савич Т.В., Быданов О.И., Жаркова Е.Ю., Каленик О.А., Дорошенко Т.М., Северин И.Н., Матусевич В.А., Поляков С.Л.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Вторичные иммунодефициты после CAR-T-клеточной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Конопля Н.Е. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи; Савич Т.В., Жаркова Е.Ю., Каленик О.А. – сбор и обработка материала, редактирование; Быданов О.И. – статистическая обработка, редактирование; Дорошенко Т.М., Северин И.Н., Матусевич В.А. – анализ данных, редактирование; Поляков С.Л. – научное руководство.
Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 02.10.2025
Принята: 10.11.2025
Контакты: nkonoplya@mail.ru

Резюме

Введение. В-клеточная аплазия, гипогаммаглобулинемия и связанные с ними поздние инфекции, которые являются признанными долгосрочными осложнениями CAR-T, все еще нуждаются в дальнейшем изучении в больших когортах с более длительным наблюдением. Гипогаммаглобулинемия является наиболее распространенным эффектом on target, off-tumor, связанным с CD19 CAR-T-клеточной терапией.
Цель. Выявление частоты и характеристика факторов риска гипогаммаглобулинемии, инфекций для более глубокого понимания иммунологического воздействия CAR-T-терапии на уже уязвимую группу пациентов.
Материалы и методы. В наше исследование были включены 70 пациентов с диагнозом «рецидивная/рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома», получивших CD19 CAR-T-клеточную терапию с июня 2021 года по июнь 2025 года на базе ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. К моменту завершения исследования 24 пациента (34,2%) скончались. Статистическая обработка данных выполнена посредством программы R-statistics версия 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.
Результаты. У 78% пациентов после CAR-T-клеточной терапии в сроки до 6 месяцев и у 72,9% – в сроки до 1 года наблюдалась гипогаммаглобулинемия, сохранявшаяся более 12 месяцев после лечения. При стратификации по тяжести заболевания пациенты с умеренной гипогаммаглобулинемией составляли самую большую группу, до 40,8% к 12 месяцам. Кроме того, у 27,2% пациентов с нормальным уровнем IgG до CAR-T-терапии гипогаммаглобулинемия развилась в течение первых 3 месяцев после терапии. У 22,9% пациентов возникли инфекционные осложнения, в среднем 0,95 случая инфекционного эпизода на пациента. Факторами риска развития инфекционных осложнений были длительность В-клеточной аплазии, превышающая медианное значение (более 300 дней), а также наличие любой степени гипогаммаглобулинемии. Наличие гипогаммаглобулинемии до начала CAR-T-терапии значительно увеличивало вероятность развития гипогаммаглобулинемии после CAR-T-терапии. Из 70 пациентов 16 (22,8%) получили заместительную терапию иммуноглобулинами

в течение периода наблюдения. Средний уровень IgG до проведения заместительной терапии у этих пациентов составил 2,9 г/л. Среднее число введений на одного пациента составило 3 инфузии иммуноглобулина.
Выводы. Необходимы проспективные исследования для полной характеристики степени нарушения иммунной регуляции у этих пациентов, определения связи данной иммунной дисфункции с клиническим заболеванием, риском инфекции и нуждаемостью в заместительной терапии иммуноглобулинами для снижения заболеваемости и смертности.
Ключевые слова: рецидивная/рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома, анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия, гипогаммаглобулинемия, инфекционные осложнения

Konoplya N.✉, Savich T., Bydanov O., Zharkova E., Kalenik O., Doroshenko T., Severin I., Matusevich V., Polyakov S.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Secondary Immunodeficiency after CAR-T Cell Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Konoplya N. – concept and design of the study, literature review on the topic of the article, writing the article; Savich T., Zharkova E., Kalenik O. – collection and processing of materials, editing; Bydanov O. – statistical processing, editing; Doroshenko T., Severin I., Matusevich V. – data analysis, editing; Polyakov S. – scientific supervision.
Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 02.10.2025
Accepted: 10.11.2025
Contacts: nkonoplya@mail.ru

Abstract

Introduction. B-cell aplasia, hypogammaglobulinemia, and related infections, which are recognized long-term complications of CAR-T, still need to be further studied in larger cohorts with longer follow-up. Hypogammaglobulinemia is the most common "on target, off-tumor" effect associated with anti-CD19 CAR-T cell therapy.
Purpose. To identify the frequency and characterization of risk factors for hypogammaglobulinemia and infections in order to better understand the immunological effects of CAR-T therapy in this group of patients.
Materials and methods. Our study included 70 patients diagnosed with recurrent/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma who received CD19 CAR-T cell therapy from June 2021 to June 2025 on the basis of the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. By the time the study was completed, 24 patients (34.2%) had died. Statistical data processing was performed using the R-statistics program version 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.
Results. 78% of patients after CAR-T cell therapy for up to 6 months and 72.9% for up to one year had hypogammaglobulinemia that persisted for more than 12 months after treatment. When stratified by severity of the disease, patients with moderate hypogammaglobulinemia made up the largest group, up to 40.8% by 12 months. In addition, 27.2% of patients with normal Ig G levels before CAR-T therapy developed

hypogammaglobulinemia within the first 3 months after therapy. 22.9% of patients developed infectious complications, with an average of 0.95 cases of infectious episodes per patient. The risk factors for the development of infectious complications were the duration of B-cell aplasia exceeding the median value (more than 300 days), as well as the presence of any degree of hypogammaglobulinemia. The presence of hypogammaglobulinemia before CAR-T therapy significantly increased the likelihood of developing hypogammaglobulinemia after CAR-T therapy. Of the 70 patients, 16 (22.8%) received immunoglobulin replacement therapy during the follow-up period. The average IgG level before replacement therapy in these patients was 2.9 g/l. The average number of injections per patient was 3 infusions of immunoglobulin.

Conclusions. Prospective studies are needed to fully characterize the degree of impaired immune regulation in these patients, to determine the relationship of this immune dysfunction with clinical disease, the risk of infection, and the need for immunoglobulin replacement therapy to reduce morbidity and mortality.

Keywords: recurrent/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma, anti-CD19 CAR-T cell therapy, hypogammaglobulinemia, infectious complications

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T) применяется в качестве стандарта для лечения многих рецидивирующих/рефрактерных В-клеточных или плазмоклеточных злокачественных опухолей и обеспечивает стойкую ремиссию и длительную выживаемость для данной подгруппы пациентов [1–5]. Несмотря на успех, терапия CAR-T-клетками имеет уникальный профиль токсичности.

Краткосрочные осложнения CAR-T-терапии, которые обычно возникают в течение первых 30 дней лечения, такие как синдром выброса цитокинов (CRS), синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), миелотоксичность с риском инфекционных осложнений, хорошо описаны в литературе [6]. Предполагается, что данные эффекты обусловлены высвобождением высоких концентраций провоспалительных цитокинов [7–10].

Однако В-клеточная аплазия, гипогаммаглобулинемия и связанные с ними поздние инфекции, которые являются признанными долгосрочными осложнениями CAR-T, все еще нуждаются в дальнейшем изучении в больших когортах с более длительным наблюдением [11, 12].

CAR-T-клетки нацелены на поверхностный антиген CD19, который экспрессируется как на злокачественных, так и на нормальных В-лимфоцитах [11]. Антиген CD19 экспрессируется со стадии про-В-клеток и сохраняется на всех последующих этапах дифференцировки В-лимфоцитов вплоть до стадии зрелых клеток, но отсутствует на плазматических клетках (рис. 1).

В результате воздействия CAR-T происходит истощение всей популяции CD19+ В-клеток, включая здоровые. Это приводит к иммунной дисфункции, которая может проявляться в виде В-клеточной аплазии и гипогаммаглобулинемии – сниженного уровня иммуноглобулинов в крови. Это так называемый эффект on target, off-tumor.

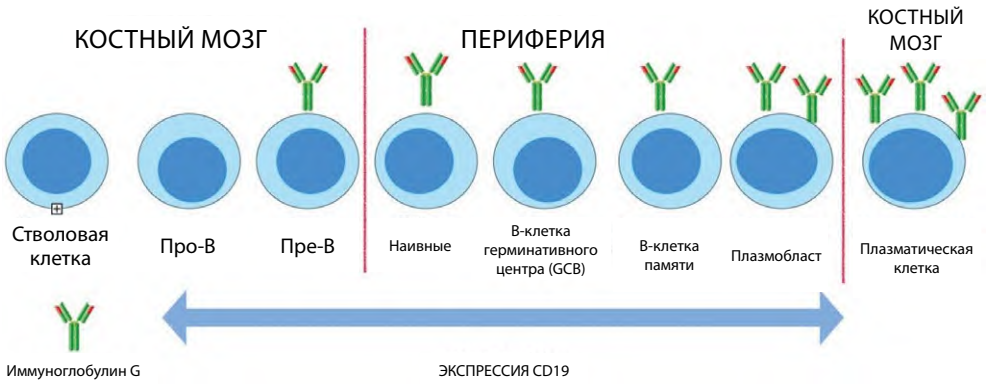


Рис. 1. Дифференцировка В-клеток и экспрессия CD19
Fig. 1. B-cell differentiation and CD19 expression

Гипогаммаглобулинемия может развиться уже через 15 дней после инфузии CAR-T-клеточного продукта и сохраняться в течение 3–4 лет после лечения [11–13]. В одном исследовании у 67% пациентов отмечалась гипогаммаглобулинемия, сохраняющаяся более 90 дней после проведения CAR-T [11]. Как и при других состояниях, сопровождающихся истощением В-клеточного звена, имеются данные, указывающие на то, что гипогаммаглобулинемия, ассоциированная с CAR-T-терапией, повышает восприимчивость к инфекциям [14–16].

Необходимы дополнительные исследования для полной характеристики степени нарушения иммунной регуляции у этих пациентов и определения связи данной иммунной дисфункции с клиническим заболеванием, риском инфекции и нуждаемостью во вмешательстве, таком как заместительная терапия иммуноглобулинами, для снижения риска заболеваемости и смертности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье мы характеризуем факторы риска гипогаммаглобулинемии и инфекций, чтобы глубже понять иммунологическое воздействие CAR-T-терапии на уже уязвимую группу пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Демографические данные. В исследование были включены 70 пациентов, получивших anti-CD19 CAR-T-клеточную терапию с июня 2021 года по июнь 2025 года на базе ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Медиана возраста составляла 47 лет (23–68 лет). Из них 42 (60%) были мужчины и 28 (40%) женщины. Показаниями к проведению CAR-T-клеточной терапии являлись: агрессивные лимфомы (лимфома Беркитта, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, первичная медиастинальная лимфома) – у 49 (70%) пациентов, фолликулярная лимфома – у 16 (22,8%), лимфома зоны мантии – у 4 (5,7%) и 1 пациент с экстрамедуллярным рецидивом острого лимфобластного лейкоза. К моменту завершения исследования 24 пациента (34,2%) скончались. Заместительная терапия иммуноглобулинами была проведена 16 пациентам (22,8%) (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Patient characteristics

Количество пациентов	70 (100,0%)
Медиана возраста, лет	47 (23–68)
Возраст <60 лет	57 (81,4%)
Возраст ≥60 лет	13 (18,6%)
Пол: – мужчины – женщины	 42 (60,0%) 28 (40,0%)
Показания для anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии: – лимфома Беркитта – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности – первичная медиастинальная лимфома – лимфома из клеток зоны мантии – фолликулярная лимфома	 4 35 3 10 4 16
Количество линий ХТ до CAR-T-клеточной терапии: – 1 – 2 – 3 – 4 и более	 14 (20,0%) 25 (35,7%) 18 (25,75) 13 (18,6%)
Снижение уровня IgG до CAR-T-клеточной терапии	36 (51,4%)
Проведение заместительной терапии иммуноглобулинами	16 (22,8%)

Определение гипогаммаглобулинемии и В-клеточной аплазии. Гипогаммаглобулинемия определялась по уровню IgG ≤6 г/л (нормальные референсные значения в сыворотке крови – 7–16 г/л). Гипогаммаглобулинемия далее разделялась на легкую (4 г/л ≤ IgG <6 г/л), умеренную (2 г/л ≤ IgG <4 г/л) и тяжелую (IgG <2 г/л). Количество и процент В-клеток измеряли с помощью проточной цитометрии. В-клеточная аплазия выявлялась по отсутствию популяции В-клеток. Длительность В-клеточной аплазии измерялась по количеству дней после CD19 CAR-T-терапии, пока популяция В-клеток не достигала >1% от общей популяции лейкоцитов.

Определение инфекции. Инфекции документировались с 30-го дня до даты последнего контроля. Задокументированная лихорадка и нейтропения с микробиологическим диагнозом и без него в течение первых 30 дней после инфузии клеток не включались в анализ.

Бактериальные и вирусные инфекции регистрировались при наличии микробиологического подтверждения в сочетании с симптомами, или в случае инфекций, специфичных для определенной локализации, без микробиологического подтверждения при наличии подтверждающих рентгенологических или физикальных данных и лечения антимикробными препаратами. Инвазивное грибковое заболевание определялось как доказанное или вероятное в соответствии с критериями пересмотренной Европейской организации по исследованию и лечению рака и Группы по изучению микозов (EORTC/MSG) [17]. Инфекции также классифицировались по локализации органов, включая инфекции кровотока, дыхательных путей, мочеполовых органов, брюшной полости или желудочно-кишечного тракта, а также инфекции

кожи и мягких тканей. Респираторные инфекции определялись как микробиологически подтвержденные инфекции (бактериальные, вирусные или грибковые), поражающие легкие, верхние дыхательные пути и пазухи, а также пневмония без микробиологических данных, но с подтверждающими клиническими симптомами, задокументированными рентгенологическими или другими результатами осмотра, а также лечением направленными противомикробными препаратами. Датой диагностики инфекции считалась дата первой микробиологической диагностики, если микробиологический диагноз отсутствовал на момент начала антимикробной терапии.

Тяжесть инфекции определялась в соответствии с критериями токсичности Национального института рака CTCAE v5.0: легкие инфекции, не требующие лечения, умеренные инфекции, требующие лечения пероральными противомикробными препаратами, тяжелые инфекции, требующие госпитализации или лечения внутривенными противомикробными препаратами, опасные для жизни инфекции, определяемые как те, которые осложнились гипотонией или другими опасными для жизни событиями, и смертельные инфекции, определяемые как те, которые внесли значительный вклад в смерть [18].

Антиинфекционная профилактика. С целью оценки микробиологического статуса пациента проводились еженедельные скрининговые бактериологические посевы со слизистой полости рта, вульвы / крайней плоти, посевы мочи и кала.

С целью скрининга вирусных инфекций осуществлялось повторное исследование крови 2 раза в неделю (первичное исследование крови проводится на этапе скрининга) методом ПЦР к вирусам герпеса 1, 2, 6-го типов, ВЭБ, ЦМВ.

Не существует единых стандартизированных подходов к режимам антимикробной и противогрибковой профилактики у реципиентов CD19 CAR-T-клеток. Тактика антимикробной и противогрибковой профилактики определяется эпидемиологической ситуацией медицинского учреждения, в котором проводится клеточная терапия.

С первого дня лимфодеплеции пациенты получали плановую противовирусную профилактику ацикловиром 400 мг 2 раза в сутки в течение как минимум 6 месяцев после инфузии и профилактику пневмоцистной инфекции триметопримом-сульфаметоксазолом 480 мг 2 раза в день 3 дня в неделю в течение 6 месяцев. Пациенты также получали антибактериальную профилактику левофлоксацином 500 мг 1 раз в сутки до выхода из нейтропении (АЧН $>0{,}5\times10^9$/л) и противогрибковую профилактику флюконазолом 400 мг 1 раз в сутки до выхода из нейтропении (АЧН $>0{,}5\times10^9$/л).

Статистический анализ. Анализ данных осуществлялся с использованием методов описательной статистики. Для сравнения качественных переменных использован χ^2-тест, количественных переменных – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p<0{,}05$.

Для многофакторного анализа использовалась логистическая регрессия, ее результаты представлены в виде диаграммы Forest Plot.

Все статистические расчеты проводились с использованием R-statistics версия 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.

Методы статистического анализа позволили выявить важные закономерности и тенденции в представленных результатах, обеспечивая основу для интерпретации данных и формирования выводов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 70 пациентов уровень IgG был определен до начала anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии, из них у 36 (51,4%) уже до лечения выявлялась гипогаммаглобулинемия (IgG ≤6 г/л). После терапии у 79,9% пациентов уровень IgG снижался уже в течение первых 3 месяцев после терапии, оставаясь таковым у такого же количества пациентов к 6 месяцам (78%) и к 12 месяцам (72,9%). Через 12 месяцев и более после введения CAR-T-клеток гипогаммаглобулинемия сохранялась у 49,9% пациентов.

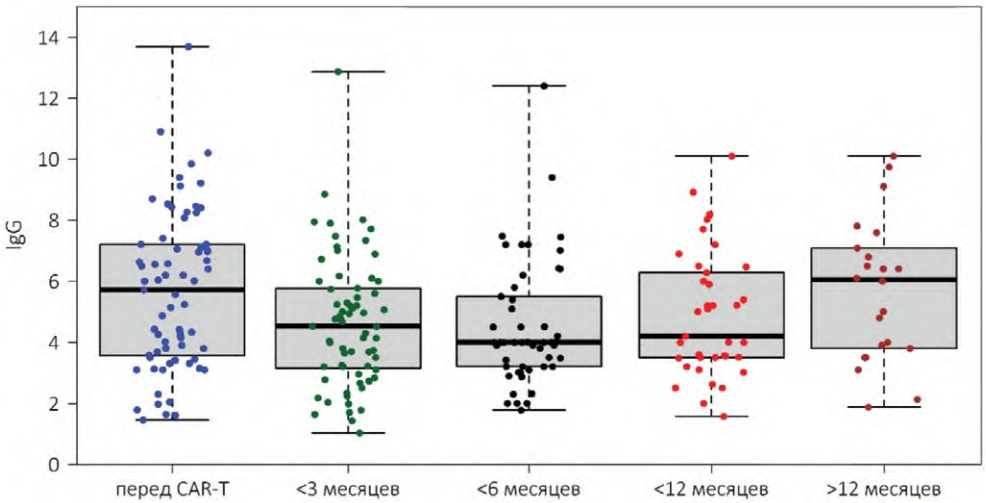


Рис. 2. Уровень IgG до и после CAR-T-терапии
Fig. 2. IgG levels before and after CAR-T therapy

Таблица 2
Пациенты с гипогаммаглобулинемией до и после 3, 6, 12 и >12 месяцев после CAR-T-клеточной терапии
Table 2
Patients with hypogammaglobulinemia before and after 3, 6, 12 and >12 months after CAR-T cell therapy

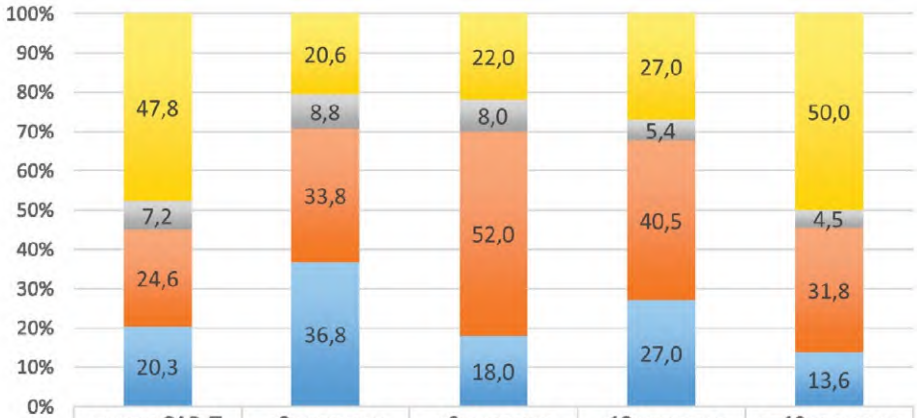
Параметры	Перед CAR-T		<3 месяцев		<6 месяцев		<12 месяцев		≥12 месяцев	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	70	100,0	68	100,0	50	100,0	37	100,0	22	100,0
Легкая	14	20,0	25	36,8	9	18,0	10	27,0	3	13,6
Средняя	17	24,3	23	33,8	26	52,0	15	40,5	7	31,8
Тяжелая	5	7,1	6	8,8	4	8,0	2	5,4	1	4,5
Норма	33	48,6	14	20,6	11	22,0	10	27,0	11	50,0
IgG, г/л (медиана средних значений всех измерений периода)	5,67		4,61		4,49		4,88		5,69	
p по сравнению с перед CAR-T			0,001		0,011		0,110		0,920	

Медиана уровня IgG значительно снизилась после CAR-T-терапии (до и после: 5,67 г/л против 4,8 г/л; p=0,001) и сохранялась в течение 6 месяцев после CAR-T-терапии (p=0,011) (рис. 2, табл. 2).

Гипогаммаглобулинемия была дополнительно стратифицирована на легкую, умеренную и тяжелую по уровню IgG. На временных точках 3, 6, 12 месяцев и более 12 месяцев после CAR-T-терапии доля пациентов с легкой гипогаммаглобулинемией составила 13,6–36,8%, с умеренной 31,8–40,5% и с тяжелой менее 8,8% (рис. 3, табл. 2).

Медиана продолжительности аплазии В-клеток составила 300 дней (межквартильный размах: 90–539).

В нашем исследовании у 33 пациентов (47,8%) уровень IgG до проведения anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии находился в пределах нормы. Из них у 19 (27,2%) развилась гипогаммаглобулинемия в течение первых 3 месяцев после лечения. К 12 месяцам после CAR-T-терапии у 14 (20,8%) пациентов с исходно нормальным уровнем IgG была выявлена гипогаммаглобулинемия.



	перед CAR-T	<3 месяцев	<6 месяцев	<12 месяцев	>=12 месяцев
Норма	33	14	11	10	11
Тяжелая	5	6	4	2	1
Средняя	17	23	26	15	7
Легкая	14	25	9	10	3

Рис. 3. Пациенты с гипогаммаглобулинемией до и после 3, 6, 12 и >12 месяцев после CAR-T
Fig. 3. Patients with hypogammaglobulinemia before and after 3, 6, 12 and >12 months after CAR-T

Таблица 3
Структура инфекционных осложнений
Table 3
Structure of infectious complications

Вид инфекции	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Всего	%
Инфекции кровотока	0	0	2	2	11,8
Инфекции верхних дыхательных путей	2	11	0	13	76,5
Пневмония	0	0	2	2	11,8
ВСЕГО	2	11	4	17	100

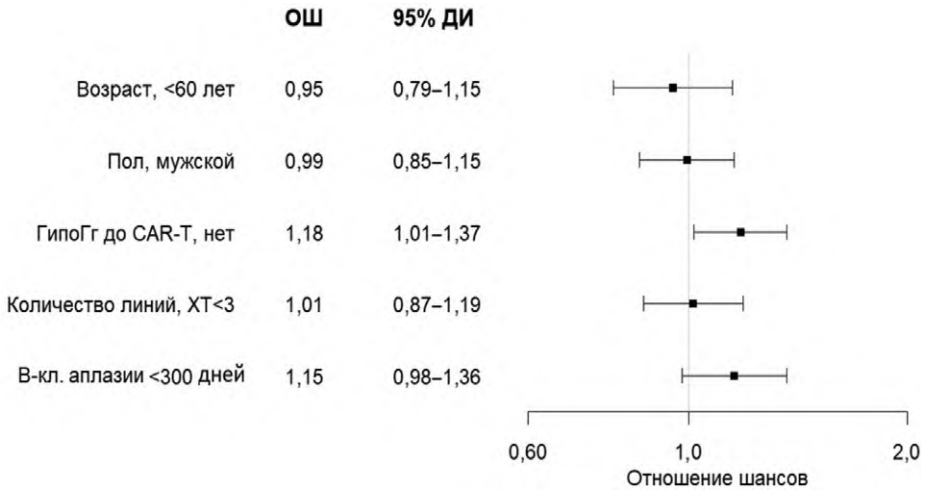


Рис. 4. Анализ факторов риска гипогаммаглобулинемии
Fig. 4. Analysis of risk factors for hypogammaglobulinemia

Средний уровень IgG у пациентов, не имевших гипогаммаглобулинемии до начала терапии, значимо снизился после введения CAR-T (до лечения 7,9 г/л, после лечения 5,2 г/л; p<0,001).

Из 70 пациентов 16 (22,8%) получили заместительную терапию иммуноглобулинами в течение периода наблюдения. Средний уровень IgG до проведения заместительной терапии у этих пациентов составил 2,9 г/л. После лечения этот показатель составил 8,5 г/л. Среднее число введений на одного пациента составило 3 инфузии иммуноглобулина.

Инфекционные осложнения. После проведения anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии у 16 из 70 пациентов (22,9%) развились инфекционные осложнения, всего было зарегистрировано 17 эпизодов инфекции у 16 пациентов (табл. 3).

Из 70 пациентов 4 (5,7%) были госпитализированы в стационар по поводу инфекции и 13 (18,6%) обращались в учреждения здравоохранения, но не были госпитализированы (табл. 3). Преобладающим типом были инфекции верхних дыхательных путей, на долю которых пришлось 76,5% всех случаев. При этом они преимущественно соответствовали умеренной степени тяжести (Grade 2). Тяжелые инфекции зафиксированы в 4 случаях (23,5% от всех инфекций), из них 2 случая были инфекциями кровотока и 2 – пневмонии. Инвазивное грибковое заболевание не зафиксировано.

Факторы риска гипогаммаглобулинемии. Оценивались факторы риска гипогаммаглобулинемии после терапии CAR-T, включая возраст на момент лечения, пол, количество линий предшествующей химиотерапии, наличие гипогаммаглобулинемии до терапии CAR-T, было ли время аплазии В-клеток больше или меньше медианного значения (рис. 4).

Хотя возраст, пол, количество линий терапии не были в значительной степени связаны с гипогаммаглобулинемией после CAR-T-терапии, наличие гипогаммаглобулинемии до CAR-T-терапии и продолжительность аплазии В-клеток значительно

увеличивали шансы развития гипогаммаглобулинемии после CAR-T-терапии (отношение шансов 1,18 (95% ДИ 1,01–1,37) и 1,15 (95% ДИ 0,98–1,36)).

Также были оценены факторы риска развития инфекционных осложнений после CAR-T-клеточной терапии (рис. 5).

Мужской пол, длительность В-клеточной аплазии, превышающая медианное значение (более 300 дней), а также наличие любой степени гипогаммаглобулинемии были ассоциированы со значительным увеличением частоты инфекционных осложнений после CAR-T-клеточной терапии. Количество предшествующих линий химиотерапии не влияло на частоту развития инфекционных осложнений.

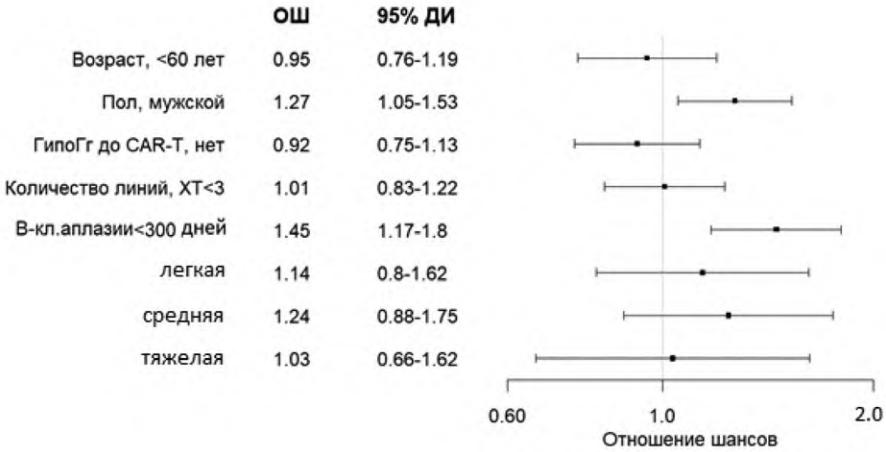


Рис. 5. Факторы риска инфекционных осложнений
Fig. 5. Risk factors for infectious complications

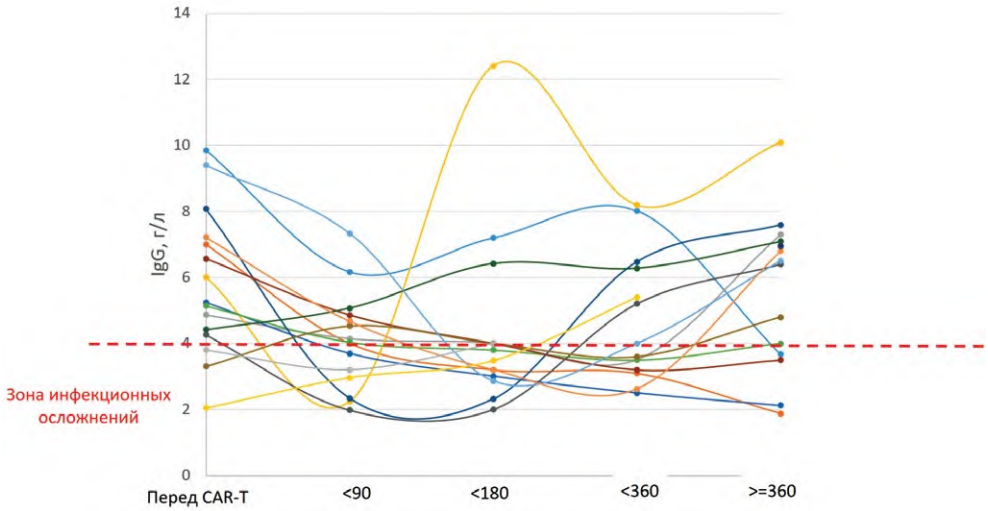


Рис. 6. Динамика уровней иммуноглобулина у пациентов с инфекционными осложнениями
Fig. 6. Dynamics of immunoglobulin levels in patients with infectious complications

Мы проанализировали динамику уровней иммуноглобулина у пациентов с инфекционными осложнениями. Выявлено, что инфекционные осложнения возникали при уровне иммуноглобулина ниже 4 г/л вне зависимости от сроков после инфузии CAR-T-клеточного продукта (рис. 6).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Гипогаммаглобулинемия является наиболее распространенным эффектом on target, off-tumor, связанным с терапией CD19 CAR-T.

Мы выявили, что у 78% пациентов после CAR-T-клеточной терапии в сроки до 6 месяцев и у 72,9% – в сроки до 1 года наблюдалась гипогаммаглобулинемия, сохранявшаяся более 12 месяцев после лечения. Отмечалось значительное снижение среднего уровня IgG в течение 3, 6, 12 и более месяцев после CAR-T-терапии ($p<0,001$ для всех).

При стратификации по тяжести заболевания пациенты с умеренной гипогаммаглобулинемией составляли самую большую группу, до 40,8% к 12 месяцам.

Кроме того, у 27,2% пациентов с нормальным уровнем IgG до CAR-T-терапии гипогаммаглобулинемия развилась в течение первых 3 месяцев после терапии.

Примечательно, что более чем у 50% пациентов выявлена гипогаммаглобулинемия, которая имела место до начала CAR-T-терапии. Это может быть связано с основным злокачественным заболеванием пациента, предшествующими линиями иммунохимиотерапии с включением ритуксимаба или, возможно, с первичным иммунодефицитом. Свой вклад в снижение уровня иммуноглобулина может также вносить лимфодеплетирующая химиотерапия, включающая флударабин и циклофосфамид, назначенная до начала CAR-T-клеточной терапии.

В данном исследовании мы описали факторы риска гипогаммаглобулинемии после CAR-T-клеточной терапии. Как и ожидалось, наличие гипогаммаглобулинемии до начала CAR-T-терапии значительно увеличивало вероятность развития гипогаммаглобулинемии после CAR-T-терапии.

У 22,9% пациентов развились инфекционные осложнения, в среднем 0,95 случая инфекционного эпизода на пациента.

Факторами риска развития инфекционных осложнений были длительность B-клеточной аплазии, превышающая медианное значение (более 300 дней), а также наличие любой степени гипогаммаглобулинемии.

Сопроводительная терапия играет ключевую роль в лечении инфекций у пациентов после CAR-T-клеточной терапии. Антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия и профилактика пневмоцистной инфекции, применяемые нами, описаны выше.

Практические рекомендации Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT), Объединенного аккредитационного комитета ISCT и EBMT (JACIE) и Европейской гематологической ассоциации (EHA) указывают, что уровень IgG и аплазию B-клеток следует контролировать перед инфузией CAR-T-клеточной терапии и ежемесячно, как минимум в течение 3–6 месяцев после нее [19]. 83% детей с B-ОЛЛ в исследовании ELIANA (NCT02435849) имели продолжающуюся аплазию B-клеток через 6 месяцев [20]. В исследовании ZUMA-1 (NCT02348216) у 25% пациентов, ответивших на терапию, отметили продолжающуюся аплазию B-клеток через 12 месяцев [21].

У взрослых долгоживущие плазматические клетки после анти-CD19 CAR-T могут оказывать иммунозащитный эффект, но распространенным подходом является замещение иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии (<4 г/л) при серьезных или рецидивирующих/хронических инфекциях.

Данные об эффективности заместительной терапии иммуноглобулинами при CAR-T-клеточной терапии ограничены, и текущие рекомендации в основном экстраполированы на первичные иммунодефициты (например, агаммаглобулинемию Брутона). Одно исследование показало, что повышение уровня сывороточного иммуноглобулина G привело к значительному снижению частоты сино-пульмональных инфекций после CAR-T [22]. Цель заместительной терапии иммуноглобулинами – поддерживать сывороточные уровни >4 г/л у взрослых и в пределах возрастной нормы у детей, титруя в зависимости от частоты возникновения инфекции.

Внутривенные иммуноглобулины (0,4 г/кг) и подкожные иммуноглобулины (0,1–0,15 г/кг) вводятся каждые 3–4 недели и еженедельно соответственно. После достижения устойчивого состояния уровни следует измерять каждые 3 месяца.

Заместительную терапию иммуноглобулинами следует прекращать после восстановления количества функциональных В-клеток. В-клеточная аплазия также служит суррогатным показателем персистенции функциональных CAR-T-клеток и может быть полезна при принятии клинических решений.

По нашим данным, так называемая зона инфекционного контроля также была ниже уровня иммуноглобулина 4 г/л. Это позволяет выделить группу пациентов высокого риска инфекций, требующую усиленного мониторинга. Этим пациентам может потребоваться более тщательное наблюдение и более регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами для снижения риска рецидивирующих и тяжелых инфекций.

С другой стороны, преимущества профилактики с помощью заместительной терапии иммуноглобулинами в условиях бессимптомной (при отсутствии инфекций) гипогаммаглобулинемии остаются неясными. В настоящее время мы считаем, что их профилактическое применение оправдано во многих случаях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы проспективные исследования для дальнейшего уточнения оптимального времени назначения, продолжительности и дозировки заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у пациентов, подвергшихся CAR-T-терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141:1675–84. DOI: 10.1182/blood.2022018730
2. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *New Engl J Med*. 2023;389:148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665
3. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood*. 2024;143:496–506. DOI: 10.1182/blood.2023021243
4. Munshi NC, Anderson LD Jr., Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384:705–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850
5. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398:314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8

6. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: what is next? *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):663. https://doi.org/10.3390/cancers15030663
7. Adkins S. CAR-T-cell therapy: adverse events and management. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(Suppl 3):21–28. DOI: 10.6004/jadpro.2019.10.4.11
8. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR-T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016 apr20:3:16011. DOI: 10.1038/mto.2016.11
9. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T-cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127(26):3321–30. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751
10. Cai C, Tang D, Han Y, et al. A comprehensive analysis of the fatal toxic effects associated with CD19 CAR-T cell therapy. *Aging*. 2020;12:18741–53. DOI: 10.18632/aging.202249
11. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T-cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Jan;26(1):26–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.003
12. Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:460–6. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.037
13. Doan A, Pulsipher MA. Hypogammaglobulinemia due to CAR-T-cell therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65. DOI: 10.1002/pbc.26914
14. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S71–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.003
15. Kampouri E, Walti CS, Gauthier J. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(4):305–20. DOI: 10.1080/17474086.2022.2063833
16. Topp M, Feuchtinger T. Management of hypogammaglobulinaemia and B-cell aplasia. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook. *Cham (CH):Springer.* 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-94353-0_28
17. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367–1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
18. Young JAH, Logan BR, Wu J, et al. Infections after transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Feb;22(2):359–370. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.013
19. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology*. 2022 Mar;33(3):259–275. ISSN 0923-7534. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003
20. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439–448. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
21. Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019 Sep 12;134(11):860–866. DOI: 10.1182/blood.2019001694
22. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T-cells: recognition and management. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3321–30. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751