

Поздняя отсроченная нейтропения, индуцированная анти-В-клеточной терапией ритуксимабом, у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами

Бекетова Т.В.^{1,2,3}, Попов И.Ю.¹, Бабак В.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ³ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

³Россия, 107023, Москва, ул. Большая Семеновская, 38

В последнее десятилетие при системных васкулитах (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), в качестве индукционной и поддерживающей терапии применяют анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ). Одной из проблем лечения РТМ пациентов с АНЦА-СВ является риск поздней отсроченной нейтропении (ПОН), механизмы развития которой до настоящего времени изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить частоту и исходы ПОН у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение РТМ.

Пациенты и методы. Был проведен ретроспективный анализ регистра 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших терапию РТМ в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2009 по 2021 г. Медиана продолжительности лечения РТМ составила 49 (6–121) мес, медиана суммарной дозы РТМ – 3,5 (0,5–9,5) г. Длительность наблюдения превышала 6 мес после 1-го введения РТМ.

Результаты и обсуждение. ПОН выявлена у 16 (11,4%) больных, из них 6 страдали гранулематозом с полиангиитом Вегенера (ГПА), 4 – микроскопическим полиангиитом (МПА), 4 – эозинофильным гранулематозом с полиангиитом Черджа–Стросс (ЭГПА) и 2 – недифференцированным АНЦА-СВ. У 8 (50%) из 16 пациентов ПОН развилась в течение 2 мес после 1-го курса РТМ, у остальных 8 – в среднем через 10 (4–15,5) мес. Летальный исход отмечен в 5 (31,2%) из 16 случаев ПОН (1 – с МПА, 3 – с ГПА и 1 – с ЭГПА) в среднем через 2 (1,5–9) мес после 1-го курса РТМ, при этом у 4 пациентов ПОН осложнилась пневмонией, в том числе у 2 с септическим шоком, еще в 1 наблюдении ПОН сочеталась с развитием острого инфаркта миокарда и прогрессированием хронической почечной недостаточности. Общая летальность среди 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших терапию РТМ, составила 11,4%, при этом среди случаев с летальным исходом частота ПОН достигала 31,2%.

Заключение. Таким образом, ПОН, индуцированная РТМ, является распространенным (11%) и клинически значимым следствием В-клеточной деплеции у пациентов с АНЦА-СВ, в каждом 5-м случае осложняется серьезными инфекциями (включая сепсис у 13%) и составляет значительную долю в структуре летальных исходов (31,2%).

Пациенты, получающие лечение РТМ, требуют тщательного мониторинга абсолютного числа нейтрофилов как в первые месяцы после начала анти-В-клеточной терапии, так и в дальнейшем. При сочетанном назначении РТМ с цитостатиками (в первую очередь с циклофосфаном) у больных АНЦА-СВ необходимо учитывать риск развития ПОН, вторичного иммунодефицитного состояния, инфекционных осложнений. В период пандемии коронавирусной инфекции следует помнить, что лечение ингибиторами интерлейкина 6, применяемыми при COVID-19 тяжелого течения, также может сопровождаться нейтропенией и требует тщательного динамического контроля абсолютного числа нейтрофилов у пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ. Необходимо информировать как пациентов, так и врачей о риске развития ПОН на фоне лечения РТМ при АНЦА-СВ и других ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: нейтропения; ритуксимаб; В-клетки; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; васкулит.

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова; tybek@rambler.ru

Для ссылки: Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Поздняя отсроченная нейтропения, индуцированная анти-В-клеточной терапией ритуксимабом, у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Современная ревматология. 2022;16(3):37–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-37-41

Late-onset neutropenia induced by anti-B cell therapy with rituximab in patients with ANCA-associated systemic vasculitis

Beketova T.V.^{1,2,3}, Popov I.Yu.¹, Babak V.V.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow; ³Moscow Polytechnic University, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²15, Marshal Timoshenko street, Moscow 121359, Russia;

³38, Bolshaya Semenovskaya street, Moscow 107023, Russia

In the last decade, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated systemic vasculitis (SV) has been treated with the anti-B-cell drug, rituximab (RTM) both for induction and maintenance therapy. One of the problems of the treatment with RTM in patients with ANCA-SV is the risk of late-onset neutropenia (LON), mechanisms of development of which have not been studied enough yet.

Objective: to evaluate the incidence and outcomes of LON in patients with ANCA-SV treated with RTM.

Patients and methods. A retrospective analysis of the register of 140 patients with ANCA-SV who received RTM treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2009 to 2021 years. The median duration of RTM treatment was 49 (6–121) months, the median of the total RTM dose was 3.5 (0.5–9.5) grams. The duration of follow-up exceeded 6 months after the first administration of RTM.

Results and discussion. LON was detected in 16 (11.4%) patients, of which 6 suffered from Wegener's granulomatosis with polyangiitis (GPA), 4 – microscopic polyangiitis (MPA), 4 – Churg–Strauss eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and 2 – undifferentiated ANCA-SV. In 8 (50%) out of 16 patients, LON developed within 2 months after the 1st course of RTM, in the remaining 8 patients, on average, after 10 (4–15.5) months. A lethal outcome was documented in 5 (31.2%) of 16 cases of LON (1 with MPA, 3 with GPA, and 1 with EGPA) on average 2 (1.5–9) months after the 1st course of RTM, at the same time, in 4 patients LON was complicated by pneumonia, including 2 with septic shock, in another 1 case LON was combined with the development of acute myocardial infarction and progression of chronic renal failure. Overall mortality among 140 patients with ANCA-SV treated with RTM was 11.4%, while in cases with a fatal outcome, the frequency of LON reached 31.2%. **Conclusion.** Thus, LON induced by RTM is a common (11%) and clinically significant consequence of B-cell depletion in patients with ANCA-SV, in every 5th case it is complicated by serious infections (including sepsis in 13%) and accounts for a significant proportion in the structure of lethal outcomes (31.2%).

Patients treated with RTM require careful monitoring of absolute neutrophil count both during the first months after initiation of anti-B-cell therapy and thereafter. In the combined administration of RTM with cytotoxic drugs (primarily cyclophosphamide) in patients with ANCA-SV, it is necessary to consider the risk of LON developing, secondary immunodeficiency, and infectious complications. During the coronavirus pandemic, one should remember that treatment with interleukin 6 inhibitors used in severe COVID-19 can also be accompanied by neutropenia and requires careful dynamic monitoring of the absolute number of neutrophils in patients with ANCA-SV treated with RTM. It is necessary to inform both patients and physicians of the risk of LON development during the treatment of RTM in ANCA-SV and other rheumatic diseases.

Key words: neutropenia; rituximab; B cells; antineutrophil cytoplasmic antibodies; vasculitis.

Contact: Tatyana Valentinovna Beketova; tvbek@rambler.ru

For reference: Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Late-onset neutropenia induced by anti-B cell therapy with rituximab in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):37–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-37-41

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), – группа тяжелых полиорганных заболеваний, требующих агрессивной длительной иммуносупрессивной терапии. В последнее десятилетие прогресс в лечении АНЦА-СВ связан прежде всего с внедрением анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) [1], представляющим собой химерное моноклональное антитело, специфичное к антигену CD20, экспрессируемому на В-клетках, и вызывающее быстрое устойчивое истощение В-лимфоцитов, как правило, длительностью от 6 до 12 мес [2, 3]. Одной из проблем применения РТМ у пациентов с АНЦА-СВ является риск развития поздней отсроченной нейтропении (ПОН) [1, 4].

ПОН определяют как снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, развившееся через 4 нед после последней инфузии РТМ. По данным зарубежной литературы, ПОН, индуцированная РТМ, характерна для пациентов с лимфомами (CD20+ В-клеточная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома), ее частота составляет 8–27% [4]. У пациентов с ревматоидным артритом (РА), при котором, как и при АНЦА-СВ, РТМ является зарегистрированным показанием, частота ПОН на фоне лечения РТМ колеблется от 1,3 до 3% [5, 6], чем может объясняться недостаточное внимание практикующих ревматологов к этой проблеме. Так, в российском крупном когортном исследовании [3], включавшем 511 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, которые получали терапию РТМ, ПОН развилась у 3% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и не наблюдалась у больных системной склеродермией, синдромом Шёгрена,

IgG4-связанным заболеванием, криоглобулинемией. Между тем по результатам ретроспективного анализа шведской когорты 209 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, получавших лечение РТМ [5], ПОН наблюдалась в 20% случаев СКВ и 23% случаев АНЦА-СВ. У пациентов с лимфомами ПОН, индуцированная РТМ, редко сопровождается присоединением инфекций и не входит в круг перво-степенных клинически значимых проблем [4], в то же время при ревматических заболеваниях, включая АНЦА-СВ и СКВ, тяжелое течение ПОН может в большом числе случаев (55%) осложняться сепсисом [5].

Цель исследования – изучить частоту и исходы ПОН у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение РТМ.

Пациенты и методы. Был проведен ретроспективный анализ регистра 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ в качестве индукционной или поддерживающей терапии с 2009 по 2021 г в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и/или региональных ревматологических центрах. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Решение о назначении РТМ рассматривалось комиссией НИИР им. В.А. Насоновой по назначению терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Длительность наблюдения превышала 6 мес после 1-го введения РТМ. У всех пациентов, исключая 12 случаев эозинофильного гранулематоза с полиангиитом Черджа–Стросс (ЭГПА), в различные периоды болезни была выявлена гиперпродукция АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа. Медиана возраста пациентов составила 52 (20–81) года; 57% – женщины.

У 63 больных был диагностирован гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), соответствовавший классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) 1990 г. [7]. У 45 пациентов заболевание было классифицировано как микроскопический полиангиит (МПА) в соответствии с определением Соголасительной конференции 2012 г. в Чэпел Хилл (Chapel Hill, США) [8]. У 24 пациентов диагностирован ЭГПА, удовлетворявший классификационным критериям ACR 1990 г. [9], у 12 из них выявлена гиперпродукция АНЦА. У 8 пациентов не представлялось возможным уточнить нозологическую принадлежность АНЦА-СВ. Медиана продолжительности лечения РТМ достигала 49 (6–121) мес, медиана суммарной дозы РТМ – 3,5 (0,5–9,5) г. Доза РТМ в течение 1-го курса в большинстве случаев составляла суммарно 2 г, повторные курсы, как правило, проводили с использованием редуцированной дозы 500 мг.

Результаты. Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечалось у 16 (11,4%) из 140 пациентов, в том числе у 6 с ГПА, 4 с МПА, 4 с ЭГПА и 2 с недифференцированным АНЦА-СВ. Частота ПОН при ГПА, МПА, ЭГПА и недифференцированном АНЦА-СВ составила 9,5; 8,9; 16,6 и 25% соответственно. У 8 (50%) из 16 пациентов ПОН развивалась быстро (в течение 2 мес после 1-го курса РТМ), в остальных 8 случаях – в среднем через 10 (4–15,5) мес. В 4 случаях РТМ был назначен менее чем через 1 мес после внутривенного (в/в) введения циклофосфана (ЦФ).

Три эпизода (18,7%) ПОН 1-й степени были обнаружены случайно у бессимптомных пациентов в ходе планового мониторинга общего анализа крови. В 7 (43,7%) случаях ПОН сопровождалась лихорадкой, всем пациентам назначали антибиотики в/в и противогрибковые препараты, 5 больным также вводили колониестимулирующие факторы (филграстим или молграмостин, в большинстве случаев однократно). В случаях ПОН без лихорадки колониестимулирующие факторы не применяли, абсолютное количество нейтрофилов восстанавливалось в течение 3–30 дней. В 3 наблюдениях фебрильной ПОН были диагностированы серьезные инфекции: деструктивная пневмония с септическим шоком у пациентки с ГПА через 1,5 мес после 1-го курса РТМ; пневмония с септическим шоком у пациентки с ГПА через 2 мес после 1-го курса РТМ; пневмония у пациентки с МПА через 6 мес после 1-го курса РТМ.

В дальнейшем у 6 пациентов с эпизодом нейтропении была продолжена терапия редуцированными дозами РТМ (200–500 мг) с хорошим клиническим эффектом, при этом у 5 из них отсутствовали нежелательные реакции. Еще у 1 пациентки с ЭГПА фебрильная ПОН наблюдалась дважды: через 11 мес после 4-го курса РТМ и через 4 мес после 7-го курса (осложнившись маточным кровотечением), при этом абсолютное число нейтрофилов составляло $0,21 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно. Каждый раз лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (филграстим) способствовало нормализации абсолютного числа нейтрофилов. В настоящее время поддерживающая терапия успешно проводится антагонистом интерлейкина (ИЛ) 5 меполизумабом.

Летальный исход наблюдался в 5 из 16 (31,2%) случаев ПОН (1 – с МПА, 3 – ГПА и 1 – ЭГПА) в среднем через 2 (1,5–9) мес после 1-го курса РТМ, у 4 из этих пациентов ПОН осложнилась пневмонией (у 2 с септическим шоком). Еще у 1 коморбидного пациента с ГПА развитие ПОН

через 2 мес после 1-го курса РТМ сочеталось с острым инфарктом миокарда и прогрессированием хронической почечной недостаточности. В 4 фатальных случаях схема лечения включала назначение РТМ менее чем через 1 мес после в/в введения ЦФ.

Общая летальность в группе 140 пациентов с АНЦА-СВ, получавших анти-В-клеточную терапию РТМ, составила 11,4%, при этом в 5 (31,2%) из 16 летальных исходов развилась ПОН. Большинство летальных исходов ПОН (3 случая) мы наблюдали в 2013–2014 гг., что связываем с использованием в этот период агрессивных схем индукционной терапии (более высокие дозы глюкокортикоидов, в ряде случаев назначение ЦФ суммарно более 2 г непосредственно перед введением РТМ). Кроме того, в первые годы внедрения РТМ недостаточное информирование пациентов о риске ПОН приводило к позднему обращению к врачу, запоздалому выполнению общего анализа крови и несвоевременной диагностике ПОН. Следует отметить, что на начальном этапе применяли оригинальный препарат Мабтера, в то время как после 2014 г. – преимущественно его отечественный биоаналог Ацеллбия.

К недостаткам проведенного исследования следует отнести отсутствие информации об абсолютном числе нейтрофилов у 4 пациентов, причиной смерти которых стал COVID-19, тем более что лечение ингибиторами ИЛ6, применяемое при COVID-19 тяжелого течения, также может вызывать нейтропению.

Обсуждение. Таким образом, в настоящей работе, частота ПОН, индуцированной РТМ, у пациентов с АНЦА-СВ составила 11%, что значительно превышает данные литературы о частоте ПОН при РА (1,3–3%) [5, 6] и сопоставимо с показателями при лимфомах (8–27%) [5]. Следует также отметить более низкую частоту ПОН у наших пациентов по сравнению со шведской когортой [5]: 11 и 23% соответственно. Данные о распространенности ПОН, вероятно, несколько недооценены, поскольку пациенты с коротким периодом бессимптомной нейтропении могут быть не учтены. Так, в 20% случаев ПОН нами была выявлена случайно в ходе планового мониторинга.

Относительно невысокую частоту ПОН в настоящем исследовании можно связать с применением для повторных курсов редуцированных доз РТМ (500 мг). Высокие кумулятивные дозы РТМ и предыдущая иммуносупрессия рассматриваются как предрасполагающие факторы развития ПОН [5, 10]. Так, по данным американского крупного когортного исследования, включавшего 739 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, получавших лечение РТМ, при сравнении с больными, которым не назначали ЦФ, при сочетанной индукционной терапии ЦФ и РТМ возрастал риск развития ПОН (относительный риск 1,99; 95% доверительный интервал 1,01–3,92) [10]. При комбинированной терапии РТМ и азатиоприном следует учитывать, что дефицит фермента тиопурин-S-метилтрансферазы, обусловленный мутантными аллелями его гена, существенно повышает риск нейтропении при использовании стандартных доз азатиоприна. Так, по данным А.С. Hessels и соавт. [11], обследовавших 207 пациентов с АНЦА-СВ и дефицитом/полиморфизмом гена тиопурин-S-метилтрансферазы, получавших после ЦФ поддерживающую терапию азатиоприном, частота нейтропении составила 31%, что, по мнению авторов, в первую очередь определялось сочетанным воздействием азатиоприна

и ЦФ на гемопоэз. Таким образом, у генетически предрасположенных пациентов сочетание азатиоприна и РТМ теоретически также может влиять на безопасность терапии. Одновременное применение РТМ и метотрексата не повышало частоты ПОН при ревматических заболеваниях, в отличие от лимфом [5].

Согласно собственным данным, у всех пациентов с летальным исходом ПОН индукционная схема лечения включала сочетание ЦФ и РТМ, кроме того, более чем в половине случаев (в 4 из 7) быстрого (в течение 2 мес после применения РТМ) развития ПОН РТМ был назначен вскоре после ЦФ. В опубликованных в 2016 г. Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АНЦА-СВ подчеркнуто, что рутинного сочетания ЦФ и РТМ следует избегать, вместе с тем при тяжелом, жизнеугрожающем течении заболевания для ускорения клинического эффекта возможно сочетанное применение РТМ и ЦФ в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев [1]. В опубликованных недавно ACR и Фондом васкулитов рекомендациях по лечению АНЦА-СВ обсуждается, что при рефрактерном к ЦФ или РТМ жизнеугрожающем или с поражением жизненно важных органов АНЦА-СВ следует переключаться на другое лечение, а не комбинировать ЦФ и РТМ [12].

Поскольку арсенал препаратов для эффективного контроля АНЦА-СВ ограничен, актуальным является вопрос о возможности продолжения терапии РТМ после перенесенной ПОН, что нередко применяют у пациентов с лимфомами. Как показывает наш опыт, у больных АНЦА-СВ после перенесенной ПОН возможно безопасное продолжение лечения РТМ с использованием редуцированных доз препарата в условиях регулярного мониторинга состояния пациента и абсолютного числа нейтрофилов в общем анализе крови. При этом рецидив ПОН отмечен в 1 из 6 случаев (пациенту потребовалось введение филграстима). По данным американского исследования, частота ПОН составила 9,6% (3,2 случая на 100 человеко-лет), частота рецидива у пациентов, перенесших ПОН, – 22% (8,3 случая на 100 человеко-лет) [10].

Несомненно, при назначении РТМ после перенесенной ПОН следует принимать во внимание риск развития тяжелых инфекций, включая сепсис [5]. Так, по нашим данным, септический шок развился в 2 из 4 фатальных случаев ПОН. Тяжелые инфекционные осложнения связывают с параллельным развитием вторичного иммунодефицитного состояния, при этом гипогаммаглобулинемия может быть обусловлена введением как РТМ, так и ЦФ и зависит от кумулятивной дозы препаратов. В период пандемии коронавирусной инфекции следует принимать во внимание, что лечение ингибиторами ИЛ6, применяемое при тяжелом течении COVID-19, также может сопровождаться нейтропенией. Так, по данным M. Roumier и соавт. [13], у пациентов с COVID-19, получавших тоцилизумаб, частота нейтропении достигала 35%.

Механизм и факторы риска развития ПОН, индуцированной РТМ, изучены недостаточно. Предполагается, что прямой токсический эффект РТМ маловероятен, поскольку гранулоциты и стволовые клетки-предшественники кроветворения не экспрессируют CD20-антиген. Возможные механизмы включают особенности истощения В-клеток, задержку созревания промиелоцитов, продукцию фактора ак-

тивации В-лимфоцитов (BAFF), АНЦА. Возможно также, что образование аутоантител, связывающихся с поверхностью нейтрофилов или их гематопоэтических предшественников, может приводить к нейтропении [14]. Так, E. Voog и соавт. [15] выявили АНЦА в сыворотке крови у 2 из 8 пациентов с ПОН. Однако в других исследованиях АНЦА не были обнаружены [5, 16–20].

У пациентов с ПОН описаны более длительное и глубокое истощение В-лимфоцитов и более низкие уровни IgM в сыворотке крови, чем в контрольной группе [5], что рассматривается в качестве факторов риска рецидива ПОН. По нашим данным, у пациентов с АНЦА-СВ, перенесших ПОН, также наблюдался продолжительный (более 1 года) период полной деплеции CD19+ В-клеток в циркуляции.

Лечение РТМ может нарушать баланс между грануло- и лимфопоэзом в костном мозге [5, 17, 19]. В исследовании V. Terrie и соавт. [17] продемонстрировано, что ПОН может развиваться в результате конкуренции гематопоэтических клонов. Отмечено, что РТМ способен индуцировать пролиферацию больших гранулярных лимфоцитов с секрецией большого количества Fas и Fas-лиганда и это приводит к апоптозу зрелых нейтрофилов [18]. Развитие ПОН в ранний период репопуляции В-клеток также связывают с активностью хемокина фактора стромальных клеток 1 (SDF1), усиливающего В-клеточную пролиферацию и замедляющего выход из костного мозга нейтрофилов [19].

При исследовании костного мозга у пациентов с ПОН, индуцированной РТМ, наблюдается остановка созревания гранулоцитов на промиелоцитарной стадии [20, 21], что характерно для тяжелой наследственной нейтропении ауто-сомно-доминантного и рецессивного типа наследования [22], связанного с мутациями в генах *HAX1* или *ELA2* [23]. Это позволяет обсуждать сходство ПОН, индуцированной РТМ, и тяжелой наследственной нейтропении с ключевыми механизмами задержки созревания гематопоэтических клонов. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования механизмов, лежащих в основе избирательного подавления миелопоэза у ревматологических пациентов с ПОН.

Заключение. Таким образом, ПОН, индуцированная РТМ, является распространенным (11–23%) и клинически значимым следствием В-клеточной деплеции у пациентов с АНЦА-СВ, нередко осложняется серьезными инфекциями (включая сепсис у 13–55%) и может составлять значительную долю в структуре летальных исходов (31%). Пациенты, получающие лечение РТМ, требуют тщательного мониторинга абсолютного числа нейтрофилов как в первые месяцы после начала анти-В-клеточной терапии, так и в дальнейшем. При сочетанном назначении РТМ с цитостатиками (в первую очередь с ЦФ) у больных АНЦА-СВ необходимо учитывать риск возникновения ПОН, вторичного иммунодефицитного состояния, инфекционных осложнений. В период пандемии коронавирусной инфекции следует принимать во внимание риск развития нейтропении при лечении ингибиторами ИЛ6 тяжелого течения COVID-19, что требует тщательного динамического контроля абсолютного числа нейтрофилов у пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ. Необходимо информирование как пациентов, так и врачей о риске развития ПОН на фоне лечения РТМ при АНЦА-СВ и других ревматических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
2. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? *Int J Infect Dis*. 2011 Jan;15(1):e2-16. doi: 10.1016/j.ijid.2010.03.025. Epub 2010 Nov 11.
3. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(Прил. 1):3-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Anan'eva LP, et al. Prospects of anti-B-cell therapy in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(Suppl. 1):3-40. (In Russ.)].
4. Grant C, Wilson WH, Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011 Jan;18(1):49-54. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283414edf.
5. Tesfa D, Ajeganova S, Häglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic disease: association with B-lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427.
6. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the Auto-Immunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015 Jun 30;1(1):e000034. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000034. eCollection 2015.
7. Leavitt RY, Fauci A, Block D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101-7. doi: 10.1002/art.1780330807.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806.
10. Zonozi R, Liberte K, Rosenthal J, et al. Late-Onset Neutropenia in patients undergoing rituximab-induced continuous B-cell depletion for autoimmune disease: data from a 738-patient cohort and approach to management. *Rheumatology*. 2019;58 (Suppl. 2):364. doi: 10.1093/rheumatology/kez063.088
11. Hessel AC, Rutgers A, Sanders JSF, Stegeman CA. Thiopurine methyltransferase genotype and activity cannot predict outcomes of azathioprine maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018 Apr 9;13(4):e0195524. doi: 10.1371/journal.pone.0195524. eCollection 2018.
12. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
13. Roumier M, Paule R, Vallee A, et al. Tocilizumab for Severe Worsening COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score Analysis. *J Clin Immunol*. 2021 Feb;41(2):303-14. doi: 10.1007/s10875-020-00911-6. Epub 2020 Nov 14.
14. Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, et al. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(6):913-8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04385.x.
15. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2691-4; discussion 2691-4. doi: 10.1056/NEJM200306263482620.
16. Papadaki T, Stamatopoulos K, Stavroyianni N, et al. Evidence for T-large granular lymphocyte-mediated neutropenia in rituximab-treated lymphoma patients: report of two cases. *Leuk Res*. 2002 Jun;26(6):597-600. doi: 10.1016/s0145-2126(01)00183-7.
17. Terrier B, Ittah M, Tourneur L, et al. Late-onset neutropenia following rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to an excessive BAFF-induced B-cell recovery. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):e20-3. doi: 10.3324/haematol.11031.
18. Cairoli R, Grillo G, Tedeschi A, et al. High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004 Mar;89(3):361-3.
19. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005 Aug 1;106(3):795-802. doi: 10.1182/blood-2004-08-3198. Epub 2005 Feb 17.
20. Fukuno K, Tsurumi H, Ando N, et al. Late-onset neutropenia in patients treated with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol*. 2006 Oct;84(3):242-7. doi: 10.1532/IJH97.05105.
21. Tesfa D, Gelius T, Sander B, et al. Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy; evidence for maturation arrest at (pro-) myelocyte stage of granulopoiesis. *Med Oncol*. 2008;25(4):374-9. doi: 10.1007/s12032-008-9049-z. Epub 2008 Feb 16.
22. Carlsson G, Andersson M, Putsep K, et al. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part one: celebrating 50 years of clinical and basic research on severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr*. 2006 Dec;95(12):1526-32. doi: 10.1080/08035250601087607.
23. Carlsson G, Melin M, Dahl M, et al. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part two: understanding the underlying genetic defects in severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr*. 2007 Jun;96(6):813-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00274.x.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.02.2022/30.04.2022/4.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бекетова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Попов И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6373-332X>

Бабак В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>