

## Отсроченная гипогаммаглобулинемия при терапии ритуксимабом

Оксана Владимировна Москалец\*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

### Реферат

Разработка и внедрение в практическую медицину генно-инженерных биопрепаратов кардинально изменили подходы к лечению многих тяжёлых заболеваний. Однако по мере накопления опыта их применения всё больше внимания уделяют не только их эффективности, но и нежелательным побочным явлениям. Одним из таких препаратов служит ритуксимаб — моноклональное химерное антитело к антигену CD20, который экспрессируется на мембране пре-B-лимфоцитов и зрелых B-лимфоцитов. В литературе всё чаще появляются сообщения об отсроченных побочных эффектах данного препарата, в частности гипогаммаглобулинемии. В обзоре приведены данные о частоте её развития после терапии ритуксимабом при различных заболеваниях, степени её тяжести, риске инфекционных осложнений. Рассмотрены возможные механизмы этого феномена. Показано, что в случае длительной гипогаммаглобулинемии значительно задерживается восстановление периферического компартмента B-лимфоцитов, и более 90% популяции B-клеток представлено «наивными» B-лимфоцитами, а содержание B-клеток памяти резко снижено. Анализ данных литературы показывает, что риск развития гипогаммаглобулинемии увеличивается при неоднократных курсах ритуксимаба, предшествующей иммуносупрессивной терапии, исходно сниженном содержании иммуноглобулинов. На необходимость определения уровня сывороточных иммуноглобулинов до начала терапии ритуксимабом указывают многие авторы, так как под маской основного заболевания могут скрываться первичные иммунодефициты, прежде всего, общая вариабельная иммунная недостаточность, при которой необходима пожизненная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами. Вопрос о назначении такой терапии при вторичном дефиците антител до конца не решён, но при тяжёлой гипогаммаглобулинемии или серьёзных инфекционно-воспалительных процессах она однозначно нужна. Таким образом, для более эффективного выявления гипогаммаглобулинемии целесообразно проводить мониторинг уровня иммуноглобулинов не только до, но и на протяжении всего периода терапии ритуксимабом, а также в течение нескольких лет после её завершения.

**Ключевые слова:** ритуксимаб, гипогаммаглобулинемия, иммунодефицит, инфекция, заместительная терапия иммуноглобулинами.

**Для цитирования:** Москалец О.В. Отсроченная гипогаммаглобулинемия при терапии ритуксимабом. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 288–294. DOI: 10.17816/KMJ2019-288.

### Late-onset hypogammaglobulinemia after rituximab therapy

O.V. Moskalets

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

### Abstract

Development and implementation into practice of biologic agents has dramatically changed the approaches to the treatment of many severe diseases. But in the light of experience of their use more and more attention is paid not only to their efficacy but also to side effects. One of such medications is rituximab — a monoclonal chimeric antibody to CD20 antigen, which is expressed on the membrane of pre-B-lymphocytes and mature B-lymphocytes. In the literature more frequently are published the data about late-onset side effects of this medication, particularly hypogammaglobulinemia. The review presents the data on its prevalence after treatment of different diseases with rituximab, its severity, risk of infection. The possible mechanisms of the development of this phenomenon

are discussed. Long-term hypogammaglobulinemia was shown to significantly delay the restoration of peripheral compartment of B cells, with over 90% of B cell population presented by naive B cells and significantly decreased concentration of B cells. Literature analysis demonstrates that the risk of hypogammaglobulinemia increases in multiple rituximab courses, preceding immunosuppression, decreased baseline immunoglobulin level. The need for detection of serum level of immunoglobulins before therapy with rituximab is pointed out by many authors, as the main disease can mask primary immunodeficiency, primarily common variable immunodeficiency, which requires life-term replacement therapy with intravenous immunoglobulins. The issue of administration of this therapy in secondary antibodies deficiency is not solved but severe hypogammaglobulinemia or severe infectious and inflammatory processes definitely require it. So to effectively detect hypogammaglobulinemia it is appropriate to perform monitoring of the level of immunoglobulins not only before but also during the treatment with rituximab as well as in several years after its completion.

**Keywords:** rituximab, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, infection, immunoglobulin replacement therapy.

**For citation:** Moskalets O.V. Late-onset hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 288–294. DOI: 10.17816/KMJ2019-288.

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных препаратов существенно улучшило прогноз при многих тяжёлых заболеваниях, прежде всего лимфопролиферативных и аутоиммунных. Одним из таких препаратов служит ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к антигену CD20, который экспрессируется на мембране пре-B-лимфоцитов и зрелых B-лимфоцитов, но отсутствует на стволовых клетках, менее зрелых предшественниках и плазматических клетках [1].

Сначала ритуксимаб был разрешён к применению при неходжкинских лимфомах, затем его стали использовать при других B-клеточных гемобластозах, системных ревматических заболеваниях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, рассеянном склерозе и оптикомиелите. Несмотря на достаточно благоприятный профиль безопасности и достоверное увеличение продолжительности ремиссии и выживаемости [2], длительное курсовое лечение этим препаратом может приводить к таким осложнениям, как нейтропения, инфекционно-воспалительные процессы различных локализаций, реактивация вируса гепатита В, прогрессирующий множественный лейкоэнцефалит и гипогаммаглобулинемия [1, 3–8].

В развитии гипогаммаглобулинемии при терапии ритуксимабом остаётся ряд неясных вопросов. Действительно, препарат вызывает выраженную длительную деплецию CD20<sup>+</sup> B-лимфоцитов (как циркулирующих, так и связанных с лимфоидной тканью). Считают, что данный препарат способен к кумуляции, после окончания применения его можно обнаружить в течение 3–6 мес [9]. При монотерапии ритуксимабом эффект деплеции сохраняется в течение 6–9 мес, при комбинации с химиотерапией он увеличивается до 10–24 мес, затем

начинается постепенное восстановление периферического пула [2, 10, 11], хотя у некоторых больных содержание B-лимфоцитов остаётся низким и через 30 мес [12].

Поскольку зрелые плазматические клетки не экспрессируют антиген CD20, синтез антител какое-то время сохраняется, но в дальнейшем из-за стойкой деплеции предшественников регенерация пула плазматических клеток нарушается, укорачивается продолжительность их жизни, и развивается вторичный дефицит антител [7, 13]. Как правило, он носит транзиторный характер, и по мере восстановления B-лимфоцитов после окончания терапии содержание иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови нормализуется [14].

Однако в литературе (в основном зарубежной) всё чаще стали встречаться сообщения о стойкой гипогаммаглобулинемии, сохраняющейся на протяжении длительного периода после прекращения терапии ритуксимабом или, наоборот, впервые возникшей через несколько лет. Об этом феномене известно немного. Неясно, какова истинная распространённость гипогаммаглобулинемии среди пациентов, получающих ритуксимаб (как в качестве монотерапии, так и после других иммуносупрессивных препаратов), мало данных о сроках её выявления, неясно, у какой части возникают инфекционные проявления, отсутствуют чёткие инструкции по тактике ведения таких больных (кого и когда лечить).

В отечественной литературе (по данным e-library) нет исследований, специально посвящённых этой теме. Определённую информацию можно найти в статьях, где рассмотрены эффективность и безопасность применения данного препарата, сроки наблюдения составляют 12–36 мес, выборка больных в основном небольшая, и многие авторы отмечают, что

уровень Ig, хотя и снижается, но не выходит за пределы референсных интервалов, а к концу периода наблюдения у части больных возникает тенденция к повышению их содержания [11, 15–18].

По данным Casulo и соавт. (2013) [6], обследовавших 211 пациентов с неходжкинскими лимфомами, при нормальном уровне Ig класса G (IgG) в сыворотке крови перед назначением ритуксимаба впоследствии в 38,5% случаев была зафиксирована гипогаммаглобулинемия. Медиана времени от начала терапии до развития гипогаммаглобулинемии составила 1,4 года. При исходно сниженных концентрациях IgG дальнейшее снижение после назначения ритуксимаба зарегистрировано в 72% случаев, причём происходило оно быстрее (медиана 0,8 года).

У пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом, это состояние отмечали чаще, чем у получивших 1 курс препарата (в виде монотерапии или в составе иммунохимиотерапии), — 54,2 и 32,8% соответственно. В большинстве случаев снижение содержания IgG было в пределах 599–399 мг/дл, однако у 2 больных с исходно нормальными показателями развилась тяжёлая гипогаммаглобулинемия (0–199 мг/дл). В то же время, следует отметить, что у 4 пациентов с исходно сниженным содержанием этого Ig после терапии ритуксимабом оно нормализовалось. Авторы также сообщают, что у большинства больных зарегистрировано снижение содержания Ig классов M (IgM) и A (IgA) (80 и 74% соответственно).

У 19 больных ревматоидным артритом с нормальным исходным уровнем Ig, получавших курсы ритуксимаба на протяжении 5 лет и более, в 12 случаях было отмечено снижение уровня IgM (в том числе у 3 пациентов он не определялся), в 7 случаях — снижение концентрации IgG, в 1 случае — снижение содержания IgA [18].

Эти данные согласуются с результатами более крупного исследования, включавшего 243 больных с системными ревматическими заболеваниями, которых лечили ритуксимабом [14]. Наблюдение в течение 42 мес показало, что при исходно нормальных уровнях Ig у 56% пациентов происходило снижение содержания IgG, у 58% — IgM. Как и в исследовании Casulo и соавт. (2013), в подавляющем большинстве случаев снижение уровня IgG было незначительным (5,0–6,9 г/л) или умеренным (3,0–4,9 г/л), а тяжёлая гипогаммаглобулинемия (IgG <3,0 г/л) развивалась редко (4% больных). У 26% пациентов снижение

содержания IgG было обнаружено ещё до начала лечения. И только у половины больных независимо от уровня IgG перед тем как был назначен ритуксимаб происходило его восстановление до исходных показателей к концу периода наблюдения.

Похожие данные в отношении исходных уровней Ig, степени тяжести гипогаммаглобулинемии и частоты снижения количества IgM и IgA при ревматоидном артрите и других системных ревматических заболеваниях были получены ещё в двух крупных исследованиях с периодом наблюдения 7684 и 8012 пациенто-лет соответственно (медиана длительности наблюдения 58,3 и 43 мес соответственно) [19, 20]. Правда, частота развития гипогаммаглобулинемии при исходно нормальном уровне IgG была ниже (23 и 24% соответственно). Медиана времени развития гипогаммаглобулинемии после первого введения ритуксимаба при исходно нормальном уровне Ig составила 18 мес (1–65 мес), а у каждого третьего больного независимо от исходных показателей низкий уровень IgG сохранялся, как минимум, в течение 3 мес [20].

В этой же работе показано, что доля пациентов с низким уровнем IgG, который был зарегистрирован после 1-го курса ритуксимаба (13%), оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения (17% через 24 мес и 14% через 60 мес), а доля пациентов со снижением содержания IgM и IgA к концу периода наблюдения возрастала (25 и 17% соответственно).

Сравнительно недавно ритуксимаб стали применять для лечения оптикомиелита и рассеянного склероза, причём это не единичные курсы, а длительная поддерживающая терапия. Пока сведений о существенных изменениях содержания сывороточных Ig у данного контингента больных нет [21].

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре гипогаммаглобулинемия после назначения ритуксимаба описана лишь в единичных случаях [22, 23], но, как отмечают исследователи, делать окончательные выводы о её частоте в отдалённом периоде преждевременно [22].

Как показало ретроспективное исследование Markatsori и соавт. (2014), в которое были включены 114 больных, получавших в течение 1 года ритуксимаб по поводу различных заболеваний, частота гипогаммаглобулинемии составляет 23,7% [24]. Наконец, согласно недавно опубликованным данным когортного исследования, включавшего 4479 пациентов с разной патологией, получавших ритуксимаб, при исходно нормальном уровне IgG его снижение отмечено

в 19,3% случаев, а при наличии гипогаммаглобулинемии до назначения этого препарата она после лечения прогрессировала в 22,4% случаев (35 из 156 больных) [25].

В среднем время от начала терапии ритуксимабом до выявления вторичного дефицита антител составляет 3,5 года [26]. Примечательно, что при 1 курсе ритуксимаба оно составляет 1–2 года (медиана 18 мес) [27], а при неоднократных курсах увеличивается в среднем до 5 лет [20, 26]. Зафиксирован случай развития выраженной гипогаммаглобулинемии через 7 лет после завершения терапии ритуксимабом [28]. Ряд авторов отмечают, что у этих больных после вакцинации снижается синтез специфических антител (в частности, противостолбнячных и к полисахариду пневмококка) [12, 13, 24, 29, 30].

Установлено, что при длительной гипогаммаглобулинемии значительно задерживается восстановление периферического компартмента В-лимфоцитов [12, 24], и более 90% популяции В-клеток представлены «наивными» В-лимфоцитами (CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>), а содержание В-клеток памяти резко снижено (1,2% — «переключённые» CD27<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>, 4,7% — «непереключённые» CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>) [28]. Аналогичная тенденция относительно В-клеток памяти отмечена и в некоторых других работах [21, 29].

Описан случай тяжёлой гипогаммаглобулинемии (IgG <100 мг/дл, IgA и IgM отсутствовали), которая развилась у больного с фолликулярной лимфомой, получавшего ритуксимаб в составе комбинированной иммунохимиотерапии. При этом содержание Ig до начала лечения ритуксимабом было нормальным, а после лечения низкие показатели сохранялись неизменными в течение 6 лет, несмотря на полное восстановление периферического пула В-лимфоцитов.

При иммунофенотипическом анализе, помимо снижения количества В-клеток памяти с фенотипом CD27<sup>+</sup>IgM<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>, была выявлена гиперэкспрессия маркера CD95, свидетельствующая о повышенной готовности к апоптозу, и значительное увеличение количества Т-клеток памяти (и CD4<sup>+</sup>, и CD8<sup>+</sup>). У последних была отмечена гиперэкспрессия таких маркеров, как CD69, CD95, HLA-DR. Кроме того, при инкубации В-лимфоцитов этого пациента с интерлейкинами-6, -10 и -15 не происходило их дифференцировки в В-клетки памяти или плазматические клетки. На этом основании авторы статьи предполагают, что ритуксимаб может тормозить дифференцировку В-лимфоцитов, индуцировать их апоптоз и нарушать гомеостаз

Т-лимфоцитов, в результате чего развивается пангипогаммаглобулинемия [31].

Во многих исследованиях показано, что риск развития гипогаммаглобулинемии увеличивается при неоднократных курсах ритуксимаба, предшествующей терапии циклофосфамидом или метотрексатом, изначально сниженном содержании Ig [6, 12, 14, 30, 32–35]. В то же время, Марсо и соавт. (2014) сообщают об отсутствии статистически значимых взаимосвязей между частотой развития гипогаммаглобулинемии и суммарной дозой ритуксимаба или предшествующей терапией циклофосфамидом. По их данным, есть корреляция между более низким уровнем IgG и более высокими суммарными дозами глюкокортикоидов ( $p=0,011$ ) [20].

Таким образом, сведения о частоте гипогаммаглобулинемии после лечения ритуксимабом в отдалённом периоде существенно различаются в зависимости от нозологий, периода наблюдения, исходного уровня Ig, количества курсов ритуксимаба и предшествующей иммуносупрессивной терапии. Многие авторы указывают, что часть больных, особенно с исходно сниженным содержанием Ig, — пациенты с не выявленными первичными иммунодефицитами, прежде всего, с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) [22, 25, 36].

Аутоиммунный синдром встречается приблизительно у 20% пациентов с ОВИН [37]. Не всегда можно установить, является гипогаммаглобулинемия следствием лечения ритуксимабом, или это вторичный дефицит антител, обусловленный основным заболеванием (таким, как лимфопролиферативное заболевание, поражение почек при системных ревматических заболеваниях), или назначение данного препарата усугубило предсуществующую ОВИН и произошла её трансформация из малосимптомной формы в клинически выраженную. Особенно это касается тех случаев, когда перед началом терапии не исследовали биохимические показатели и уровень сывороточных Ig.

Инфекционные осложнения у больных с вторичным дефицитом антител обычно возникают через несколько лет после начала иммуносупрессивной терапии [26]. Преобладают инфекции респираторного тракта, реже — мочеполовой системы, иногда — *Herpes zoster*, абсцессы мягких тканей, фурункулёз, гидраденит [11, 20, 26]. Данные о серьёзных инфекционных осложнениях, возникающих вследствие терапии ритуксимабом, различны.

В ряде исследований статистически значимого возрастания частоты таких осложнений не получено [11, 38]. Однако есть и другая

информация: 4,3 на 100 пациенто-лет [7], 5,2 на 100 пациенто-лет по сравнению с 3,7 в группе плацебо [39]. По данным ретроспективного исследования Марсо и соавт. (2014), у 40% больных, получавших ритуксимаб, зафиксировано 170 эпизодов серьёзных инфекций (потребовавших госпитализации или назначения заместительной терапии Ig) в течение 8012 пациенто-лет [20]. Авторы отмечают, что их частота в течение периода наблюдения снижалась: от 21,5 случая на 100 пациенто-лет в течение 1-го года до 2,5 в течение 5-го года.

Было также показано, что при ревматических и лимфопролиферативных заболеваниях частота и тяжесть инфекционных осложнений выше у тех больных, кто перед началом терапии ритуксимабом уже имел гипогаммаглобулинемию, по сравнению с больными с нормальным содержанием Ig [25].

Наряду с исследованиями, в которых установлено, что наличие и степень гипогаммаглобулинемии после терапии ритуксимабом коррелирует с риском и тяжестью инфекционного синдрома [13, 14, 40], есть и сообщения об отсутствии такой взаимосвязи [18, 20, 27, 30, 35].

Высокий риск инфекционных осложнений также связан с количеством курсов ритуксимаба, продолжительностью снижения содержания IgG (более 6 мес), наличием хронических заболеваний лёгких и пожилым возрастом [34]. Наличие серьёзных инфекционных осложнений в течение 6 мес после первого введения ритуксимаба ассоциируется с повышенной летальностью (коэффициент опасности 4,97; 95% доверительный интервал 4,41–5,60;  $p < 0,01$ ) [25].

Поскольку инфекционный синдром бывает самым частым проявлением первичных иммунодефицитов, неудивительно, что у некоторых пациентов, получавших ритуксимаб, причиной гипогаммаглобулинемии, сопровождающейся инфекционными проявлениями, оказывается ОВИН [26, 29]. Описан случай, когда у больного с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой через год после завершения терапии ритуксимабом начались частые инфекционные эпизоды, но лишь через 6 лет был установлен диагноз ОВИН и начата заместительная терапия Ig [41]. Однако в целом можно сделать вывод, что при вторичном дефиците антител тяжёлая гипогаммаглобулинемия и серьёзные инфекционные осложнения встречаются реже, чем при первичных иммунодефицитах [26].

У больных, получавших ритуксимаб, частота назначения внутривенных Ig в связи с гипогаммаглобулинемией и/или инфекциям колеблется в пределах 3–6,6% [6, 20, 25]. Период

от введения последней дозы ритуксимаба до начала заместительной терапии Ig может варьировать от 7 мес до 7 лет (медиана 36 мес) [24]. В подавляющем большинстве случаев (79%) потребность в этой терапии возникает после 2 и более курсов ритуксимаба [6].

Нет единого мнения о дозах и продолжительности такой терапии. Обычно рекомендуют вводить 100 мг/кг еженедельно [26] или 400 мг/кг ежемесячно [24] до тех пор, пока уровень IgG не достигнет 500–600 мг/дл, а в дальнейшем частоту определяют индивидуально. Показано, что более высокие суммарные дозы Ig снижают риск тяжёлых инфекционных осложнений (коэффициент опасности 0,98; 95% доверительный интервал 0,96–0,99) [25]. Некоторые авторы рекомендуют начинать введение Ig при наличии двух и более эпизодов инфекций, не связанных с нейтропенией, если они возникли в течение 6 мес после введения ритуксимаба [6].

Анализируя результаты исследований, можно согласиться с точкой зрения, что несмотря на хорошую изученность механизмов действия ритуксимаба *in vitro* и возможность их экстраполяции на реальные клинические условия, относительный вклад ритуксимаба в терапевтический эффект различен и до конца не определён [9]. Это касается и его побочных эффектов. Данные о частоте развития вторичного дефицита антител после терапии ритуксимабом (особенно в отдалённом периоде) в значительной степени различаются в зависимости от дизайна исследований.

Практический опыт показывает, что многие специалисты, у которых такие пациенты находятся под наблюдением, мало знакомы с этой проблемой. Согласно данным литературы, у 85% больных до начала лечения ритуксимабом уровень Ig в сыворотке крови не определяют [25]. Эти исследования обычно проводят в случае развития тяжёлых инфекционных осложнений, которые, как было показано выше, развиваются нечасто, а если это происходит в отдалённом периоде, то с применением ритуксимаба их могут не связать. Поскольку в большинстве случаев гипогаммаглобулинемия, возникающая после лечения ритуксимабом, бывает незначительной или умеренной, а клинические проявления инфекционного синдрома отсутствуют или не требуют серьёзного вмешательства, огромное количество таких больных остаются вне поля зрения.

Нельзя забывать и о том, что причиной гипогаммаглобулинемии может быть первичный иммунодефицит. По этой причине определение

исходного уровня Ig и их дальнейший мониторинг на протяжении всего периода терапии ритуксимабом и в течение нескольких лет после её завершения следовало бы рассматривать как обязательный элемент тактики ведения пациентов.

Заместительная терапия Ig однозначно необходима больным с тяжёлой гипогаммаглобулинемией и/или серьёзными инфекционными осложнениями, но дозы, продолжительность лечения и вопрос о целесообразности заместительной терапии при лёгкой или умеренной гипогаммаглобулинемии и отсутствии клинических проявлений инфекционного синдрома требуют дальнейшего уточнения.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторное обеспечение регистра пациентов, получающих ритуксимаб (мабтеру). *Науч.-практ. ревматол.* 2008; S1: 21–28. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Laboratory support for the registry of patients receiving rituximab (mabtera). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2008; S1: 21–28. (In Russ.)]
2. Kimbi E. Tolerability and safety of rituximab (Mabtera). *Cancer Treat. Rev.* 2005; 1 (6): 456–463. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.05.007.
3. Шерстнёв В.М., Лепков С.В. Реактивация вируса гепатита В при использовании ритуксимаба при терапии лимфопролиферативных заболеваний. *Клин. онкогематол. Фундамент. исслед. и клин. профил.* 2008; 2: 136–140. [Sherstnev V.M., Lepkov S.V. Hepatitis virus B reactivation due to the use of rituximab in the therapy of lymphoproliferative disorders. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya profilaktika.* 2008; 2: 136–140. (In Russ.)]
4. Wolach O., Bairey O., Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine.* 2010; 89 (5): 308–318. DOI: 10.1097/md.0b013e3181f2caef.
5. Алексеева Ю.А., Вобищевич Р.И. Отсроченная нейтропения при терапии ритуксимабом. *Фарматека.* 2012; (18): 62–65. [Aleksееva Ju.A., Vobishchevich R.I. Late-onset neutropenia after rituximab therapy. *Farmateka.* 2012; (18): 62–65. (In Russ.)]
6. Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A.D. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13 (2): 106–111. DOI: 10.1016/j.clml.2012.11.01.
7. Van Vollenhoven R.F., Emery P.M., Bingham C.O.<sup>3rd</sup> et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1496–1502. DOI: 10.1116/annrheumdis-2012-201956.
8. Yousot M.Y., Vital E.M., Buch M.H. B cell therapies, approved and emerging: a review of infection risk and prevention during use. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17 (10): 65. DOI: 10.1007/s11926-015-0539-7.
9. Гильдеева Г.Н., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В. Механизмы действия ритуксимаба. *Эксперим. и клин. фармакология.* 2015; 78 (12): 51–56. [Gil'deeva G.N., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V. The mechanisms of action of rituximab. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2015; 78 (12): 51–56. (In Russ.)] DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-12-51-56.
10. Roll P., Palanichami A., Kneitz C. et al. Regeneration of B cell subsets after B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (8): 2377–2386. DOI: 10.1002/art.22019.
11. Цанян М.Э., Соловьёв С.К., Торгашина А.В. и др. Длительное наблюдение больных с рефрактерной системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. *Тер. архив.* 2014; 86 (5): 40–49. [Tsanyan M.E., Solov'ev S.K., Torgashina A.V. et al. Long-term follow-up of patients with refractory systemic lupus erythematosus during rituximab treatment. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (5): 40–49. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2014-159-168.
12. Venhoff N., Effelsberg N.M., Salzer U. et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS ONE.* 2012; 7 (5): e37626. DOI: 10.1371/journal.pone.0037626.
13. Kado R., Sanders G., McCune W.J. Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28 (3): 251–258. DOI: 10.1097/BOR0000000000000272.
14. Roberts D.M., Jones R.B., Smith R.M. et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J. Autoimmun.* 2015; 57: 60–65. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.11.009.
15. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2016; 15 (5): 497–504. [Aleksееva E.I., Denisova R.V., Valieva S.I. et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of the case series. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016; 15 (5): 497–504. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v.15i5.1624.
16. Меснякина Л.А., Соловьёв С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. *Науч.-практ. ревматол.* 2018; 56 (3): 302–309. [Mesnyakina L.A., Solov'ev S.K., Aseeva E.A., Nasonov E.L. The efficacy of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018; 56 (3): 302–309. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4884-2018-302-309.
17. Новиков П.И., Зыкова А.С., Щёголева Е.М. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-васкулитах. *Клин. фармакол. и терап.* 2018; 27 (2): 38–42. [Novikov P.I., Zyкова A.S., Shchegoleva E.M. et al. Short-term efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018; 27 (2): 38–42. (In Russ.)]
18. Popa C., Leandro M.J., Cambridge G., Edwards J.C. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (4): 626–630. DOI: 10.1093/rheumatology/kel393.
19. Becerra E., Cambridge G., de la Torre I., Leandro M.J. Long term safety of rituximab in patients with

- rheumatoid arthritis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2012; 7 (4): 383–390. DOI: 10.2217/ijr.12.31.
20. Marco H., Smith R.M., Jones R.B. et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *Mucoscelet. Dis.* 2014; 15: 18. DOI: 10.1186/1471-2474-15-178.
21. Kim S.H., Huh S.-Y., Lee S.J. et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (9): 1110–1117. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3071.
22. Patel V.L., Mahévas M., Lee S.Y. et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119 (25): 5989–5995. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393975.
23. Levy R., Mahévas M., Galicier L. et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (10): 1055–1063. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.036.
24. Makatsori M., Kiani-Alikhan S., Manson A.L. et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM.* 2014; 107 (10): 821–828. DOI: 10.1093/qjmed/hcu094.
25. Barmettler S., Ong M.-S., Farmer J.R. et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk and mortality with rituximab. *JAMA Netw. Open.* 2018; 1 (7): e184169. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169.
26. Duraisingham S.S., Bucklnd M., Dempster J. et al. Primary vs secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PLoS ONE.* 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0100324.
27. Shortt J., Spencer A. Adjuvant rituximab causes prolonged hypogammaglobulinemia following autologous stem cell transplant for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38 (6): 433–436. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705436.
28. Walker A.R., Kleiner A., Rich L. et al. Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest.* 2008; 26 (4): 431–433. DOI: 10.1080.07357900701809068.
29. Kaplan B., Kopylltsova Y., Khokhar A. et al. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 594–600. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.06.003.
30. Kado R., Sanders G., McCune W.J. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29 (3): 228–233. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000377.
31. Irie E., Shiota Y., Suzuki C. et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int. J. Hematol.* 2010; 91 (3): 501–508. DOI: 10.1007/s12185-010-0528-6.
32. Cooper N., Davies E.G., Thrasher A.J. Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinemia requiring replacement intravenous immunoglobulin. *Br. J. Hematol.* 2009; 146 (1): 120–122. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07715.x.
33. De La Torre I., Leandro M.J., Valor L. et al. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (5): 833–840. DOI: 10.1093/rheumatology/ker417.
34. Christou E.A.A., Giardino G., Worth A., Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-rituximab. *Int. Rev. Immunol.* 2017; 36 (6): 352–359. DOI: 10.1080/08830185.2017.1346092.
35. Einarsson J.T., Evert M., Geborek P. et al. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections and drug antibodies. *Clin. Rheum.* 2017; 36 (12): 2743–2750. DOI: 10.1007/s10067-017-3848-6.
36. Diwakar L., Gorrie S., Richter A. et al. Does rituximab aggravate pre-existing hypogammaglobulinemia? *J. Clin. Pathol.* 2010; 63 (3): 275–277. DOI: 10.1136/jcp.2009.068940.
37. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestation in common variable immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28 (1): S42–S45. DOI: 10.1007/s10875-008-9182-7.
38. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (1): 25–32. DOI: 10.1136/ard.2007.083188.
39. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr. Rheum.* 2006; 54 (9): 2793–2806. DOI: 10.1002/art.22025.
40. Freeman J.A., Crassini K.R., Best O.G. et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphoid leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2013; 54 (1): 99–104. DOI: 10.3109/10428194.2012.706285.
41. Rozenberg-Berzalel S., Asher I., Sthoeger Z. Recurrent infections in an ITP patient treated with rituximab. *Harefuah.* 2012; 151 (11): 617–619, 655. PMID: 23367730.