

Селективный дефицит иммуноглобулина А в отдаленном периоде после терапии ритуксимабом

О.В. Москалец

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: продемонстрировать возможность развития отсроченной гипоиммуноглобулинемии после курса иммуносупрессивной терапии.

Основные положения. Представлено клиническое наблюдение, когда у пациентки с болезнью Шёгрена и MALT-лимфомой, получавшей в течение нескольких лет ритуксимаб, постепенно сформировался селективный дефицит иммуноглобулина А. Это сопровождалось существенным увеличением частоты эпизодов затяжных острых респираторных инфекций. Механизмы формирования стойкого вторичного дефицита антител после иммуносупрессивной терапии до сих пор не изучены и, по-видимому, гетерогенны. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с первичными иммунодефицитами.

Заключение. Данное клиническое наблюдение подтверждает, что, выбирая ритуксимаб или другие антиВ-клеточные препараты в качестве средств базисной терапии, нужно помнить о возможном развитии гипоиммуноглобулинемии как в процессе лечения, так и в отдаленном периоде. Перед началом лечения ритуксимабом следует обязательно определять исходные уровни сывороточных иммуноглобулинов для оценки риска инфекционных осложнений и выявления первичных иммунодефицитов и проводить их мониторинг даже после отмены препарата, особенно при развитии инфекционной патологии.

Ключевые слова: ритуксимаб, дефицит антител, иммуноглобулин А, синдром Шёгрена, лимфома.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Москалец О.В. Селективный дефицит иммуноглобулина А в отдаленном периоде после терапии ритуксимабом. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 63–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-63-66

Selective Immunoglobulin A Deficiency that Developed in the Long-Term Period after Rituximab Therapy

O.V. Moskalets

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy; 61/2 Schepkina Str., Moscow Russian Federation 115054

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate the possibility of developing late-onset hypoimmunoglobulinemia after a course of immunosuppressive therapy.

Key points. A clinical observation is presented when a selective immunoglobulin A deficiency gradually developed in a patient with Sjögren's disease and MALT-lymphoma, who received rituximab for several years. It was associated with increased frequency of acute respiratory infections. The molecular mechanisms of secondary antibody deficiencies followed by immunosuppressive therapy are virtually unknown and are likely to be heterogenous. It is necessary to carry out a differential diagnosis with primary immunodeficiencies.

Conclusion. This clinical observation confirms that when choosing rituximab or other anti-B-cell drugs as basic therapy, one should be aware of the possible development of hypoimmunoglobulinemia both during treatment and in the long-term period. Before starting treatment with rituximab, one must determine the initial levels of serum immunoglobulins to assess the risk of infectious complications and identify primary immunodeficiencies and monitor them even after discontinuation of the drug, particularly in patients with infections.

Keywords: rituximab, antibody deficiency, immunoglobulin A, Sjogren's syndrome, lymphoma.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Moskalets O.V. Selective Immunoglobulin A Deficiency that Developed in the Long-Term Period after Rituximab Therapy. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 63–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-63-66

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в клиническую практику активно внедряются генно-инженерные биопрепараты. Одним из первых появился ритуксимаб — химерное моноклональное антитело, обладающее специфичностью к антигену CD20, который экспрессируется на клеточной мембране пре-В- и зрелых В-лимфоцитов. Сначала его стали использовать для лечения неходжкинских лимфом. В дальнейшем показания к применению расширились. В настоящее время он официально разрешен для лечения ревматоидного артрита, гранулематозного и микроскопического полиангиита, вульгарной пузырчатки. Кроме того, накапливает-

ся опыт его применения и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: системной красной волчанке, системной склеродермии, синдроме/болезни Шёгрена [1].

В процессе лечения происходит истощение пула зрелых В-лимфоцитов на периферии (как циркулирующих, так и связанных с лимфоидной тканью). Продолжительность эффекта деплеции составляет 24 недели и более, а восстановление периферического пула происходит через 6–12 месяцев после завершения курса лечения [2].

Ранее считалось, что ритуксимаб не влияет или слабо влияет на зрелые плазматические клетки, секретирующие

✉ Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — E-mail: 6816000@mail.ru



иммуноглобулины [3]. В дальнейшем оказалось, что на фоне лечения может развиваться транзиторная гипоиммуноглобулинемия, и более того, появились данные, что дефицит антител в ряде случаев возникает уже после завершения курса лечения [4–6]. О распространенности данного феномена и сроках его развития судить сложно, так как сведений в литературе не так уж много, а в рутинной практике при лечении генно-инженерными биопрепаратами мониторинг уровней сывороточных иммуноглобулинов, к сожалению, проводится нечасто [7].

Ниже приводится клиническое наблюдение, которое иллюстрирует возможность развития селективного дефицита IgA через несколько лет после завершения курса лечения ритуксимабом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Г., 56 лет, с 2005 г. стала отмечать боли в лучезапястных, локтевых суставах, сухость во рту, ощущение рези в глазах. В общем анализе крови периодически отмечалась лейкопения до $2,9 \times 10^9/\text{л}$. В 2006 г. у нее выявлен рак правой молочной железы T1N1M0, проведена правосторонняя радикальная мастэктомия с последующей лучевой терапией и полихимиотерапией (4 курса: доксорубин + фторурацил + циклофосфан).

В 2008 г. из-за нарастания интенсивности артралгий и «сухого синдрома», появления припухлости в области околоушных слюнных желез больная была госпитализирована в ЦРБ по месту жительства, установлен диагноз болезни Шёгрена, осложненной В-клеточной MALT-лимфомой околоушных слюнных желез. Диагноз лимфомы поставлен на основании данных УЗИ слюнных желез, морфологического и иммуноморфологического исследования биоптатов околоушных и малых слюнных желез.

Пациентка получала терапию ритуксимабом 500 мг в/в капельно и преднизолоном 500 мг в/в капельно, выписана с улучшением состояния (уменьшились артралгии и проявления «сухого синдрома»).

В дальнейшем больная наблюдалась в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» и ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», прошла 4 курса R-CHOP, затем продолжалась монотерапия ритуксимабом по 500 мг 1 раз в 4 месяца до марта 2013 г., потом был перерыв в течение 1 года из-за отсутствия препарата, в этот период пациентка по назначению ревматолога получала 4 мг метилпреднизолона через день.

В 2014 г., по данным гистологического и иммуногистохимического исследования, опухолевая лимфоидная пролиферация отсутствовала, но ревматолог принял решение снова назначить ритуксимаб для продолжения лечения болезни Шёгрена.

В августе 2015 г. из-за частых ОРВИ (до 8 раз в год), затяжных риносинуситов и выраженного снижения уровня сывороточного IgA курс был прекращен, больная продолжала получать 4 мг метилпреднизолона через день.

В декабре 2017 г. в связи с жалобами на нарастание болезненного синдрома, сухости во рту и рези в глазах ее направил

ли к аллергологу-иммунологу для исследования иммунного статуса и решения вопроса о возможности возобновления терапии ритуксимабом.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, умеренно влажные. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Суставы визуально не изменены, движения в полном объеме. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушались. ЧСС — 76 в мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Физиологические отправления в норме.

УЗИ: лимфатические узлы шеи и подчелюстные не увеличены, патологические образования мягких тканей передне-боковых отделов шеи не визуализировались, диффузные невыраженные изменения слюнных желез, диффузные изменения щитовидной железы по типу аутоиммунного тиреоидита.

Биопсия малой слюнной железы: признаки опухолевого роста не обнаружены.

Консультация гематолога: MALT-лимфома слюнных желез, состояние после монотерапии ритуксимабом, ремиссия. В настоящее время в специфической терапии не нуждается.

Лабораторные исследования. Результаты общих анализов крови и мочи в пределах нормы. Уровень СРБ тоже в норме, антиядерные антитела положительные, анти-SS-A — 90,7 ЕД/мл (норма: 0–15 ЕД/мл), анти-SS-B — 1,8 ЕД/мл (норма: 0–15 ЕД/мл), ревматоидный фактор — 61,5 ЕД/мл (норма: 0–30 ЕД/мл). Субпопуляции лимфоцитов: CD3⁺ — 81% (норма: 55–85%), CD3⁺CD4⁺ — 29% (норма: 31–49%), CD3⁺CD8⁺ — 51% (норма: 19–37%), CD3⁺CD16/56⁺ — 11% (норма: 6–20%), CD19⁺ — 5% (норма: 5–19%). Уровень IgG — 11,8 г/л (норма: 7,5–18,0 г/л), IgM — 3,2 г/л (норма: 0,5–2,5 г/л), концентрация IgA существенно снижена — до 0,035 г/л (норма: 0,7–3,5 г/л).

На консультации у иммунолога больная предъявила результаты ранее проведенных исследований содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови. Уровни IgG и IgM все время были в пределах нормы. Результаты лабораторного мониторинга содержания IgA представлены в *таблице*.

С учетом низкой активности болезни Шёгрена, отсутствия прогрессирования MALT-лимфомы и риска возобновления инфекционных осложнений на фоне терапии ритуксимабом рекомендовано от лечения данным препаратом воздержаться. Больной увеличили дозу метилпреднизолона до 4 мг ежедневно, отмечался положительный эффект.

В дальнейшем у нее регулярно проводили мониторинг уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови, содержание IgA оставалось критически низким, что подтверждает необратимость изменения его продукции.

В декабре 2019 г. в связи с нарастанием сухости во рту и рези в глазах принято решение о возобновлении курсовой терапии ритуксимабом (инфекционный синдром уже

Таблица / Table

Содержание иммуноглобулина А в сыворотке крови у пациентки Г. в динамике
Changes in serum immunoglobulin A in patient G. over time

Показатель	2008 г.	2009 г.	2011 г.	2012 г.	2016 г.	2017 г.
Уровень иммуноглобулина А у пациентки	64 МЕ/мл	17 МЕ/мл	13 МЕ/мл	6 МЕ/мл	0,47 г/л	0,035 г/л
Референсный интервал	55–250 МЕ/мл	55–250 МЕ/мл	55–250 МЕ/мл	55–250 МЕ/мл	0,7–3,5 г/л	0,7–3,5 г/л

в течение 2 лет отсутствовал), но из-за пандемии COVID-19 лечение пришлось отложить. С августа 2020 г. пациентка получает ритуксимаб (первый курс — 1000 мг, затем по 500 мг 1 раз в 6 месяцев), наблюдается положительная клиническая динамика, за этот период зафиксированы лишь 2 легких эпизода острых респираторных инфекций, что позволяет продолжать лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка Г. в течение нескольких лет получала ритуксимаб. Следует отметить, что если неходжкинские лимфомы считаются прямым показанием к применению данного препарата, то его назначение при болезни Шёгрена до сих пор остается *off label*, является предметом дискуссий, а результаты лечения весьма неоднозначны [1, 8, 9]. В частности, мало данных о долгосрочных (более 1 года) результатах терапии ритуксимабом и результатах его назначения при наличии лимфомы.

Развитие гипоиммуноглобулинемии в процессе курсового лечения ритуксимабом — достаточно распространенное явление, особенно при длительной терапии. Чаще наблюдается снижение уровня IgG, несколько реже — IgM, существенно реже — IgA [5, 10]. Вопрос, почему чаще встречается снижение содержания именно IgG, до сих пор остается открытым. Если появление дефицита антител на фоне лечения ритуксимабом объяснимо, то конкретные механизмы развития вторичной гипоиммуноглобулинемии в отдаленные сроки после завершения лечения ритуксимабом до сих пор не выяснены. Вероятно, имеют значение такие факторы, как доза препарата, количество инфузий и интервалы между ними, а также особенности течения самого аутоиммунного заболевания [6, 10, 11].

Вполне возможно, что ритуксимаб каким-то образом у генетически предрасположенных пациентов запускает механизмы, аналогичные развитию первичных иммунодефицитов («врожденных ошибок иммунитета»). В итоге это может приводить к нарушению переключения лимфоцитов на синтез того или иного класса иммуноглобулинов (в данном случае IgA) или к нарушению созревания Ig-продуцирующих лимфоцитов.

Безусловно, всегда следует проводить дифференциальный диагноз с первичными иммунодефицитами. Нередко подобные пациенты годами наблюдаются у врачей других специальностей, прежде чем им поставят правильный диагноз [12]. Такой вариант первичного иммунодефицита, как селективный дефицит IgA, в 80–90% случаев протекает бессимптомно, а в остальных случаях может носить разные клинические «маски»: инфекции респираторного тракта или ЖКТ, аллергопатология, аутоиммунные заболевания, реже — лимфопролиферативные заболевания.

Существует мнение, что у этих больных выше риск неопластической трансформации [13].

В данном случае сочетание болезни Шёгрена с MALT-лимфомой и наличие рака молочной железы в анамнезе вполне могли бы уложиться в указанный диагноз. Однако у пациентки исходный уровень IgA (2008) был нормальным. Это свидетельствует в пользу того, что его дефицит развился

вторично. Обращает на себя внимание, что через год после отмены препарата (в 2016 г.) наметилась отчетливая тенденция к повышению содержания IgA, но в 2017 г. (то есть более чем через 2 года после отмены препарата) можно было констатировать, что развился селективный дефицит IgA. В то же время содержание В-лимфоцитов полностью восстановилось.

Хорошо известно, что у многих пациентов с дефицитом антител могут возникать инфекционные осложнения, увеличивается частота летальных исходов. Однако наряду с работами, в которых показано, что наличие и степень гипогаммаглобулинемии при терапии ритуксимабом коррелируют с риском и тяжестью инфекционного синдрома и летальностью [6, 11, 14, 15], есть и сообщения об отсутствии такой взаимосвязи [10, 16, 17]. Нередко даже при выраженном дефиците антител инфекционный синдром длительное время отсутствует [4].

Четких инструкций по тактике ведения больных со вторичным дефицитом антител (кого и как лечить) на сегодняшний день не существует. Безусловно, при развитии тяжелых инфекционных осложнений необходима заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным, а продолжительность антимикробной терапии должна быть больше. При снижении уровня IgG и отсутствии инфекционного синдрома профилактическое введение иммуноглобулинов является спорным, нет четких критериев, при каком уровне IgG следует их назначать, хотя есть данные, что это снижает риск тяжелой инфекционной патологии [7].

При селективном дефиците IgA (и первичном, и вторичном), как правило, тяжелые инфекционные осложнения не наблюдаются, поэтому заместительная терапия иммуноглобулинами не проводится.

Надо еще учитывать, что у некоторых пациентов могут вырабатываться антитела к собственному IgA, поэтому при переливании цельной крови или плазмы, а также применении препаратов иммуноглобулинов (особенно при лечении Пентаглобином, препаратом с достаточно высоким содержанием IgA) могут возникать анафилактические реакции.

К сожалению, зарегистрированных диагностических наборов для определения антител к IgA на сегодняшний день нет. Кроме того, нельзя исключить, что в дальнейшем могут уменьшаться уровни иммуноглобулинов других классов, и тогда встанет вопрос о проведении заместительной терапии, поэтому мониторинг концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови крайне важен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение подтверждает, что, выбирая ритуксимаб или другие антиВ-клеточные препараты в качестве средств базисной терапии, нужно помнить о возможном развитии гипоиммуноглобулинемии как в процессе лечения, так и в отдаленном периоде. Перед началом лечения ритуксимабом следует обязательно определять исходные уровни сывороточных иммуноглобулинов для оценки риска инфекционных осложнений и выявления первичных иммунодефицитов и проводить их мониторинг даже после отмены препарата, особенно при развитии инфекционной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(1): 7–17. [Nasonov E.L., Lila A.M. Rituximab and other anti-B-cell agents in immunemediated inflammatory rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(1): 7–17 (in Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17

2. Maloney D.G. Mechanisms of action of rituximab. *Anticancer Drugs*. 2001; 12(suppl.2): S1–4.
3. Hofmann K., Clauser A.-K., Manz R.A. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol*. 2018; 9: 835. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00835
4. Sacco K.A., Abraham R.S. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy*. 2018; 10(8): 713–28. DOI: 10.2217/imt-2017-0178

5. Москалец О.В. Отсроченная гипогаммаглобулинемия при терапии ритуксимабом. Казанский медицинский журнал. 2019; 100(2): 288–94. [Moskalets O.V. Late-onset hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. Kazan Medical Journal. 2019; 100(2): 288–94 (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2019-288
6. Roberts D.M., Jones R.B., Smith R.M., Alberci F. et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. J. Autoimmun. 2015; 57: 60–5. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.11.009
7. Barmettler S., Ong M.-S., Farmer J.R., Choi H. 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
8. Schioppo T., Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. Drug Des. Devel. Ther. 2017; 11: 2891–2904. DOI: 10.2147/DDDT.S139248
9. Verstappen G.M., van Nimwegen J.F., Vissink A., Kroese F.G.M. et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. Clin. Immunol. 2017; 182: 6271. DOI: 10.1016/j.clim.2017.05.002
10. Kridin K., Ahmed A.R. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. Autoimmunol. Rev. 2020; 19(3): 102466. DOI: 10.1016/j.autorev.2020.102466
11. 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): 352–9. DOI: 10.1080/08830185.2017.1346092
12. Москалец О.В., Яздовский В.В., Никитина Н.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом. Альманах клинической медицины. 2016; 44(6): 790–5. [Moskalets O.V., Yazdovskiy V.V., Nikitina N.V. A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis. Almanac of Clinical Medicine. 2016; 44(6): 790–5 (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795
13. Москалец О.В. Иммуноглобулин А и его селективный дефицит. Казанский медицинский журнал. 2017; 98(5): 809–13. [Moskalets O.V. Immunoglobulin A and its selective deficiency. Kazan Medical Journal. 2017; 98(5): 809–13 (in Russian)]. DOI: 10.17750/KMJ2017-809
14. Kado R., Sanders G., McCune W.J. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. Curr. Opin. Rheumatol. 2017; 29(3): 228–33. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000377
15. Shah S., Jaggi K., Greenberg K., Geetha D. Immunoglobulin levels and infection risk with rituximab induction for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin. Kidney J. 2017; 10(4): 470–4. DOI: 10.1093/ckj/sfx014
16. Marco H., Smith R.M., Jones R.B., Guerry M.J. et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. BMC Mucoscelet. Disord. 2014; 15: 178. DOI: 10/1186/1471-2474-15-178
17. Einarsson J.T., Evert M., Geborek P., Saxne T. et al. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections and drug antibodies. Clin. Rheumatol. 2017; 36(12): 2743–50. DOI: 10.1007/s10067-017-3848-6

Поступила / Received: 11.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.09.2022

Об авторе / About the author

Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». 115054, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 4708-7552. E-mail: 6816000@mail.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АД	— артериальное давление	ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
АлАТ	— аланинаминотрансфераза	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза	ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма
в/в	— внутривенно	РНК	— рибонуклеиновая кислота
в/м	— внутримышечно	СД	— сахарный диабет
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	Т4	— тироксин
ГКС	— глюкокортикостероиды	ТТГ	— тиреотропный гормон
ДИ	— доверительный интервал	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФГДС,	
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЭГДС	— фиброгастроудоденоскопия, эзофагогастроудоденоскопия
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ИЛ	— интерлейкин	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИМТ	— индекс массы тела	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИФН	— интерферон	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЛФК	— лечебная физкультура	СРБ	— С-реактивный белок
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	Ig	— иммуноглобулин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		