

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.03.2023
Принята к печати 14.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-104-112

Клинический опыт применения даратумумаба в терапии парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

С.К. Аракелян, С.Л. Благов, С.И. Коврыгин, А.А. Семченкова, М.С. Фадеева, Д.А. Евсеев, Т.Ю. Салимова, Д.Д. Байдильдина, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан, А.А. Масчан

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

Контактная информация:

Благов Сергей Львович,
врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: sblagov89@gmail.com

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – редкое осложнение при АВ0-несовместимых аллогенных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток, проявляющееся в частичном или полном отсутствии эритроидных предшественников у реципиентов при удовлетворительной функции других ростков кроветворения. Считается, что лизис эритрокариоцитов при ПККА обусловлен образованием антител остаточными В-лимфоцитами и/или длительно живущими плазматическими клетками реципиента, способными к пролиферации и активной экспрессии маркера CD38. С появлением моноклонального антитела IgG1 к CD38 стала доступна новая потенциально эффективная таргетная терапевтическая опция в отношении рефрактерной ПККА. Целью работы является анализ собственных результатов терапии ПККА даратумумабом. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: парциальная красноклеточная аплазия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, даратумумаб

Аракелян С.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 104–112. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-104-112

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.03.2023
Accepted 14.04.2023

Daratumumab in the treatment of pure red cell aplasia after pediatric allogeneic stem cell transplantation

S.K. Arakelyan, S.L. Blagov, S.I. Kovrygin, A.A. Semchenkova, M.S. Fadeeva, D.A. Evseev, T.Yu. Salimova, D.D. Baidildina, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan, A.A. Maschan

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

Correspondence:
Sergey L. Blagov,
a hematologist at the Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department №1 of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: sblagov89@gmail.com

Pure red cell aplasia (PRCA) is a rare complication of АВ0-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which manifests as a partial or complete absence of erythroid lineage in recipients with normal function of other hematopoietic lineages. There is a hypothesis, that lysis of erythroid precursors occurs because of antibody formation by population of residual В-lymphocytes and/or long-lived recipient's plasma cells, which are capable for proliferation and active expression of the CD38 marker. That is why the invention of the IgG1 monoclonal antibody to CD38 presented as a new potentially effective targeted therapeutic option for patients with refractory PPCA. The article summarize clinical data on daratumumab for the therapy of PRCA in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: pure red cell aplasia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, daratumumab

Arakelyan S.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 104–112. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-104-112

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – хорошо известное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при большой групповой несовместимости в паре «донор–реципиент» [1]. Развитие ПККА является редким событием, среди реципиентов ТГСК с немиелоаблативным кондиционированием его частота может дости-

гать 10–30% в зависимости от используемых режимов кондиционирования, а также фенотипа крови донора и реципиента [2]. Данное состояние характеризуется арегенераторной анемией, полным отсутствием или драматической редукцией эритроидных предшественников в костном мозге (КМ) при сохранности миелоидных линий кроветворения [3].

К числу негативных последствий ПККА в первую очередь относится высокая и длительная трансфузионная зависимость, которая может привести к перегрузке организма железом, аллоиммунизации и развитию других посттрансфузионных осложнений, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни больных [4, 5].

Высокий базовый предтрансплантационный титр изогемагглютининов ($> 1:64$) и использование немиелоаблативных режимов кондиционирования – ведущие факторы риска активации ПККА у больных, перенесших аллогенную ТГСК от доноров с большой групповой несовместимостью, т. е. несовместимостью в направлении «реципиент–донор» [6–8].

Принято считать, что в основе патогенеза ПККА лежит способность остаточных В-лимфоцитов и/или плазматических клеток реципиента вырабатывать изогемагглютинины, нарушающие созревание предшественников эритропоэза на стадии образования колониеобразующих единиц эритропоэза, которые экспрессируют групповые антигены [6]. В зависимости от типа активации дифференцировка В-лимфоцитов происходит с образованием В-клеток памяти или плазмобластов/короткоживущих плазматических клеток. Последние дают начало долгоживущим плазматическим клеткам и в отличие от пула В-клеток памяти способны длительно (более нескольких месяцев) персистировать и продуцировать антитела без предварительной антигенной стимуляции [9, 10].

К настоящему времени общепринятых стандартов лечения ПККА не существует и терапевтические подходы варьируют от консервативных (ожидание самостоятельного разрешения аплазии, применение стимуляторов эритропоэза, отмена медикаментозной профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)) до достаточно агрессивных интервенционных методов, таких как плазмаферез и интенсивная медикаментозная терапия, направленная на элиминацию В-клеток памяти и плазматических клеток, а также инфузии донорских лимфоцитов [7]. В результатах одного из крупных мультицентровых ретроспективных анализов, посвященных проблеме ПККА, опубликованном группой авторов Европейской ассоциации по трансплантации КМ (European Society for Blood and Marrow Transplantation), а также в ряде других работ описаны отдельные случаи разрешения ПККА после применения глюкокортикостероидов, ритуксимаба, бортезомиба, а также сеансов плазмафереза, однако абсолютная эффективность этих подходов полностью не подтверждена [8, 11–13].

В 2018 г. С. Шаруу и соавт., опираясь на ранее опубликованный другими авторами положительный опыт применения даратумумаба в режиме, применяемом у больных с множественной миеломой, впервые продемонстрировали успешный случай использо-

вания данного препарата у пожилого реципиента с миелодиспластическим синдромом, развернувшим ПККА после ТГСК с немиелоаблативным кондиционированием [14]. Даратумумаб – это моноклональное антитело, которое связывается с белком CD38, характеризующимся высоким уровнем экспрессии на поверхности плазмобластов и плазматических клеток, в том числе и продуцирующих изогемагглютинины [15–17]. Fab-фрагмент даратумумаба связывается с CD38-антигеном на плазматических клетках и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент- и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность [16]. В профильных высококорейтинговых изданиях все чаще можно встретить описания клинических случаев эффективного применения даратумумаба в лечении ПККА у больных после ТГСК [2–5, 15–18].

В настоящей работе представлен собственный опыт клиники в терапии ПККА у реципиентов аллогенной ТГСК на примере 4 клинических случаев.

В *таблице 1* суммированы основные клинические и лабораторные характеристики пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Мальчик, 12 лет, с диагнозом «приобретенная идиопатическая АА (ПИАА), сверхтяжелая форма», проведена аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного донора. Из особенностей – большая АВ0-групповая несовместимость в паре «донор–реципиент». Динамика химеризма и иммунофенотипирования (ИФТ) лимфоцитов крови представлена в *таблицах 2, 3*.

До +5-го месяца после ТГСК у пациента отмечалась глубокая арегенераторная анемия с трансфузионной зависимостью от эритроцитарной взвеси до 1 раза в 2 нед при нормальной функции лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения. При анализе миелограммы – в КМ отмечалась редукция эритроидного ростка при сохранности других линий гемопоэза, содержание эритропоэтина сыворотки крови составило 632 мМЕд/мл. Были исключены другие возможные причины анемии. На основании клинико-лабораторных данных установлена ПККА. В рамках терапии первой и второй линий проводились инфузии ВВИГ и курс ритуксимаба 375 мг/м² №3, эффекта от которых получено не было. При исследовании сыворотки крови у пациента были

обнаружены изогемагглютинины анти-A1 и анти-B в титрах 1:256 и 1:64 соответственно. Таким образом, сформулировано гипотетическое предположение, что ответственной за выработку данных антител является популяция зрелых CD20-негативных плазмочитов и/или плазмобластов. При проведении проточной цитометрии КМ была обнаружена популяция регенераторных В-лимфоцитов с фенотипом

CD10⁺CD19⁺CD20⁻CD38⁺CD45^{low}. Учитывая высокий титр изогемагглютининов, в ноябре 2018 г. пациенту проведен курс из 4 еженедельных введений бортезомиба в дозе 1,3 мг/м² со слабopоложительным эффектом. На день +148 после ТГСК пациенту был введен даратумумаб в дозе 16 мг/кг. Через 1 нед после первой инфузии получен гематологический ответ в виде прироста уровня гемоглобина и ретику-

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient's characteristics

Параметр Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	
1	2	3	4	5	
Пол Sex	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	
Возраст, годы Age, years	12	5	15	15	
Диагноз Diagnosis	АА AA	ОЛЛ ALL	АА AA	АА AA	
Кондиционирование Conditioning regimen	ФЛУ 100 мг/м ² /ЦФ 100 мг/кг/АТГ 100 мг/кг FLU 100 mg/m ² /CPM 100 mg/kg/ATG 100 mg/kg	ТОТ 12 Гр/ФЛУ 150 мг/м ² /этопозид 60 мг/кг ТБИ 12 Гр/ФЛУ 150 mg/m ² /etoposide 60 mg/kg	ФЛУ 100 мг/м ² /ЦФ 100 мг/кг/АТГ 100 мг/кг FLU 100 mg/m ² / CPM 100 mg/kg/ATG 100 mg/kg	ФЛУ 100 мг/м ² /ЦФ 100 мг/кг/тимоглобу- лин 7,5 мг/кг FLU 100 mg/m ² /CPM 100 mg/kg/thymoglobulin 7.5 mg/kg	
Источник стволовых клеток Source of stem cells	КМ BM	КМ BM	КМ BM	КМ BM	
Профилактика РТПХ GVHD prevention	Абатацепт/циклоспорин А/микосфенолат Abatacept/cyclosporin A/ mycophenolate	Абатацепт/такролимус/микосфенолат Abatacept/tacrolimus/ mycophenolate	Абатацепт/циклоспорин А/микосфенолат Abatacept/cyclosporin A/ mycophenolate	Абатацепт/циклоспорин А/микосфенолат Abatacept/cyclosporin A/ mycophenolate	
РТПХ GVHD	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	
Группа крови реципиента Recipient's blood group	0(I) Rh(-)	0(I) Rh(+)	0(I) Rh(+)	0(I) Rh(+)	
Группа крови донора Donor's blood group	B(III) Rh(+)	A(II) Rh(+)	A(II) Rh(+)	AB(IV) Rh(+)	
Проба Кумбса Coomb's test	Отрицательная Negative	Отрицательная Negative	Единичные агглютинаты Positive	Единичные агглютинаты Positive	
Parvovirus B19	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative	
Эритропоэтин пациента/норма, мМЕд/мл Patient's erythropoietin/norm, mU/mL	632/3,2–31,9	221/3,2–31,9	–	–	
Дефицитные анемии Deficiency anemias	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	
Титр антител до /после применения даратумумаба Antibody titer before/after receiving daratumumab	До Before	Анти-A1 1:256 Анти-B 1:64 Anti-A1 1:256 Anti-B 1:64	Анти-A1 1:4 Анти-B 1:64 Anti-A1 1:4 Anti-B 1:64	Анти-A1 1:32 Анти-B 1:512 Anti-A1 1:32 Anti-B 1:512	Анти-A1 1:128 Анти-B 1:128 Anti-A1 1:128 Anti-B 1:128
	После After	Анти-A1 1:64 Анти-B 1:8 Anti-A1 1:64 Anti-B 1:8	Анти-A1 1:8 Анти-B 1:32 Anti-A1 1:8 Anti-B 1:32	Анти-A1 1:32 Анти-B 1:128 Anti-A1 1:32 Anti-B 1:128	Анти-A1 1:2 Анти-B 1:4 Anti-A1 1:2 Anti-B 1:4
Выявленные популяции В-лимфоцитов при проточной цитометрии КМ до терапии даратумумабом B-lymphocyte populations detected by BM flow cytometry before daratumumab therapy	CD10 ⁺ CD19 ⁺ CD20 ⁻ CD38 ⁺ CD45 ^{low}	1) CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻ 2) CD19 ⁺ CD20 ⁻ CD38 ⁺	–	–	
Проточная цитометрия периферической крови (В-клеточная панель) до терапии даратумумабом Peripheral blood flow cytometry (B-cell panel) before daratumumab therapy	–	CD19 ⁺ IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺ CD38 ^{high} – 1 кл/мл CD19 ⁺ IgD ⁻ IgM ⁻ D27 ⁺ CD38 ^{high} – 1 cell/mL	–	–	
Лечение ПККА до даратумумаба PRCA treatment before daratumumab	ВВИГ Ритуксимаб №3 Бортезомиб №4 IVIg Rituximab №3 Bortezomib №4	ВВИГ IVIg	Ритуксимаб №3 Rituximab №3	Ритуксимаб №4 Rituximab №4	
Дни введения даратумумаба после ТГСК Days of receiving daratumumab after HSCT	147 180	123	68 82 99	106 122	

1	2	3	4	5
Сеанс плазмафереза, день после ТГСК Day of plasmapheresis session	–	–	112	121
День разрешения ПККА (ретикулоциты > 2%) Day of recovery PRCA (reticulocytes > 2%)	183	139	81	119
Исходы на момент написания работы (март 2023 г.) Outcomes at the time of writing (March 2023)	Отторжение трансплантата через 1 год после ТГСК №1. Жив. +2 года после ТГСК №2 Transplant rejection 1 year after HSCT №1. Alive. +2 years after HSCT №2	Рецидив основного заболевания через 1 год 2 мес после ТГСК №1. Жива. +1 год 7 мес после ТГСК №2 + CAR-T Relapse of the main disease 1 year 2 months after HSCT №1. Alive. +1 year 7 months after HSCT №2 + CAR-T	Жив, трансфузионно независим Alive, transfusion-independent	Жива, трансфузионно независима Alive, transfusion-independent

Примечание. ФЛУ – флударабин; ЦФ – циклофосфамид; АТГ – антиtimoцитарный глобулин; ТОТ – тотальное облучение тела; АА – апластическая анемия; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.
Notes. FLU – fludarabine; CPM – cyclophosphamide; ATG – antithymocyte globulin; TBI – total body irradiation; BM – bone marrow; AA – aplastic anemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; PRCA – pure red cell aplasia; IVIG – intravenous immunoglobulin; GVHD – graft-versus-host disease.

Таблица 2
Динамика клеточного химеризма пациента №1
Table 2
Dynamics of cell chimerism of patient №1

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 55% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 55% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+90	КМ BM	CD3 ⁺ – полный донорский. CD34 ⁺ – полный донорский. Общий – полный донорский CD3 ⁺ full donor's alleles. CD34 ⁺ full donor's alleles. Common BM chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral Blood	CD3 ⁺ – 63% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 63% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

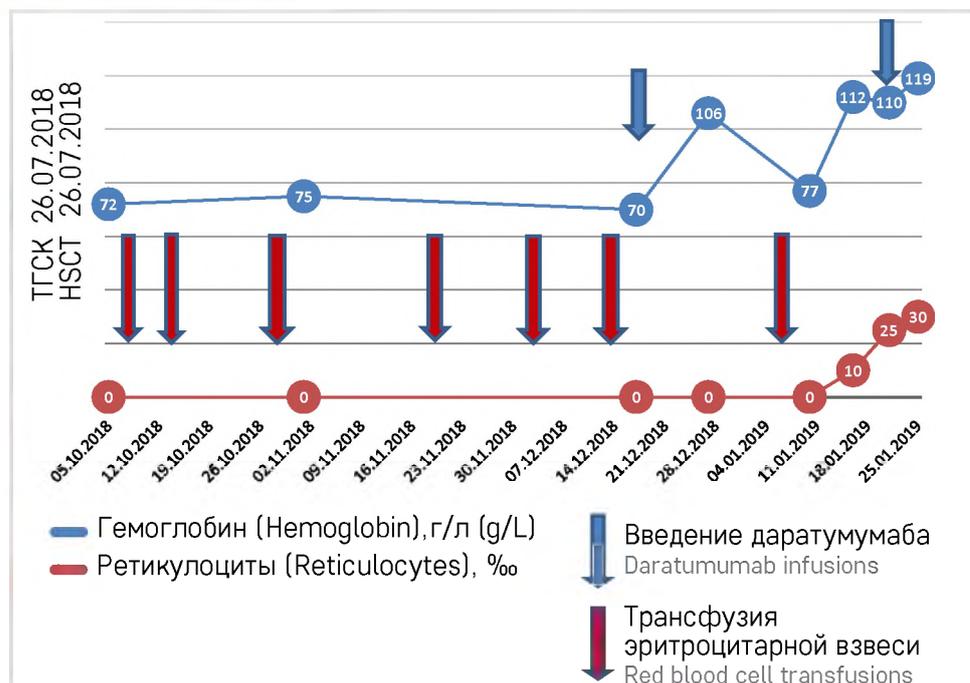
Таблица 3
Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №1 в динамике
Table 3
Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №1

Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,08
	+90	0,1
	+120	0,1
CD ³⁴⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD ³⁴⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,039
	+90	0,06
	+120	0,06
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0
	+90	0
	+120	0

лоцитов (рисунк 1). По данным контрольной миелограммы отмечено восстановление эритроидного роста гемопоэза, а также произошло уменьшение титра сывороточных изогемагглютининов (таблица 1). Учитывая снижение гемоглобина в динамике, через 1 мес после первого выполнено второе введение

Рисунок 1
Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №1

Figure 1
Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №1



даратумумаба в прежней дозе, после которого отмечался стойкий гематологический ответ, произошла смена на донорскую группу крови.

Клинический случай №2

Девочка, 5 лет, получила аллогенную ТГСК от полностью совместимого родственного донора по поводу рецидива ОЛЛ. Динамика химеризма и ИФТ лимфоцитов крови представлена в *таблицах 4, 5*. В течение 4 мес после трансплантации у ребенка отмечалась глубокая арегенераторная анемия с потреб-

ностью в трансфузиях эритроцитарной массы 1 раз в 2–3 нед. В миелограмме был редуцирован эритроидный росток при сохранности других линий гемопоэза. Эритропоэтин сыворотки был также выше референсных значений, другие возможные причины анемии были исключены. В ходе дообследования выявлен умеренный титр антидонорских изогемагглютининов анти-A1 (1:4), анти-B (1:64) и установлен диагноз ПККА. В рамках терапии данного осложнения на +90-е сутки после ТГСК пациентке проведена инфузия ВВИГ без значимого эффекта. При дальнейшей диагностике было выполнено ИФТ КМ, которое показало наличие популяции В-лимфоцитов памяти с фенотипом CD45⁺CD19⁺CD27⁺IgD⁻ и плазмочитов CD19⁺, CD20⁻, CD38⁺. Данные клеточные популяции были отсортированы и отправлены на исследование химеризма, который показал их донорскую принадлежность (более 99%). В периферической крови удалось обнаружить популяцию плазмобластов CD19⁺IgD⁻IgM⁻CD27⁺CD38^{high} в количестве

Таблица 4
Динамика клеточного химеризма пациента №2

Table 4
Dynamics of cell chimerism of patient №2

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	КМ BM	CD3 ⁺ – 3,3% собственных клеток. CD34 ⁺ – 1% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 3.3% recipient's alleles. CD34 ⁺ 1% recipient's alleles. Common BM chimerism – full donor's alleles
+90	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 60% собственных клеток. CD34 ⁺ – полный донорский. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 60% recipient's alleles. CD34 ⁺ full donor's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral Blood	CD3 ⁺ 75% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 75% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

Таблица 5
Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №2 в динамике

Table 5
Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №2

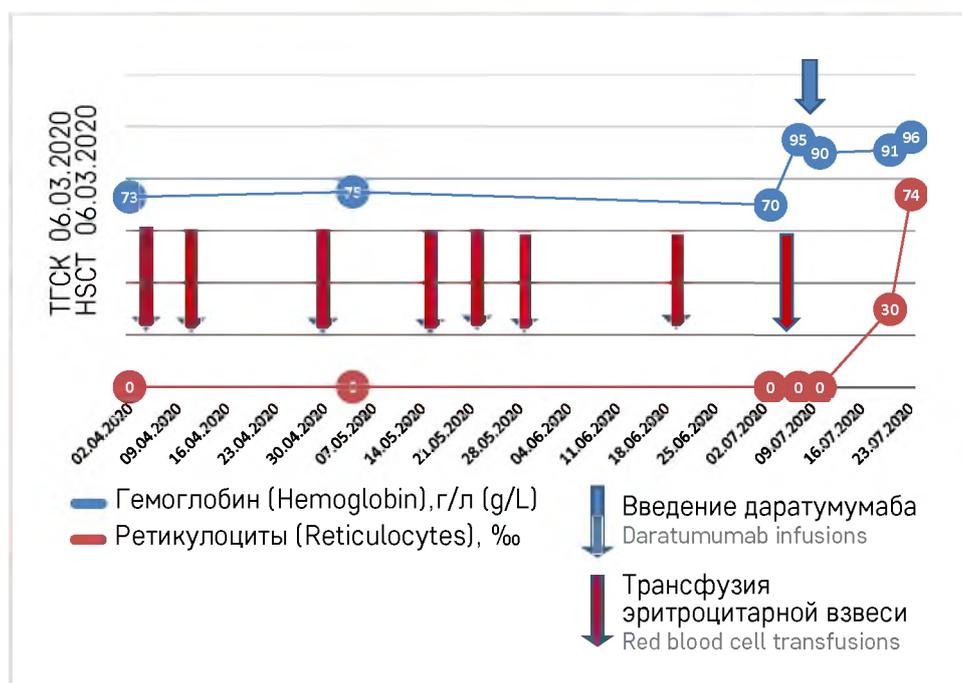
Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,262
	+90	0,23
	+120	0,398
CD34 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD34 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,054
	+90	0,04
	+120	0,115
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,043
	+90	0,059
	+120	0,043

Рисунок 2

Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №2

Figure 2

Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №2



1/мкл, что составило 4% всего пула В-лимфоцитов, исследование химеризма на данной популяции технически оказалось невозможным. В качестве следующей линии терапии у данной больной был выбран даратумумаб. Полный гематологический ответ был достигнут через 16 сут после однократной инфузии препарата (рисунок 2). Также вскоре произошла смена группы крови на донорскую.

Клинический случай №3

Мальчик, 15 лет, с диагнозом «ПИАА, сверхтяжелая форма», в марте 2020 г. была проведена аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного донора. Из особенностей, как и в 2 описанных выше клинических случаях, была отмечена большая групповая несовместимость в паре «донор–реципиент». Динамика химеризма и ИФТ лимфоцитов крови представлена в таблицах 6, 7.

Таблица 6
Динамика клеточного химеризма пациента №3

Table 6
Dynamics of cell chimerism of patient №3

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 9% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 9% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+90	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 6,5% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 6.5% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 11% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 11% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

Первые 4 мес после ТГСК у пациента сохранялась глубокая арегенераторная анемия с трансфузионной зависимостью от эритроцитарной взвеси до 1 раза в 1–2 нед. В ходе обследования было обнаружено, что у больного не произошла смена группы крови на донорскую, отмечен высокий титр изогемагглютининов анти-A1 и анти-B до 1:32 и 1:512 соответственно (таблица 1). После исключения других возможных причин анемии на основании полученных клиничко-лабораторных данных была диагностирована ПКА и принято решение провести терапию ритуксимабом 375 мг/м² №3. Гематологический ответ не был получен, и в качестве второй линии терапии был инициирован курс даратумумаба в дозе 16 мг/кг. После 3 последовательных введений препарата отмечено уменьшение титра антидонорских изогемагглютининов и появился прирост ретикулоцитов в крови, однако стойкого восстановления уровня гемоглобина не произошло (рисунок 3, таблица 1). В целях элиминации антиэритроцитарных антител проведена процедура плазмафереза, после которой анемия с

Таблица 7
Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №3 в динамике

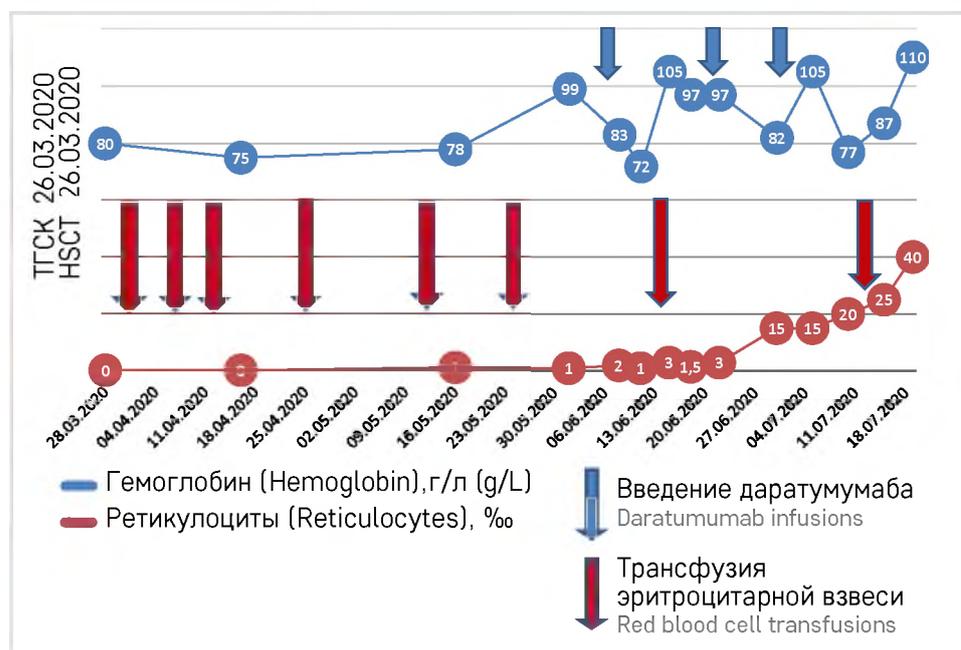
Table 7
Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №3

Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,11
	+90	0,16
	+120	0,16
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,05
	+90	0,07
	+120	0,07
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0
	+90	0
	+120	0

Рисунок 3

Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №3

Figure 3
Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №3



трансфузионной зависимостью полностью купирована, произошла смена на донорскую группу крови.

Клинический случай №4

Девочка, 15 лет, в сентябре 2022 г. установлен диагноз «ПИАА с минорным ПНГ (пароксизмальная ночная гемоглинурия)-клоном, тяжелая форма», проведена аллогенная ТГСК от геноидентичного донора. Динамика химеризма и ИФТ лимфоцитов крови представлена в *таблицах 8, 9*.

Из особенностей, как и в первых 3 клинических случаях, отмечалась большая АВ0-несовместимость в паре «донор–реципиент». На протяжении всего раннего посттрансплантационного периода у ребенка отмечалась глубокая арегенераторная анемия. В результате дообследования были исключены дефи-

цитный и гемолитический генез анемии, парвовирусная инфекция. По результатам миелограммы отмечена редукция эритроидного ростка при сохранности других линий гемопоэза, а в крови выявлены изогемагглютинины анти-А1 и анти-В в титрах 1:128 и 1:128 соответственно, установлен диагноз «ПККА». В рамках терапии первой линии инициирован курс ритуксимабом 375 мг/м² №4, по результатам которого отмечено восстановление ретикулоцитов, однако титр изогемагглютининов оставался прежним и сохранялась анемия с трансфузионной зависимостью. В связи с этим принято решение о старте терапии даратумумабом. Через 3 нед после первого введения выполнено второе введение даратумумба в редуцированной до 8 мг/кг дозе в связи с лейкопенией, а также проведен однократный сеанс плазмафереза, после чего отмечено снижение титра изогемагглютининов (анти-А1 до 1:2, анти-В до 1:4) и дальнейшее восстановление ретикулоцитов, прирост гемоглобина с купированием трансфузионной зависимости

Таблица 8
Динамика клеточного химеризма пациента №4

Table 8
Dynamics of cell chimerism of patient №4

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 62,5% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 62.5% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+90	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 55,3% собственных клеток. Общий – 3% собственных клеток CD3 ⁺ 55.3% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 39,5% собственных клеток. Общий – 5% собственных клеток CD3 ⁺ 39.5% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

Таблица 9
Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №4 в динамике

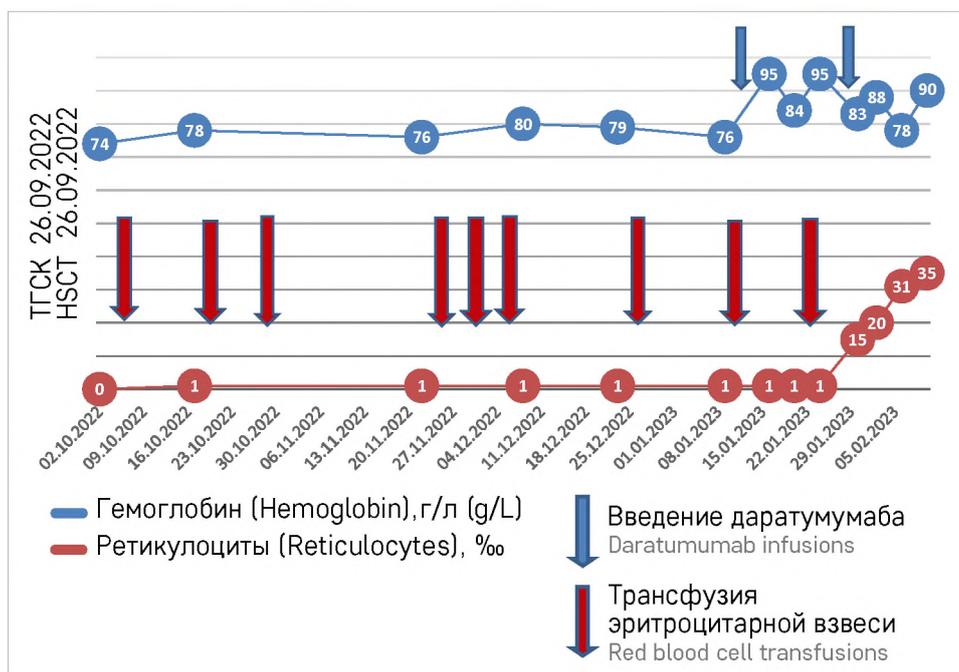
Table 9
Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №4

Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,013
	+90	0,017
	+120	0,015
CD4 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD4 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,001
	+90	0,01
	+120	0,006
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,001
	+90	0,001
	+120	0

Рисунок 4

Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №4

Figure 4
Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №4



от эритроцитарной массы (рисунки 4). Восстановление лейкоцитов зафиксировано через 3 нед после второго введения даратумумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПККА – серьезное осложнение аллогенной ТГСК с большой групповой несовместимостью в направлении «донор–реципиент». К числу негативных последствий для пациентов при рефрактерных формах данной патологии относятся прежде всего непосредственные и отдаленные осложнения от переливания эритроцитарной взвеси. Диагностическими критериями ПККА являются нормохромная нормоцитарная арегенераторная анемия, отсутствие эритроидных предшественников при сохранности других ростков в КМ, а также персистенция изогемагглютининов [1, 4]. Типичным является развитие ПККА при использовании малоинтенсивных иммуносупрессивных режимов кондиционирования. Именно такие режимы применяются для подготовки к ТГСК у пациентов с АА, поэтому эта когорта больных, на наш взгляд, является одной из наиболее угрожаемых по данному осложнению. На сегодняшний день единый подход к лечению ПККА у реципиентов аллогенной ТГСК не выработан. Доказательная база эффективности терапии ПККА посредством применения стимуляторов эритропоэза, инфузий наивных донорских лимфоцитов, применения ВВИГ, сеансов плазмафереза и ряда иммуносупрессивных агентов (глюкокортикостероиды, ритуксимаб, бортезомиб) не подтверждена [8]. В одной из работ со ссылками на недостаточную эффективность существующей терапии, а также отсутствие доказанного влияния ПККА на общую выживаемость сформулированы, на наш взгляд, крайне спорные рекомендации выжидательной тактики в отношении данного осложнения [7].

Полученные в ходе нашего анализа данные в целом подтверждают потенциальную безопасность и эффективность анти-CD38-терапии ПККА после аллогенной ТГСК, ранее продемонстрированную в литературе. В целях поиска клеточной популяции, потенциально ответственной за выработку изогемагглютининов, 2 пациентам до начала терапии даратумумабом проводилось цитометрическое исследование КМ. У пациента №1 ни популяция плазматических клеток, ни В-лимфоциты памяти обнаружены не были. У больной №2 исследование КМ показало наличие донорской популяции В-лимфоцитов памяти и плазмочитов. Однако донорская природа обнаруженных лимфоцитов не исключает персистенции собственных плазматических клеток в организме реципиента, которые являются источником постоян-

ного уровня антидонорских антител. Данная особенность, по всей вероятности, обусловлена крайне низким уровнем плазматических клеток собственного происхождения, находящимися за пределами чувствительности определения химеризма, а также спецификой локализации долгоживущих плазматических клеток в организме. Роль В-клеток памяти в патогенезе ПККА косвенно подтверждается отдельными публикациями эффективности ритуксимаба в терапии данного осложнения, однако при анализе 4 клинических случаев в нашей работе у 3 (75%) пациентов гематологический ответ со стороны эритроидного ростка на анти-CD20-терапию получен не был [11, 13]. Объяснением данной особенности с иммунологической точки зрения может быть специфика функционирования В-клеток памяти, секретирующих антитела исключительно в ответ на антигенную стимуляцию, в то время как длительно живущие плазматические клетки продолжают синтез и секрецию антител даже в отсутствие стимуляции антигеном. В рамках практических рекомендаций также хотелось бы отметить, что при недостаточной эффективности первого введения даратумумаба может быть рассмотрено повторное введение препарата с добавлением процедуры плазмафереза для непосредственной редукции циркулирующих изогемагглютининов, что успешно продемонстрировано в нашей работе на примере пациентов №3 и №4. Тяжелых инфузионных реакций при введении даратумумаба на фоне предварительной премедикации преднизолоном и монтелукастом не было ни в одном из описываемых в данной работе клинических случаев. У 1 больного отмечена лейкопения после первого введения даратумумаба, что послужило поводом к снижению дозы препарата при повторной инфузии, после которой через 1 мес уровень лейкоцитов был восстановлен. Снижение дозы не оказало негативного влияния на эффективность терапии. Продemonстрированная в данной работе эффективность анти-CD38-терапии на фоне смешанного линейного химеризма по CD3⁺ дает основание исключить значимое влияние собственных Т-лимфоцитов на патогенез исследуемого осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные, а также отдельные публикации по данному вопросу дают основание судить о потенциальной безопасности и эффективности даратумумаба в качестве терапии ПККА как у взрослых реципиентов ТГСК, так и у детей [2–5, 14–18]. Предположения о механизме патогенеза ПККА у данной группы пациентов дают основание рассматривать возможность применения

даратумумаба в первой линии терапии, что, безусловно, заслуживает более предметного анализа [3, 12].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Arakelyan S.K. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7866-7256>
Blagov S.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8754-1376>
Kovrygin S.I. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9389-4418>
Semchenkova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7082-1694>
Fadeeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-2505>
Evseev D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>
Salimova T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>
Baidildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Онкогематология 2013; (3): 42–7.
2. Henig I., Yehudai-Ofir D., Zohar Y., Zuckerman T. Pure Red cell aplasia following ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: resolution with daratumumab treatment. *Acta Haematologica* 2021; 144 (6): 683–87.
3. Asawapanumas T., Chanswangphuwana C., Watanaboonyongcharoen P., Rojnuckarin P., Bunworasate U. Daratumumab as a frontline immunosuppression for pure red cell aplasia after major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia Res Rep* 2022; 17: 100314.
4. Jeyaraman P., Borah P., Rajput P., Dayal N., Pathak S., Naithani R. Daratumumab for pure red cell aplasia post ABO incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplant for aplastic anemia. *Blood Cells Mol Dis* 2021; 88: 102464.
5. Rautenberg C., Kaivers J., Germing U., Haas R., Ackerstaff S., Hoffmann T., et al. Daratumumab for treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (6): 1191–3.
6. Кучер М.А. Роль и оптимизация трансфузиологической тактики при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкологических и гематологических больных. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2018. С. 27–8.
7. Marco-Ayala J., Gómez-Seguil, Sanz G., Solves P. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (4): 769–78.
8. Longval T., Galimard J.E., Leprêtre A.C., Suarez F., Amiranoff D., Cazaux M., et al. Treatment for pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: a multicentre study. *Br J Haematol* 2021; 193 (4): 814–26.
9. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. *Иммунология* 2019; 40 (6): 63–76.
10. Сидорова Е.В. Долгоживущие В-клетки. *Успехи современной биологии* 2013; 133 (4): 333–48.
11. Maschan A.A., Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Pashanov E.D., Trakhtman P.E., Schipitzina I.P., et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30 (6): 405–7.
12. Gómez R.V., Vázquez G.V., Concepción V.N., García A.G., Saavedra C.A. Successful treatment of pure red cell aplasia with high-dose dexamethasone after ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018; 11 (1): 44–6.
13. Kopyńska A., Helbig G., Frankiewicz A., Grygoruk-Wiśniowska I., Kyrzc-Krzemiń S. Rituximab is highly effective for pure red cell aplasia and post-transplant lymphoproliferative disorder after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012; 16 (3): 215–7.
14. Chapuy C.I., Kaufman R.M., Alyea E.P., Connors J.M. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* 2018; 379 (19): 1846–50.
15. Bathini S., Holtzman N.G., Koka R., Singh Z., Wilding E., Zou Y., et al. Refractory postallogeneic stem cell transplant pure red cell aplasia in remission after treatment with daratumumab. *Am J Hematol* 2019; 94 (8): 216–9.
16. Salas M.Q., Alahmari A., Lipton J.H. Successful treatment of refractory red cell aplasia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with daratumumab. *Eur J Haematol* 2020; 104 (2): 145–7.
17. Martino R., García-Cadenas I., Esquirol A. Daratumumab may be the most effective treatment for post-engraftment pure red cell aplasia due to persistent anti-donor isohemagglutinins after major ABO-mismatched allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57 (2): 282–5.
18. Gangat N., Bleeker J., Lynch D., Olteanu H., Letendre L., Tefferi A. Daratumumab for treatment-refractory acquired idiopathic pure red cell aplasia. *Haematologica* 2022; 107 (10): 2523–6.