

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ТЕРАПИИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ

Галстян Г.М.*, Костюк Д.Ю., Налбандян С.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) является эффективным методом лечения рецидивов/резистентных форм (P/P) лимфопролиферативных заболеваний. Нарушения гемостаза могут осложнять CAR T-клеточную терапию.

Цель: рассмотреть нарушения гемостаза, возникающие при проведении CAR T-клеточной терапии.

Основные сведения. При CAR T-клеточной терапии возникают нарушения как тромбоцитарного, так и плазменного звеньев гемостаза. CAR T-ассоциированная тромбоцитопения может быть ранней (от 0 до +30 дня), поздней (от 31-го до 90-го дня), персистирующей (после +90 дня). Для лечения применяют как трансфузии концентратов тромбоцитов, так и в ряде случаев агонисты тромбопоэтиновых рецепторов. Коагуляционные нарушения проявляются как геморрагическим синдромом, так и тромбоэмболическими осложнениями. Тактика гемостатической и антикоагулянтной терапии до сих пор не разработана.

Ключевые слова: Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором, CAR T-клетки, гипофибриногенемия, коагулопатия, тоцилизумаб, тромбоцитопения

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа не имела спонсорской поддержки

Для цитирования: Галстян Г.М., Костюк Д.Ю., Налбандян С.А. Нарушения гемостаза, ассоциированные с проведением терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):396–407. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-396-407>

HEMOSTASIS DISORDERS ASSOCIATED WITH THERAPY WITH T-LYMPHOCYTES WITH A CHIMERIC ANTIGENIC RECEPTOR

Galstyan G.M.^{*}, Kostuk D. Yu., Nalbandyan S.A.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy is an effective treatment for relapsed/refractory (R/R) lymphoproliferative diseases. Hemostasis disorders can complicate CAR T-cell therapy.

Aim: to examine hemostatic disorders arising during CAR T-cell therapy.

Main findings. CAR T-cell therapy leads to disorders of both the platelet and plasma components of hemostasis. CAR T-associated thrombocytopenia can be early (from day 0 to +30), late (from day 31 to 90), or persistent (after day +90). Treatment involves both platelet concentrate transfusions and, in some cases, thrombopoietin receptor agonists. Coagulation disorders manifest as both hemorrhagic syndrome and thromboembolic complications. Guidelines for hemostatic and anticoagulant therapy have not yet been established.

Keywords: T-lymphocytes with chimeric antigen receptor, CAR T-cells, hypofibrinogenemia, coagulopathy, tocilizumab, thrombocytopenia

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Kostuk D. Yu., Nalbandyan S.A. Hemostasis disorders associated with therapy with T-lymphocytes with a chimeric antigenic receptor. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):396–407 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-396-407>

Введение

Проведение терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) является эффективным методом лечения рецидивов/резистентных форм (P/P) лимфопролиферативных заболеваний. CAR Т-клеточная терапия совершила переворот в лечении лимфопролиферативных заболеваний, позволяя достичь успеха в ситуациях, при которых раньше это считалось невозможным. При метаанализе 8 рандомизированных исследований применения анти-CD19 CAR Т-клеток у 2372 больных с P/P формами В-крупноклеточных лимфом частота общего ответа, который определялся как частичная или полная ремиссия заболевания, варьировала от 37 % до 80 % [1], а при P/P формах лимфом с вовлечением ЦНС общий ответ на терапию анти-CD19 CAR Т-клетками был достигнут в 71 % случаев [2]. Своеобразной «платой» за высокую эффективность является возникновение у больных таких серьезных осложнений, как синдром высвобождения цитокинов

(СВЦ) или с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС), которые регистрировали, соответственно, у 36–93 % и 40–62 % больных [1] [3]. Меньше внимания уделяется нарушениям гемостаза, ассоциированным с CAR Т-клеточной терапией. Однако возникающие после проведения CAR Т-клеточной терапии расстройства гемостаза во многом могут определить судьбу больного.

Цель настоящего обзора — рассмотреть нарушения гемостаза, возникающие при проведении CAR Т-клеточной терапии.

Геморрагический синдром при CAR Т-клеточной терапии

Суммарная частота кровотечений в течение первого месяца после CAR Т составляет 32,8 %, а медиана времени их начала +7 день (0–28 дней). Среди них частота умеренных и массивных кровотечений составила 12,5 %. [4]. У 12 (9,4 %) из 127 больных В-острым лимфо-

бластным лейкозом (В-ОЛЛ) после CAR T-клеточной терапии между 8-м и 30-м днями (медиана 17,5 дня) развились кровотечения. Больные с кровотечениями были старше, имели более выраженные тромбоцитопению и гипофибриногеномию, удлинение протромбинового времени (ПВ), большую активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, большие концентрации интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, кроме того, ИКАНС ≥ 3 -й стадии ассоциировался с повышенной кровоточивостью (50 % против 15 %, $p = 0,01$) [5], а также с более высокими значениями D-димера, ИЛ-2, ИЛ-10 и более низкими значениями моноцитов в течение месяца после CAR T-клеточной терапии [4]. Установлена корреляция между кумулятивной частотой эпизодов кровотечений и низким количеством тромбоцитов на +7 день, а также повышенным содержанием D-димера на +14-й день [4]. При однофакторном анализе больные с повышенными перед лимфодеплецией концентрациями С-реактивного белка ($> 48,89$ мг/л), ИЛ-6 ($> 7,49$ пг/мл), ИЛ-10 ($> 7,98$ пг/мл) имели более высокий риск развития кровотечений. При многофакторном анализе наиболее значимым оказалось повышение ИЛ-10 $> 7,98$ пг/мл (отношение шансов (ОШ)=13,98, 95 % доверительный интервал (ДИ) [2,03–94,36], $p = 0,007$) [4]. Фактором риска развития геморрагического синдрома при CAR T-клеточной терапии оказалось высокое значение индекса эндотелиальной активации и стресса (endothelial activation and stress index, EASIX). [4]. Этот индекс используют при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток для прогноза развития реакции «трансплантат против хозяина» [6]. Он представляет собой произведение:

$$\text{EASIX} = \text{ЛДГ} \times \text{креатинин} \times \text{ТЦ},$$

где ЛДГ — активность лактатдегидрогеназы сыворотки (Ед/л), креатинин — концентрация креатинина (мг/дл), ТЦ — количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) [6]. Создан также модифицированный индекс EASIX для прогноза развития СВЦ и ИКАНС, в которой концентрация креатинина заменена на концентрацию С-реактивного белка [7]. Риск кровотечения повышен у больных с EASIX $> 7,65$ (ОШ = 5,06, 95 % ДИ [1,38–18,57]).

Вопрос о том, влияет ли величина опухолевой нагрузки перед проведением CAR T-клеточной терапии на частоту развития геморрагического синдрома, остается открытым. В исследовании, в которое были включены 19 больных В-ОЛЛ и 37 больных неходжкинскими лимфомами, не нашли связи между величиной опухолевой нагрузки в костном мозге перед CAR T-клеточной терапией и частотой развития кровотечения [4]. В то же время в этой работе авторы [4] установили, что количество бластных клеток в костном мозге положительно коррелировало с удлинением ПВ ($r = +0,63$; 95 % ДИ [0,18–0,82]; $p = 0,010$) и отрицательно с низким количеством тромбоцитов. Можно предполагать, что не все нарушения гемостаза реали-

зовались в клинически значимые кровотечения, тем более у больных неходжкинскими лимфомами далеко не всегда было поражение костного мозга, и определить у них такой параметр, как «опухолевая нагрузка», затруднительно. Несколько проще это оказалось сделать у больных множественной миеломой, у которых за опухолевую нагрузку было принято количество плазматических клеток в костном мозге. У больных множественной миеломой при проведении CAR T-клеточной терапии синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) развивался значительно чаще при большем количестве плазматических клеток в костном мозге ($p = 0,008$, отношение рисков (ОР) = 1,039, 95 % ДИ [1,010–1,069]). [8].

Таким образом, геморрагический синдром возникал как вследствие тромбоцитопении, так и коагулопатии, ассоциированных с CAR T-клеточной терапией. Риск кровотечения наиболее высок в течение первых месяцев после CAR T-клеточной терапии [9].

CAR T-ассоциированная тромбоцитопения

CAR T-ассоциированная тромбоцитопения (CAR-AT) вызывает дополнительные осложнения, снижает качество жизни [10]. Тромбоцитопения $< 150 \times 10^9/\text{л}$ регистрируется у 86 % больных [11]. Однако в разных исследованиях частота CAR-AT отличается (табл. 1). Установлена корреляция между выраженностью тромбоцитопении и частотой эпизодов кровотечения [4], что подтверждается мультивариантным анализом [5].

Тромбоцитопения при CAR T-клеточной терапии имеет, как правило, двухфазное течение. Различают раннюю CAR-AT, манифестирующую в ранние сроки после инфузии CAR T-клеток и регистрируемую до +30 дня, и пролонгированную CAR-AT, сохраняющуюся в сроки от +30 до +90 дня. Если поздняя CAR-AT сохраняется после +90 дня, то ее обозначают как персистирующую тромбоцитопению. CAR-AT может иметь разную этиологию, патогенез и различные подходы к лечению [10, 19, 11].

Учитывая, что CAR-AT рассматривается как проявление гематологической токсичности, разработана шкала «Тромбоцитопения с иммунными клетками ассоциированной гематологической токсичности Т-ИКАГТ» (Thrombocytopenia — Immune effector Cell-Associated HematoToxicity, T- ICAHT) [19], которая учитывает выраженность, глубину и длительность тромбоцитопении (табл. 2).

Ранняя CAR-AT чаще всего вызывается лимфодеплевающей терапией перед введением CAR T-клеток, ее выявляют в 46 % случаев сразу после лимфодеплеции [11] (рис. 1). Однако она может быть обусловлена также инфекцией, проводимой антибактериальной терапией, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ассоциированным с иммунными эффекторными клетками, быть проявлением гематологической токсичности CAR T-клеток [10] (рис. 1).

Таблица 1. Частота CAR-AT
Table 1. Frequency of CAR-AT

Исследование Study	Популяция Population	Число больных Patient number n	Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	
			любой степени any grade n (%)	3–4 степени 3–4 grade n (%)
ZUMA-1 [12]	Р/Р ДВККЛ R/R DLBCL	101	59 (58)	38 (38)
JULIET [13]	Р/Р ДВККЛ R/R DLBCL	111	14 (13)	13 (12)
TRANSCEND [14]	ХМЛ, МВКЛ CML, SCBCL	117	58 (50)	48 (41)
ZUMA-2 [15]	Р/Р ЛКМ R/R MCL	68	50 (74)	35 (51)
ELIANA [16]	Р/Р В-ОЛЛ R/R B-ALL	75	-	4 (5)
KARMMA [17]	Р/Р ММ R/R MM	128	81 (63)	67 (52)
CARTITUDE [18]	Р/Р ММ R/R MM	97	77 (79)	58 (60)
Fried и соавт. [11]	Р/Р НХЛ, Р/Р В-ОЛЛ R/R NHL, R/R B-ALL	38	28 (80)	8 (23)
T-ICAHT [19]	ФЛ, ЛКМ, ДВККЛ FL, MCL, R/R DLBCL	744	491 (66)	168 (23)

Примечания: ДВККЛ - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ЛКМ — лимфома из клеток мантии, МВКЛ- мелкоклеточная В-клеточная лимфома, В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, ФЛ — фолликулярная лимфома, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ММ — множественная миелома, Р/Р — рецидивирующая/резистентная форма, НХЛ — неходжкинская лимфома.

Notes: DLBCL — Diffuse large B-cell lymphoma, MCL — Mantle cell lymphoma, SCBCL — Small Cell B-Cell Lymphoma, B-ALLB — Acute lymphoblastic leukemia, FL — Follicular lymphoma, CLL — chronic lymphocytic leukemia, MM — multiple myeloma, R/R — relapsed or refractory form, NHL — Non-Hodgkin lymphoma.

Таблица 2. Шкала Т-ИКАГТ при проведении CAR T-терапии [19]
Table 2. T-ICAHT grading

Т-ИКАГТ	Степень / Grade			
Ранняя Т-ИКАГТ (с 0 до +30 дня) Early T-ICAHT (days 0–30)	1	2	3	4
Тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<50 \times 10^9/\text{L}$	1–6 дней 1–6 days	≥ 7 дней ≥ 1 days		
Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<20 \times 10^9/\text{L}$			1–13 дней 1–13 days	≥ 14 дней ≥ 14 days
Поздняя Т-ИКАГТ (с +31 до +90 дня) Late T-ICAHT (days 31–100)				
Тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<100 \times 10^9/\text{L}$	≥ 1 дня ≥ 1 day			
Тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<50 \times 10^9/\text{L}$		≥ 1 дня ≥ 1 day		
Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<20 \times 10^9/\text{L}$			1–13 дней 1–13 days	≥ 14 дней ≥ 14 days

Если проанализировать частоту тромбоцитопении по дням до и в разные сроки после введения CAR T-клеток, то тромбоцитопения $< 25 \times 10^9/\text{л}$ перед лимфодеплецией наблюдалась у 7,14% больных, в день 0 — у 10,71%, на +7 день — у 12,50%, в день +14 — у 18,18%, на +30 день — у 15,38%, на +90 день — у 3,85%, на +180 день — у 12,50% больных [4]. Медиана времени развития ранней CAR-AT составила 0 дней, т.е. в день переливания CAR T-клеток, а медиана ее продолжи-

тельности — 32 дня [11]. После инфузии коммерческих анти-CD19 CAR T-клеток (аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклейцел, брелукабтаген аутолейцел, лисокабтаген маралейцел) 744 больным неходжкинскими лимфомами у 43% больных развилась ранняя тромбоцитопения различной степени согласно шкале Т-ИКАГТ, при этом у 23% больных была тяжелая (≥ 3 -й степени) тромбоцитопения. Фактором риска развития тяжелой CAR-AT явилось выполнение трансплантации

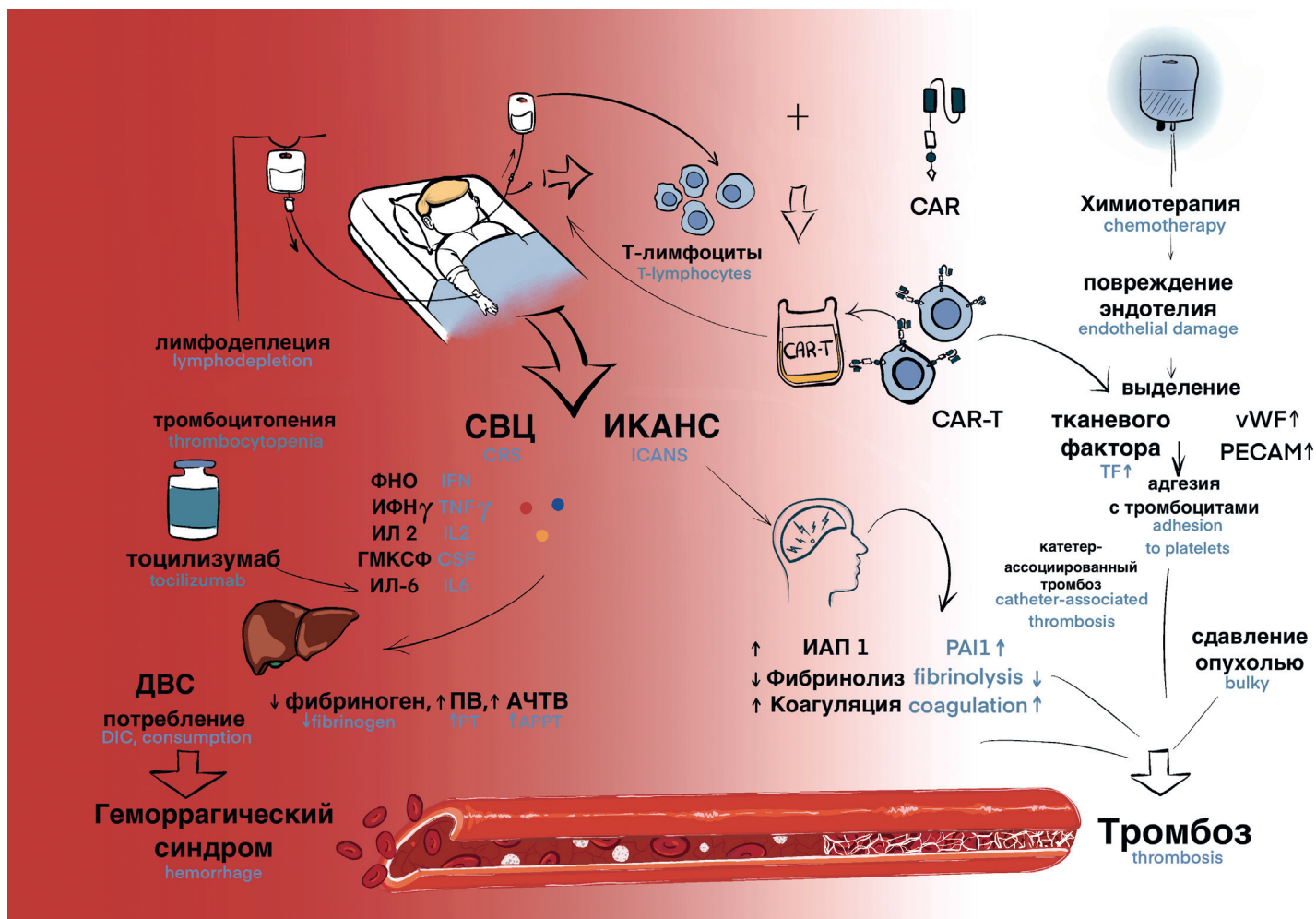


Рисунок 1. Нарушения гемостаза при проведении CAR T-клеточной терапии

Примечания: ИФН — интерферон, ФНО — фактор некроза опухоли, ИЛ — интерлейкин, КСФ — колониестимулирующий фактор, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ИАП 1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, ТФ — тканевой фактор, vWF — фактор фон Виллебранда, PECAM (platelet endothelial cell adhesion molecular-1) — молекулы адгезии тромбоцитов, СВЦ — синдром высвобождения цитокинов, ИКАНС — с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром.

Figure 1. Hemostasis disorders during CAR T-cell therapy

Notes: IFN — interferon, TNF — Tumor Necrosis Factor, IL — Interleukin, CSF — Colony-Stimulating Factor, APTT — activated partial thromboplastin time, PT — prothrombin time, PAI 1 — Plasminogen activator inhibitor-1, TF — tissue factor, vWF — von Willebrand factor, PECAM — platelet endothelial cell adhesion molecular-1, CRS — cytokine release syndrome, ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в течение года до проведения CAR T-клеточной терапии [19]. Примечательно, что СВЦ не явился фактором риска развития выраженной CAR-АТ [11]. Поздняя CAR-АТ выявлена у 42–76% больных [20] [11], причем тромбоцитопения степени ≥ 3 была у 13% больных [20]. У больных с более высокими показателями Т-ИКАГТ наблюдалась повышенная потребность в трансфузиях концентратов тромбоцитов и эритроцитов, было больше случаев кровотечений. Степень тяжести ИКАГТ была обратно пропорциональна общей выживаемости (ОВ), при этом двухлетняя ОВ варьировала от 67% (0-я степень) до 48% (1–2-я степень) и 35% (≥ 3 -я степень). Независимая прогностическая способность Т-ИКАГТ в отношении ОВ подтверждена с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса [20].

Выраженность CAR-АТ имеет прогностическое значение. Тяжелая степень тромбоцитопении по сравне-

нию с легкой степенью ассоциировалась с отсроченным восстановлением $CD4^+$ Т-клеток на 14-й день ($70 \times 10^6/\text{мл}$ против $132 \times 10^6/\text{мл}$, $p=0,02$), Treg ($14 \times 10^6/\text{мл}$ против $26 \times 10^6/\text{мл}$, $p=0,03$) и $CD8^+$ Т-клеток ($154 \times 10^6/\text{мл}$ против $378 \times 10^6/\text{мл}$, $p=0,03$) на 14-й день, общим количеством CAR Т-клеток [21].

Особо выделяют больных с пролонгированной CAR-АТ, под которой понимают тромбоцитопению $< 50 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющуюся не менее 14 дней в течение 1 года после введения CAR Т-клеток [22]. Пролонгированная тромбоцитопения после инфузии CAR Т-клеток наблюдалась с частотой от 10 до 68% [23] [11]. В исследовании ZUMA-1 [24] среди получавших аксикабтаген цилолейцел по поводу ДВККЛ у 24% больных на 30-й день и у 7% больных на 90-й день после инфузии CAR Т-лимфоцитов наблюдалась, соответственно, тромбоцитопения 3-й или 4-й степени. В исследовании J.M. Logue и соавт. [25] из 70 больных диффузной

крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВККЛ), получавших аксикабтаген цилолейцел в рамках одноцентрового ретроспективного исследования, тромбоцитопения 3-й или 4-й степени была выявлена у 26 % больных на 30-й день и у 5 % на 90-й день.

У больных с персистирующей тромбоцитопенией, длившейся ≥ 90 дней, по сравнению с больными, у которых тромбоцитопения была менее 90 дней, отмечалось более длительное восстановление количества $CD4^+$ Т-клеток на 14-й день, меньшая экспансия CAR Т-клеток, было меньше $CD8^+CAR^+$ клеток. Общая выживаемость также была ниже у больных с персистирующей тромбоцитопенией (отношение шансов 16,6 [2,4–117,1], $p < 0,01$) [21].

Биопсия костного мозга является обязательным исследованием у больных с поздней и персистирующей тромбоцитопенией. Биопсия позволяет оценить статус первичного гематологического заболевания, а также исключить вторичные опухолевые заболевания костного мозга [10].

Основным методом лечения тромбоцитопении является трансфузия концентратов тромбоцитов. Считают, что трансфузии концентратов тромбоцитов следует проводить при уменьшении количеств тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ у больных без геморрагического синдрома и $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии геморрагического синдрома [5]. В трансфузиях концентратов тромбоцитов после введения CAR Т-клеток нуждались 41,7 % больных, из них 39,6 % в раннем периоде, а 33 % — также в позднем периоде [26]. Предикторами потребности в трансфузиях концентратов тромбоцитов в раннем (до + 30 дня) периоде были возраст старше 60 лет, потребность в трансфузиях в течение последних 6 мес. до CAR Т-клеточной терапии, физический статус больного (ECOG ≥ 2), терапия аксикабтаген цилолейцелом по сравнению с тисагенлеклейцелом, токсичность по шкале токсичности CAR-HEMATOTOX [20] ≥ 2 баллов. Предикторами потребности в трансфузиях концентратов тромбоцитов в позднем периоде (спустя 1–6 мес.) явились потребность в трансфузиях в течение последних 6 мес. до CAR Т-клеточной терапии, токсичность по шкале токсичности CAR-HEMATOTOX [20] ≥ 2 баллов, ИКАНС ≥ 3 -й степени, применение тоцилизумаба, что отражает развитие СВЦ. Потребность в трансфузиях концентратов тромбоцитов ассоциировалась с меньшей выживаемостью без прогрессии, меньшей ОВ [26].

Помимо регулярных трансфузий тромбоцитов при поздней или пролонгированной тромбоцитопении, требующей трансфузионной поддержки после 30-го дня, без четкой этиологии, может быть рассмотрена возможность применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПО-Р), которые связываются с тромбопоэтиновыми рецепторами, экспрессируемыми на поверхности мегакариоцитов, и увеличивают продукцию тромбоцитов [10] [27]. Эти препараты (элтромбопаг,

ромиплостим) одобрены для лечения иммунной тромбоцитопении и апластической анемии [28]. Аналогично улучшению гемопоэза, о котором сообщалось при применении аТПО-Р при синдромах недостаточности костного мозга, возможно улучшение показателей после CAR Т-клеточной терапии [29]. аТПО-Р индуцируют активацию внутриклеточных сигнальных каскадов (JAK-STAT и MAPK-пути) и поддерживают гемопоэз при хронических воспалительных состояниях [10]. Однако данные о применении аТПО-Р при проведении CAR Т-клеточной терапии получены на основе только ретроспективных исследований [10]. Имеются отдельные сообщения [10, 28, 30] об успешном применении аТПО-Р при CAR Т-ассоциированной тромбоцитопении. R. Вагг и соавт. [31] из университета им. Фридриха — Александра в Эрлангене (Германия) привели клиническое наблюдение 66-летней больной ДВККЛ, у которой анемия 3-й степени (гемоглобин 65–79 г/л) и тромбоцитопения 4-й степени ($< 25 \times 10^9/\text{л}$) развились спустя 3 месяца после анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии. Пункция и биопсия костного мозга позволили исключить у нее остаточную инфильтрацию костного мозга ДВККЛ, дисплазию, миелодиспластический синдром, однако выявили резко редуцированное количество мегакариоцитов. Одновременно методом проточной цитометрии было подтверждено наличие в костном мозге персистенции CAR Т-клеток, которые составили 0,3 % от всех $CD3^+$ Т-клеток. Были исключены также пароксизмальная ночная гемоглобинурия, дефицит кобаламина, фолатов. Не было данных за апластическую анемию, а малое количество мегакариоцитов не укладывалось в картину иммунной тромбоцитопении. Больной был назначен ромиплостим в дозе 1 мкг/кг, доза постепенно увеличена до 8,6 мкг/кг. Терапию проводили в течение 2 месяцев и прекратили при количестве тромбоцитов крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. После начала терапии отпала необходимость в переливании компонентов крови [31]. В исследовании G. Drillet и соавт. [28] 11 больных получали аТПО-Р (10 больных получали элтромбопаг в дозе 75 мг/сут. и 1 больной — ромиплостим 10 мкг/кг еженедельно). Медиана начала терапии аТПО-Р составила +27 суток, медиана длительности терапии составила 97 суток, независимость от трансфузий тромбоцитов была достигнута на 17-е сутки терапии аТПО-Р, а восстановление количества тромбоцитов крови — на 46-е сутки лечения аТПО-Р. Только у одного пациента сохранилась зависимость от трансфузий тромбоцитов. Авторы [28] делают выводы об эффективности аТПО-Р для лечения пролонгированной CAR Т-ассоциированной тромбоцитопении. В другой серии наблюдений 8 больных с тромбоцитопенией после CAR Т-клеточной терапии получали ромиплостим в дозе от 100 до 250 мкг (медиана 150 мкг) в течение от 14 до 270 дней (медиана 22,5 дня), только у 4 из 8 больных произошло восстановление количества тромбоцитов [30].

Рекомендуется назначение элтромбопага в дозе 75 мг в день с возможностью увеличения дозы до 150 мг или ромиплостим в дозе 10 мкг/кг в неделю у больных с высоким риском кровотечений. Прием аТПО-Р должен быть прекращен после восстановления количества тромбоцитов крови или при отсутствии ответа через 4–6 недель после начала лечения. Показатели часто восстанавливаются без вмешательства. Поэтому, если показания к трансфузиям тромбоцитов не являются жесткими, лучше воздерживаться от применения аТПО-Р на поздних стадиях или даже полностью отказаться от их применения [10].

В то же время в других исследованиях [32, 22], которые хотя и были ретроспективными, но в них имелась группа сравнения, не получавшая аТПО-Р, не удалось показать преимущество аТПО-Р, и авторы [32, 22] не рекомендуют применять эти препараты для лечения пролонгированной CAR T-ассоциированной тромбоцитопении.

Кроме того, не следует забывать о таких причинах тромбоцитопении в отдаленном периоде, как вирусная инфекция, действие лекарственных препаратов (антибиотиков, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и др.), дефицит фолатов, аутоиммунные заболевания.

Таким образом, вопрос о лечении пролонгированной CAR-AT остается до настоящего времени открытым. Эта группа больных очень неоднородна, у них может возникнуть тромбоцитопения вследствие различных причин, поэтому необходимо их всестороннее обследование для выяснения этиологии тромбоцитопении и дифференцированного подхода к лечению.

CAR T-ассоциированная коагулопатия

CAR T-ассоциированная коагулопатия (CAR-AK) — это клинический синдром, который возникает обычно на 6–10-й день после инфузии CAR T-клеток, но может развиваться в течение 28 дней, характеризуется кровотечениями или тромбозами, сопровождающимися уменьшением количества тромбоцитов и коагулопатией (рис. 1).

Диагноз CAR-AK устанавливают на основании удлинения активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и ПВ, уменьшения концентрации фибриногена, повышения содержания продуктов деградации фибрина, D-димера. Риск ДВС повышается, если количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ или уменьшается более чем на 50 % в течение 24 ч, D-димер $> 5 \text{ мг/л}$, удлинение ПВ более чем на 3 сек, удлинение АЧТВ более чем на 10 сек, уменьшение концентрации фибриногена более чем на 1 г/л [33, 34, 35, 36].

Лабораторные признаки CAR-AK регистрировали у 51–80,4 % больных в течение 90 дней после инфузии CAR T-клеток [35, 34, 35, 37, 38, 39, 40]. Пик CAR-AT был обусловлен максимальными изменениями параметров гемостаза. Удлинение ПВ выявляли в 10–23 % случаев (максимальная медиана 18,75 с, межквар-

тильный интервал (МКИ) (16,2–37,3 с), удлинение АЧТВ — в 16–48 % (максимальная медиана 62,70 с, МКИ 53,28–76,28 с), гипофибриногемия — в 23 % (медиана минимальной концентрации фибриногена 118,10 мг/дл, МКИ 78,00–149,95 мг/дл), повышенную концентрацию D-димера — в 50 % случаев, продуктов деградации фибрина — в 45 %, удлинение тромбинового времени — в 7–27 % случаев [37, 38]. Удлинение ПВ происходило на +7,5 дня и продолжалось в среднем 5 дней (МКИ 4 — 6,75 дня), АЧТВ удлинялось на +7,5 дня (МКИ 3,75–9,5 день). Гипофибриногемия начинала развиваться с 6-го по 13-й день (медиана 10-й день) и достигала минимума на 14 (МКИ 10,5–14,5) день. Концентрация фибриногена восстановилась с 17,5 по 24 (медиана 20) дни [37]. При однофакторном анализе обнаружено, что снижение концентрации фибриногена чаще встречалось у больных более молодого возраста ($p = 0,025$) [37].

Геморрагические проявления являлись основным клиническим проявлением CAR-AK, они обычно были спонтанными, во множестве мест [33]. Клинически значимые кровотечения (желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепное кровоизлияние, обширная гематома в челюстно-лицевой области и др.) произошли у 19,61 % больных, причем у больных без нарушений коагуляции они не возникали [37]. У 14–50 % больных в дальнейшем развился синдром ДВС, от которого от 6,7 % до 42,9 % больных умерли [33, 39, 36]. Среди других геморрагических осложнений упоминают гематурию, субдуральную гематому, легочное кровотечение [5]. При этом больные с эпизодами кровотечений явный ДВС синдром имели не чаще, чем больные без кровотечений (50 % против 35 %, $p = 0,48$) [5].

Механизмы развития CAR-AK до конца не изучены. Выдвигаются различные гипотезы, объясняющие ее происхождение. Сами по себе онкологические заболевания характеризуются гиперкоагуляционным состоянием [35]. На возникновение CAR-AK оказывает влияние развитие СВЦ. Больные с СВЦ ≥ 3 -й степени имели более выраженные нарушения коагуляции, чем с СВЦ < 3 -й степени. Коагуляционные нарушения были более выражены у тех, у кого был выраженный СВЦ [34]. При стихании СВЦ уменьшается обычно и выраженность CAR-AK. Высокая опухолевая нагрузка до инфузии CAR T-клеток, быстрая экспансия CAR T-клеток в организме и высокая степень СВЦ являются факторами риска CAR-AK [33]. Обнаружена корреляция между повышенными концентрациями ИЛ-6 и интерферона гамма с максимальными изменениями ПВ, АЧТВ, тромбинового времени, концентраций D-димера и выраженностью гипофибриногемии [38]. При развитии CAR-AK у больных множественной миеломой ИЛ-6 положительно коррелировал с ПВ ($r = 0,5800$), МНО ($r = 0,5550$), АЧТВ ($r = 0,5191$) и концентрацией D-димера ($r = 0,4153$) и отрицательно коррелировал с концентрацией фи-

бриногена ($r = -0,4053$), концентрация ИЛ-2R в сыворотке положительно коррелировала с ПВ ($r = 0,3208$), МНО ($r = 0,3063$) и АЧТВ ($r = 0,3769$) и отрицательно — с фибриногеном ($r = -0,4361$), концентрация фактора некроза опухоли (ФНО) положительно коррелировала с ПВ, АЧТВ, МНО и концентрацией D-димера ($r = 0,3633, 0,3919, 0,3988$ и $0,3784$ соответственно), отрицательно с концентрацией фибриногена ($r = -0,4361$). [8]. Провоспалительные цитокины, в частности, ИЛ-6, ФНО, приводят к активации и повреждению эндотелия, высвобождению тканевого фактора (ТФ) [34] (рис. 1). О повреждении эндотелия свидетельствует повышение при развитии СВЦ концентраций в 1,5–2 раза фактора фон Виллебранда и молекулы адгезии тромбоцитов PECAM (platelet endothelial cell adhesion molecular-1), которые являются маркером эндотелиального повреждения [38, 39, 35]. Сам по себе фактор фон Виллебранда усиливает гиперкоагуляцию. ТФ, образуя с фактором свертывания крови VII (FVII) комплекс FVII/ТФ, активирует внешний путь свертывания [35]. Помимо внешнего пути активируется внутренний путь свертывания, так как повреждение эндотелиальных клеток влияет на целостность коллагеновых волокон, находящихся под ними. FXII, взаимодействуя с коллагеновыми волокнами, активируется, образуя FXIIa, и вызывает активацию внутреннего пути свертывания.

Еще одной причиной нарушения гемостаза является повреждение печени вследствие действия CAR T-клеток, так называемый «нецелевой эффект» (off-target) CAR T-клеток [35], что приводит к нарушению выработки факторов свертывания крови печенью (рис. 1). Кроме того, при разрушении бластных клеток при В-ОЛЛ выделяются белок из группы негистоновых ядерных белков High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) и гистон H3, которые запускают воспалительные и иммунные реакции и приводят к повреждению печени [35].

В течение месяца после проведения CAR T-клеточной терапии нарушения функции печени в виде повышения концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выявлены у 48–49% больных [38, 8]. Частота возникновения нарушений свертывания крови была в 3,937 раза больше у больных с аномальной функцией печени, чем у лиц с нормальной функцией печени ($p = 0,026$, 95% ДИ [1,182–13,117]) [8]. Нарушения функции печени коррелировали с параметрами коагуляции и совпадали по времени с их возникновением ($p < 0,001$) [38]. У больных множественной миеломой при развитии CAR-AK концентрация АСТ положительно коррелировала со значениями ПВ ($r = 0,5180$), МНО ($r = 0,5075$), АЧТВ ($r = 0,4518$) и D-димера ($r = 0,5463$) и отрицательно с концентрацией фибриногена ($r = -0,4202$) [8]. По сравнению с больными с нормальной функцией печени ПВ ($p = 0,0009$), МНО ($p = 0,0008$), АЧТВ

($p = 0,0002$) и концентрация D-димера ($p = 0,0012$) были значительно увеличены у больных с нарушением функции печени, в то время как концентрация фибриногена у больных с нарушением функции печени была значительно ниже ($p = 0,0033$) [8]. Гипофибриногенемия была значительно чаще у больных с гипербилирубинемией ($p = 0,047$, ОР 1,115, 95% ДИ [1,002–1,241] и АЛТ ($p = 0,007$, ОР = 1,032, 95% ДИ [1,009–1,055]). Гипофибриногенемия любой степени тяжести выявлялась у 66% больных после CAR T-клеточной терапии [3], а тяжелая, угрожающая жизни гипофибриногенемия — у 25–41% больных [3, 37] и коррелировала с тяжестью СВЦ, в то время как гипофибриногенемия наблюдалась лишь у 38% больных с СВЦ 1-й степени (38%), при СВЦ ≥ 2 -й степени гипофибриногенемия была выявлена у 88% больных [3]. По тяжести гипофибриногенемии из 121 больного у 60 (49,59%) больных концентрация фибриногена составила менее 2 г/л, но $\geq 1,5$ г/л, у 44 (36,36%) — от 1 г/л до менее 1,5 г/л, у 16 (13,22%) — от 0,5 г/л до менее 1 г/л и у 1 (0,83%) больного — менее 0,5 г/л. Эпизоды кровотечения развились в 21 (20,19%) случае при 1–2-й степенях и в 9 (52,94%) случаях при 3–4-й степенях [41].

Обсуждаются несколько причин, вызывающих гипофибриногенемии при проведении CAR T-клеточной терапии. Коагулопатия потребления / ДВС рассматривается как одна из основных причин CAR T-ассоциированной гипофибриногенемии. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что повышенная концентрация D-димера, возникающая из-за усиления фибринолиза, чаще выявлялась при продвинутых стадиях СВЦ ($p = 0,004$) и обратно коррелировала с концентрацией фибриногена ($r = -0,57$; $p = 0,001$) [3]. Повышенная концентрация D-димера и выраженность гипофибриногенемии включены в шкалу ДВС [42]. При проведении CAR T-клеточной терапии ≥ 5 баллов по шкале ДВС наблюдалось лишь у 15% больных с СВЦ 1-й степени, у 40% больных — с СВЦ 2-й степени и у всех больных с СВЦ ≥ 3 -й степени [3].

Вторая возможная причина — печеночная дисфункция, о которой упоминалось выше. Еще одна возможная причина — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ-подобный синдром). Согласно критериям ГЛГ, диагностические критерии включают гипофибриногенемии с одновременным (т.е. в течение 72 часов) повышением концентрации ферритина (более чем в 2 раза по сравнению с исходными значениями/верхней границей нормы) и активности печеночных трансаминаз более чем в 5 раз [43]. Согласно этим критериям наблюдались лишь единичные больные, у которых развивался ГЛГ-подобный синдром после CAR T-терапии [3].

Наконец, самая частая возможная причина гипофибриногенемии — это тоцилизумаб-индуцированная гипофибриногенемия. Она логично объясняет, почему при нарастании тяжести СВЦ увеличивается

и частота гипофибриногенемии: чем больше тяжесть СВИ, тем более часто и в больших дозах применяется тоцилизумаб. Впервые о развитии гипофибриногенемии под действием тоцилизумаба даже без применения CAR Т-клеточных технологий было отмечено в ревматологии [44]. Частота развития тоцилизумаб-индуцированной гипофибриногенемии при применении CAR Т-клеточных технологий варьирует, по разным данным, от 29 % до 76,47 % [41, 45–48]. Медиана времени возникновения гипофибриногенемии составила 6 дней после введения CAR Т-клеток [41]. Концентрация фибриногена в плазме не восстанавливалась до +44 дня после CAR Т-клеточной терапии [3]. Факторами, способствующими развитию тоцилизумаб-индуцированной гипофибриногенемии, были инфекция (ОШ = 2,002; 95 % ДИ [1,018–3,935]), COVID-19 (ОШ = 3,752; 95 % ДИ [1,264–11,139]), терапия глюкокортикоидами (ОШ = 5,303; 95 % ДИ [0,227–0,894]), а предупреждали развитие гипофибриногенемии исходно высокая концентрация фибриногена (ОШ = 0,813; 95 % ДИ [0,670–0,988]) и терапия антиревматическими препаратами (ОШ = 0,451; 95 % ДИ [0,227–0,894]) [41]. Доза тоцилизумаба коррелировала с выраженностью тоцилизумаб-индуцированной гипофибриногенемии (соответственно $r = -0,44$; $p = 0,004$), имелась корреляция между количеством введений тоцилизумаба и тяжестью гипофибриногенемии ($r = 0,44$; $p = 0,004$), ее продолжительностью ($r = 0,43$; $p = 0,005$), общая продолжительность терапии тоцилизумабом обратно коррелировала с наименьшей концентрацией фибриногена ($r = -0,45$, $p = 0,015$) [3]. Предполагают, что тоцилизумаб подавляет секрецию фибриногена в печени как белка «острой фазы», в том числе ингибируя ИЛ-6 [3].

Для лечения CAR-AK используют весь арсенал терапевтических средств: криопреципитат, концентраты факторов протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор VII, свежемороженную плазму (СЗП) [37]. Показанием к профилактической трансфузии криопреципитата является уменьшение концентрации фибриногена ≤ 1 г/л [5]. Показаниями к введению факторов свертывания крови, СЗП являются значительное увеличение ПВ (превышение верхней границы нормы на 3 секунды и более) или АЧТВ (превышение верхней границы нормы на 10 секунд и более) [37]. Потребность в проведении гемостатической терапии в разных исследованиях разнится.

Из 100 больных с Р/Р течением опухолевых заболеваний крови (В-ОЛЛ, неходжкинская лимфома, множественная миелома), получивших CAR Т-клеточную терапию, нарушения свертывания крови возникли у 51 больного, из них у 37 (72,55 %) больных не потребовалась гемостатическая терапия и функция свертывания восстановилась естественным путем. У 14 (27,45 %) больных были показания к гемостатической терапии: 8 (15,69 %) больных получали криопреципитат и кон-

центраты факторов протромбинового комплекса, а 6 (11,76 %) больных получали только криопреципитат. После лечения показатели свертывания крови восстановились у 11 (78,57 %) из 14 больных. Шесть больных с кровотечениями выздоровели. Ни у одного больного не было вторичного тромбоза после вмешательств по поводу нарушений свертываемости крови [37]. В другом исследовании при меньшей выборке больных (35 человек) потребность в трансфузиях криопреципитата после анти-CD19 CAR-Т-клеточной терапии возникла у 7 (20 %) из 35 больных, потребность в трансфузии свежемороженной плазмы — лишь у 1 из 35 больных [49]. В другом исследовании из 127 больных В-ОЛЛ и ДВККЛ после CAR Т-клеточной терапии в 9 % случаев больные получили криопреципитат в отсутствии признаков кровотечения [5].

Однако единой тактики по профилактическим и лечебным мероприятиям при геморрагическом синдроме при проведении CAR Т-клеточной терапии не разработано. Антикоагулянтная терапия, в том числе профилактическая, проводимая в условиях CAR-AK, может спровоцировать геморрагические осложнения с расчетной летальностью 12 % [9].

Тромботические осложнения при CAR Т-клеточной терапии

Проведение CAR Т-клеточной терапии чревато развитием не только геморрагического синдрома, но и тромботических осложнений. Они встречаются реже, чем кровотечения. Метаанализ 47 исследований по CAR Т-клеточной терапии, в который были включены суммарно 7040 больных, показал, что общая инцидентность венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) составила 2,4 % (95 % ДИ [1,4–3,4 %]) в первые 6 месяцев, что было достоверно больше, чем спустя 6 мес.: 0,1 % (95 % ДИ [0–0,1 %], $p < 0,001$), инцидентность артериальных тромбозов не различалась в зависимости от длительности наблюдения и составила 0,3 % (95 % ДИ [0,3–0,8 %] первые 6 мес. и 0,1 % (95 % ДИ [0–0,2 %]) после 6 мес. наблюдения ($p = 0,54$) [9].

В одноцентровом исследовании, в которое были включены 148 больных с Р/Р течением ДВККЛ, получивших анти-CD19 CAR Т-клеточную терапию, между днями 0 и +100, ВТЭО развились у 16 (11 %) больных [50]. Авторы отмечают предрасполагающие протромботические факторы (сдавление сосудов опухолью, химиотерапия), но одним из главных называют установленный туннелируемый центральный венозный катетер, который они использовали еще для лимфодеплеции и на который пришлось четверть всех тромбозов [50].

В многоцентровом исследовании, в которое были включены 140 больных В-ОЛЛ, ДВККЛ, фолликулярной лимфомой, лимфомой из клеток мантии, множественной миеломой, которым провели CAR Т-клеточную терапию, всего было зарегистрировано 10

(7,14%) тромботических событий (9 венозных и 1 артериальный тромбоз), медиана времени возникновения которых составила 23,5 дня после инфузии. Наличие ИКАНС ≥ 1 значимо ассоциировалось с тромботическими осложнениями ($p = 0,04$). Не было ассоциации между СВЦ и тромбозами. В большей степени тромбозы были при В-клеточных лимфомах (9,7%), чем при множественной миеломе (2,9%), что, возможно, обусловлено большей частотой ИКАНС при лимфомах [51]. Пик концентрации D-димера при ИКАНС был повышен, что может служить предиктором тромботических осложнений. Более ранние тромбозы могут иметь различную этиологию [51]. Авторы предположили, что тромбозы, особенно в раннем периоде, обусловлены активацией эндотелиальных клеток и сосудистыми повреждениями [51]. Показано, что ИКАНС приводит к повышению содержания в крови фактора фон Виллебранда, отношения ангиотензина 2 к ангиотензину 1 и отложению фибрина, что способствует гиперкоагуляции [5]. Еще одной возможной причиной тромбозов является относительная гиперкоагуляция, возникающая вследствие супрессии фибринолиза после инфузии CAR T-клеток. Было показано, что на +3 сутки возникает значимое (в 2,1 раза) повышение содержания в крови ингибитора активатора плазминогена 1-го типа по сравнению со значениями до лимфодеплеции, что способствует гиперкоагуляции [52].

Таким образом, тромботические осложнения развились от 2,4 до 11% больных, получивших CAR T-клеточную терапию. Они возникали вследствие как предсуществующих факторов (сдавнение опухоли, наличие центрального венозного катетера, предшествующая химиотерапия), так и из-за введения CAR T-клеток, которое приводило к активации эндотелия, повышению в крови содержания фактора фон Виллебранда, угнетению фибринолиза. В то же время до сих пор нет рекомендаций по проведению тромбопрофилактики при CAR T-клеточной терапии. В большинстве исследований тромбопрофилактика рутинно не проводилась. Более того, сообщается

о прекращении антикоагуляции, даже если она проводилась раньше, из-за опасности, обусловленной тромбоцитопенией или коагулопатией [9], а коагулопатия может сочетаться с тромботическими осложнениями.

Быстро оценить гипокоагуляционное или гиперкоагуляционное состояние, мониторировать проводимую терапию при проведении CAR T-клеточной терапии можно с помощью интегральных методов оценки гемостаза, в частности тромбоэластографии (ТЭГ) или ротационной тромбоэластометрии, однако в литературе имеются лишь единичные исследования в этой области. У 80 больных с Р/Р В-ОЛЛ, неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой, которым выполнили CAR T-клеточную терапию, исследовали параметры ТЭГ на +3, +7, +10, +13, +17 и +20 день [53]. Больные с кровотечениями имели меньший показатель максимальной амплитуды (МА) и коагуляционный индекс, а также удлиненное время реакции (R). С помощью мультивариантного анализа было установлено, что предикторами кровотечения являлись: максимальная амплитуда на +3 день (MA_3) (ОШ = 0,90, 95% ДИ [0,84–0,95], $p < 0,001$) и тяжесть СВЦ (ОШ = 2,57; 95% ДИ [1,35–5,32], $p = 0,006$). Авторы разработали формулу, позволяющую прогнозировать геморрагические осложнения:

$$4,12 - 0,11 \times MA_3 + 0,94 \times СВЦ,$$

где MA_3 — максимальная амплитуда на +3 день, СВЦ — степень тяжести СВЦ. Количество баллов по этой шкале > 0 являлось предиктором тяжелого кровотечения.

Однако эти работы носят пока единичный характер. Тактика проведения антикоагулянтной и гемостатической терапии при лечении CAR T-клетками не разработана. Когда отменять антикоагулянты при развитии гипофибриногенемии? При каких значениях концентрации фибриногена начинать гемостатическую терапию? Какие для этого использовать препараты и компоненты крови? Каковы целевые значения гемостаза? Эти проблемы нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература / References

1. Gagelmann N., Bishop M., Ayuk F., et al. Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Cell Ther.* 2024;30(6):584.e1–584.e13. DOI: 10.1016/j.jct.2024.01.074.
2. He B., Lin R., Xu N., et al. Efficacy and safety of third-generation CD19-CAR T cells incorporating CD28 and TLR2 intracellular domains for B-cell malignancies with central nervous system involvement: results of a pivotal trial. *J Transl Med.* 2025;23(1). DOI: 10.1186/S12967-025-06608-X.
3. Perl M., Herfeld K., Harrer D.C., et al. Tocilizumab administration in cytokine release syndrome is associated with hypofibrinogenemia after chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Haematologica.* 2024;109(9):2969–77. DOI: 10.3324/haematol.2023.284564.
4. Wang X., Li C., Luo W., et al. IL-10 plus the EASIX score predict bleeding events after anti-CD19 CAR T-cell therapy. *Ann Hematol.* 2023;102(12):3575–85. DOI: 10.1007/s00277-023-05477-y.
5. Johnsrud A., Craig J., Baird J., et al. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Adv.* 2021;5(21):4465–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004716.
6. Luft T., Benner A., Jodele S., et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2017;4(9):e414–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30108-4.
7. Pennisi M., Sanchez-Escamilla M., Flynn J.R., et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv.* 2021;5(17):3397–406. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2020003885.
8. Liu R., Lv Y., Hong F., et al. A comprehensive analysis of coagulopathy dur-

- ing anti-B cell maturation antigen chimeric antigen receptor-T therapy in multiple myeloma, a retrospective study based on LEGEND-2. *Hematol Oncol*. 2023;41(4):704–11. DOI: 10.1002/hon.3155.
9. Bindal P., Patell R., Chiasakul T., et al. A meta-analysis to assess the risk of bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *J Thromb Haemost*. 2024;22(7):2071–80. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.03.021.
 10. Jain T., Olson T.S., Locke F.L. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2460–9. DOI: 10.1182/BLOOD.2022017415.
 11. Fried S., Avigdor A., Bielorai B., et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transpl*. 2019;54(10):1643–50. DOI: 10.1038/s41409-019-0487-3.
 12. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44. DOI: 10.1056/NEJMOA1707447.
 13. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S., et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med*. 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMOA1804980/SUPPL_FILE/NEJMOA1804980_DISCLOSURES.PDF.
 14. Abramson J.S., Gordon L.I., Palomba M.L., et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):7505–7505. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.7505.
 15. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331–42. DOI: 10.1056/NEJMOA1914347.
 16. 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.
 17. Munshi N.C., Anderson L.D., Shah N., et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New Engl J Med*. 2021;384(8):705–16. DOI: 10.1056/NEJMOA2024850/SUPPL_FILE/NEJMOA2024850_DATA-SHARING.PDF.
 18. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z., 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(10297):314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
 19. Rejeski K., Sanz J., Fei T., et al. T-ICAHT: grading and prognostic impact of thrombocytopenia after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2025;146(7):834–46. DOI: 10.1182/BLOOD.2025028833.
 20. Rejeski K., Perez A., Sesques P., et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138(24):2499–513. DOI: 10.1182/blood.2020010543.
 21. Wiemers T.C., Fandrei D., Seiffert S., et al. Persistent Thrombocytopenia and Neutropenia Are Associated with Increased Mortality in Patients Treated with Anti-BCMA CAR T Cells for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):7095. DOI: 10.1182/BLOOD-2024-202101.
 22. Waddell D., Collins J., Sadrameli S. Utility of Thrombopoietin Receptor Agonists for Prolonged Thrombocytopenia After Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy. *Transpl Cell Ther*. 2025;31(4):238.e1–238.e12. DOI: 10.1016/j.jtct.2025.01.887.
 23. Sharma N., Reagan P.M., Liesveld J.L. Cytopenia after CAR-T Cell Therapy—A Brief Review of a Complex Problem. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1501. DOI: 10.3390/CANCERS14061501.
 24. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
 25. Logue J.M., Zucchetti E., Bachmeier C.A., et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(4):978–86. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.238634.
 26. Vic S., Thibert J.B., Bachy E., et al. Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study). *Blood Adv*. 2024;8(6):1573–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011727.
 27. Dahunsi D., Eleanya C., Akintunde A., et al. Prolonged Cytopenia With Car-T Cell Therapy and Management Recommendations. *Clin Hematol Int*. 2025;7(1):66–73. DOI: 10.46989/001c.126463.
 28. Drillet G., Lhomme F., De Guibert S., et al. Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists. *Blood Adv*. 2023;7(4):537–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008066.
 29. Tezuka Y., Onoda N., Morishima T., et al. Expansion effect of romiplostim on hematopoietic stem and progenitor cells versus thrombopoietin and eltrombopag. *Int J Hematol*. 2024;120(5):575–86. DOI: 10.1007/s12185-024-03853-6.
 30. Corona M., Shouval R., Alarcón A., et al. Management of prolonged cytopenia following CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transpl*. 2022;57(12):1839–41. DOI: 10.1038/S41409-022-01771-X.
 31. Baur R., Jitschin R., Kharboulit S., et al. Thrombopoietin receptor agonists for acquired thrombocytopenia following anti-CD19 CAR-T-cell therapy: A case report. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7). DOI: 10.1136/JITC-2021-002721.
 32. Wesson W., Nelson M., Mushtaq M., et al. Eltrombopag Stimulation for Neutrophil and Platelet Recovery Following Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) Therapy in Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):12757–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2022-162433.
 33. Mei H., Chen F., Han Y., et al. Chinese expert consensus on the management of chimeric antigen receptor T cell therapy-associated coagulopathy. *Chin Med J*. 2022;135(14):1639–41. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002288.
 34. Jiang H., Mei H., Dong J., et al. Abnormal Coagulation Function in CD19-Targeted CAR-T Therapy. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2607. DOI: 10.1182/lood.V130.suppl_1.2607.2607 ?
 35. Miao L., Zhang Z., Ren Z., et al. Reactions Related to CAR-T Cell Therapy. *Front Immunol*. 2021;12(April). DOI: 10.3389/fimmu.2021.663201.
 36. Li Y.Y., Li P.R., Jiang H.W., et al. CD19 CAR-T treatment for B-lymphoblastic lymphoma complicated with disseminated intravascular coagulation: a case report and literature review. *Zhonghua xueyexue zazhi*. 2024;45(S1):5–11. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20241202-00523.
 37. Wang Y., Qi K., Cheng H., et al. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies: Coagulation Disorders after CAR-T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2020;26(5):865–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.11.027.
 38. Dong R., Wang Y., Lin Y., et al. The correlation factors and prognostic significance of coagulation disorders after chimeric antigen receptor T cell therapy in hematological malignancies: a cohort study. *Ann Transl Med*. 2022;10(18):975–975. DOI: 10.21037/atm-22-3814.
 39. Jiang H., Liu L., Guo T., et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1721–32. DOI: 10.1007/S00277-019-03685-Z.
 40. Quian-Wen X., Lei X., Min W. Coagulation Disorder and Relevant Factors Analysis after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Hematological Malignancies. *J Clin Transfus Lab Med*. 2021;23(3):364–70. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2021.03.016.

41. Cai L., Wen X., Qiu Z., et al. Characteristics, risk factors and a risk prediction model of tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: a retrospective real-world study of inpatients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2025;26(1):5. DOI: 10.1186/s40360-024-00827-6.
42. Yang H., Ma X., Li X. The diagnosis of DIC: a current overview. *Front Med.* 2025;12. DOI: 10.3389/FMED.2025.1502628/PDF.
43. Hines M.R., Knight T.E., McNerney K.O., et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transpl Cell Ther.* 2023;29(7):438.e1-438.e16. DOI: 10.1016/j.jct.2023.03.006.
44. Yildirim R., Cansu D.Ü., Dinler M., et al. Evaluation of tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in rheumatology practice: a retrospective, real-life, single-center experience. *Rheumatol Int.* 2024;44(12):2927–34. DOI: 10.1007/S00296-024-05714-1.
45. Okano T., Inui K., Tada M., et al. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study. *Rheumatol Int.* 2016;36(3):349–57. DOI: 10.1007/S00296-015-3379-X.
46. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694–702. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204345.
47. An Q., Ma R., Yuan D., et al. Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia. *Clin Rheumatol.* 2024;43(5):1491–501. DOI: 10.1007/S10067-024-06937-0.
48. He T., Ling J., Yang J. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep.* 2023;13(1). DOI: 10.1038/S41598-023-36246-6.
49. Hashmi H., Mirza A.-S., Darwin A., et al. Hypofibrinogenemia in Patients Receiving CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Large B Cell Lymphoma: A Single Institution Experience. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2020;26(3):S257–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.12.451.
50. Hashmi H., Mirza A.S., Darwin A., et al. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(17):4086–90. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2020002060.
51. Schorr C., Forindez J., Espinoza-Gutierrez M., et al. Thrombotic Events Are Unusual Toxicities of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8349. DOI: 10.3390/ijms24098349.
52. Yamasaki-Morita M., Arai Y., Ishihara T., et al. Relative hypercoagulation induced by suppressed fibrinolysis after tisagenlecleucel infusion in malignant lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(14):4216–23. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007454.
53. Chen L., Ding S., Cheng Y., et al. Application of thromboelastography to predict the severity of bleeding after chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy in patients with hematological malignancy. *Eur J Haematol.* 2024;112(2):257–65. DOI: 10.1111/ejh.14099.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Костюк Дарья Юрьевна, аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Налбандян Сирануш Ашотовна, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 03.09.2025

Принята к печати: 10.09.2025

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Daria Yu. Kostyuk, Postgraduate Student, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Siranush A. Nalbandyan, Physician, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

* Corresponding author

Received 20 Aug 2025

Accepted 10 Sep 2025