

Логвиненко Д.П., Шатохин Ю.В., Нагорная Г.Ю., Дегтерева Е.В.

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ
РИТУКСИМАБОМ**

**ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29**

Аннотация.

Ритуксимаб – синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело, которое заняло свою нишу применения не только в отношении лимфопролиферативных заболеваний (неходжскинских лимфом и хронического лимфолейкоза), но и в отношении ряда других заболеваний. Однако при применении данного препарата возникает ряд осложнений, в том числе иммунных. Выявлена определенная закономерность развития иммунных осложнений в зависимости от этапа терапии. На протяжении терапии ритуксимабом часто регистрируются случаи транзиторного снижения В-лимфоцитов или уровня иммуноглобулинов, которые нивелируются через 6–12 месяцев после окончания лечения данным препаратом. Также описывается развитие длительной и стойкой нейтропении, развивающейся отсрочено по отношению к окончанию терапии. Выделяют факторы риска, ассоциирующиеся с иммунологическими осложнениями: мужской пол, европеоидная раса, возраст старше 50 лет, иммунокомпрометированные состояния (иммуносупрессивная терапия, первичные и вторичные иммунодефициты). К наиболее эффективным методам профилактики относят: выявление тяжелых инфекционных осложнений в последние 6 месяцев наблюдения за пациентами, выявление критического снижения уровня иммуноглобулинов класса G (менее 4 г/л) и его коррекция методом иммунозаместительной терапии, определение содержания в периферической крови зрелых В-лимфоцитов и проведение профилактической санации очагов хронической инфекции.

Ключевые слова: ритуксимаб, иммунные осложнения, гипогаммаглобулинемия, неходжскинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, аутоиммунные заболевания, инфекционные осложнения

Logvinenko D.P., Shatokhin Yu.V., Nagornaya G.Yu., Degtereva E.V.

**PATTERNS OF DEVELOPMENT OF IMMUNE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH
LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES RECEIVING RITUXIMAB THERAPY**

Rostov State Medical University, 29 Nakhichevan Sky., Rostov-on-Don, Russia, 344022

Rituximab is a synthetic (genetically engineered) chimeric monoclonal antibody that has occupied its niche of application not only in relation to lymphoproliferative diseases (non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia), but also in relation to a number of other diseases. However, when using this drug, a number of complications occur, including immune ones. A certain pattern of development of immune complications has been revealed depending on the stage of therapy. During rituximab therapy, cases of transient decrease in B-lymphocytes or immunoglobulin levels are often reported, which are leveled 6-12 months after the end of treatment with this drug. It also describes the development of prolonged and persistent neutropenia, which develops delayed in relation to the end of therapy. There are risk factors associated with immunological complications: male gender, Caucasian race, age over 50 years, immunocompromised conditions (immunosuppressive therapy, primary and secondary immunodeficiency). The most effective methods of prevention include: detection of severe infectious complications in the last 6 months of patient follow-up, detection of a critical decrease in the level of class G immunoglobulins (less than 4 g /l) and its correction by immunosuppression therapy; determination of the content of mature B lymphocytes in peripheral blood and preventive sanitation of foci of chronic infection.

Keywords: rituximab, immune complications, hypogammaglobulinemia, non-Hodgkin's lymphomas,

chronic lymphocytic leukemia, autoimmune diseases, infectious complications

Введение.

На сегодняшний день в первой линии циторедуктивной терапии при лечении зрелоклеточных В-форм лимфопролиферативных заболеваний используются моноклональные антитела к поверхностному антигену лимфоцитов – CD20. К ним относятся ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб. Указанная биологическая терапия позволила значительно повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными лимфомами [1].

Ритуксимаб – синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело к антигену CD20, который экспрессируется на клеточной мембране пре-В- и зрелых В-лимфоцитов, макрофагов и NK-киллеров, но отсутствует на стволовых клетках, менее зрелых предшественниках и плазматических клетках (Рис. 1), и применяется при лечении В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза). В настоящее время спектр применения этого лекарственного препарата расширяется [1]. Ритуксимаб назначают в индивидуальном режиме в зависимости от разновидности заболевания, его стадии, опухолевой массы, развившихся осложнений. Длительность этой терапии может составлять от 1 года до трех лет. Осложнения от применения ритуксимаба можно разделить на ранние после первого введения, ранние на протяжении всей терапии, отдаленные после окончания лечения. Ранние включают в себя летальные исходы после первого введения препарата. Во время терапии могут развиваться осложнения со стороны иммунной системы и печени: существует вероятность реактивации вируса гепатита В.

Также встречаются иммунные осложнения лечения ритуксимабом, основное проявление которых – частые рецидивирующие инфекционные заболевания, как бактериальные, так и вирусные, грибковые [2].

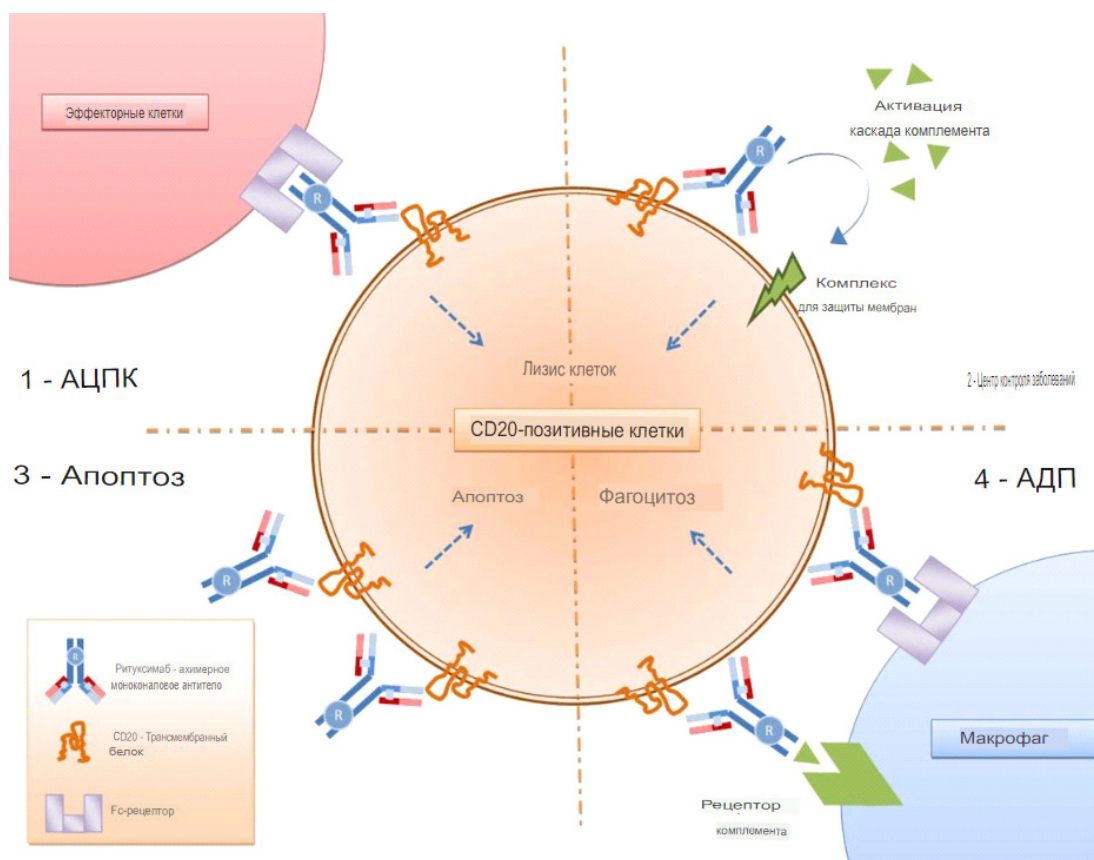


Рисунок 1. Механизм действия ритуксимаба [1]

Актуальность.

По разным источникам, частота встречаемости нейтропении при использовании ритуксимаба

колеблется от 3 до 27% [3]. Американские исследователи оценили ассоциацию между терапией ритуксимабом и риском развития гипогаммаглобулинемии. В когортное исследование вошли 8 633 пациента, получавшие ритуксимаб с 1997 г. по 2017 г. в одном из территориальных медицинских центров США (данные Partners HealthCare System). Анализ показал, что терапия ритуксимабом была ассоциирована с развитием гипогаммаглобулинемии. Отмечено повышение частоты серьезных инфекций на фоне лечения (с 17,2% до 21,7%; $P < 0,001$).

При этом в данных исследованиях у большей части пациентов не учитывался изначальный уровень иммуноглобулинов в крови до назначения препарата. Однако даже при регистрации начального уровня гамма-глобулинов отмечалось их снижение после введений препарата и закономерное повышение риска развития инфекционных осложнений ($P < 0,001$) [4].

По статистике, в первый год терапии этим моноклональным антителом развитие инфекционных осложнений было: 17,3 на 100 человеко-лет и 11,3 на 100 человеко-лет во второй год приема ритуксимаба, из них в 45% регистрировались тяжелые пневмонии и в 21% развивался сепсис [2].

Иммуноглобулины представляют собой гликопротеины, имеющие в своем составе центры специфического нековалентного связывания антигена, основанного на принципе комплементарности. Существуют растворимые формы иммуноглобулинов, которые называют антителами, и мембранные формы иммуноглобулинов, составляющие основу В-клеточных рецепторов на поверхности В-лимфоцитов. Иммуноглобулины содержатся в крови и в некоторых секреторных жидкостях и вырабатываются как ответ на контакт с антигенами, например, бактериями или вирусами [5, 6].

Иммуноглобулин класса G (IgG) играет ключевую роль в гуморальном иммунном ответе. Это основной иммуноглобулин, содержащийся в крови, а также в лимфатической, спинномозговой и брюшной жидкостях. Способность оставаться в организме в течение длительного времени делает его наиболее полезным антителом для пассивной иммунизации [6].

Главные функции IgG: усиление фагоцитоза в макрофагах и нейтрофилах; нейтрализация токсинов; инактивация вирусов; уничтожение бактерий [6].

Ряд исследователей, предполагает, что при использовании ритуксимаба может не только снижаться содержание иммуноглобулинов в крови, но и меняться их пространственная конфигурация и структура, что влечет за собой нарушения и со стороны клеточного звена иммунитета, прежде всего за счет нарушения процессов межклеточной кооперации. Исследование структуры и пространственной конфигурации иммуноглобулинов в каждом конкретном клиническом случае мало достижимо. Тем не менее, частота и тяжесть инфекционных осложнений у пациентов со злокачественными лимфомами не всегда коррелирует с уровнем иммуноглобулинов в крови. Вероятно, это позволило выделить и другие клинические факторы риска развития инфекций (возраст, пол, стадия заболевания и т. д.) наряду с качественными дефектами иммуноглобулинов, которые практически невозможно выявлять в реальной клинической практике [2, 7].

Стоит упомянуть и об исследованиях, оценивающих системное влияние ритуксимаба на иммунную систему, проведенных в период пандемии вирусной инфекции, обусловленной вирусом COVID-19.

Специальные исследования, посвященные вопросу ассоциации COVID-19 и онкогематологических заболеваний, представлены малочисленными, преимущественно одноцентровыми сериями наблюдений [8–9]. В целом, результаты всех исследований согласуются между собой в отношении крайне неблагоприятного прогноза выживаемости у больных COVID-19 с сопутствующими лимфопролиферативными заболеваниями. Исследования, посвященные пациентам с лимфомами, представлены в работах I. Regalado-Artamendi и соавт. [10], S. Lamure и соавт. [11]. В исследование I. Regalado-Artamendi и соавт. были включены 177 пациентов с различными лимфомами: диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ($n = 39$), фолликулярной лимфомой (ФЛ) ($n = 62$), другими агрессивными лимфомами ($n = 27$), другими индолентными лимфомами ($n = 30$) и лимфомой Ходжкина ($n = 19$) [10]. Половина больных (49,7%) были инфицированы SARS-CoV-2 в период проведения специфической терапии моноклональными антителами. Подавляющему числу пациентов (78,3%) назначалась циторедуктивная терапия с включением ритуксимаба. Летальность в общей когорте составила 34,5%. У 23,9% больных, переживших 6 недель от начала COVID-19, результаты

полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 оставались положительными. Исследователями было показано, что помимо известных факторов, ассоциированных с высоким риском смертности от COVID-19, таких как возраст и неблагоприятная коморбидность, низкий процент выживаемости пациентов был связан с активным статусом опухолевого заболевания: прогрессией или частичной ремиссией лимфомы. Активный лимфопролиферативный процесс как фактор неблагоприятного прогноза был отмечен также другими авторами, в частности F. Passamonti и соавт. и S. Lamure и соавт. [11,12]. Смертность больных от вирусной инфекции с прогрессирующим течением основного заболевания составила 59% [12]. Подобный результат закономерен, поскольку известно, что опухоли, в частности системы крови, сопровождаются системной иммуносупрессией, осложняющей течение любых сопутствующих инфекций.

Существуют достоверные теоретические и практические свидетельства неблагоприятного влияния моноклональных антител на исход COVID-19. Интервал между последним введением ритуксимаба и инфицированием SARS-CoV-2, вероятно, также оказывает влияние на исход COVID-19. J. Avouac и соавт. было показано, что у пациентов с более тяжелым течением инфекции этот период был значимо короче, чем у больных с благополучным разрешением COVID-19 [13].

Эти данные подтверждаются единичными наблюдениями других исследователей [14] и схожими сообщениями о пациентах с иными нозологиями [15].

Уже сегодня есть возможность обсудить предварительные результаты нескольких специальных исследований, посвященных неблагоприятному влиянию моноклональных антител на течение коронавирусной инфекции.

В исследовании S. Lamure и соавт. на довольно объемной когорте пациентов терапия ритуксимабом была определена как независимый фактор неблагоприятного прогноза наряду с такими известными предикторами тяжелого течения COVID-19, как возраст и сопутствующие соматические заболевания [11]. В работе С.А. Lopez и соавт. показано, что у пациентов с лимфомами, которым проводилось лечение моноклональными антителами, наблюдался самый высокий уровень летальности от COVID-19 (46%), превышающий все значения, ранее полученные другими исследователями [9]. Пациенты, в терапии которых были использованы моноклональные антитела, имеют высокий риск хронизации инфекционного процесса, что было доказано высоким процентом сохранения вирусной репликации у больных после 4–6 недель от начала заболевания COVID-19 [9, 10, 11]. Развитие новой коронавирусной инфекции у больных, перенесших лечение ритуксимабом, также имеет свои особенности. В работе M.S. Hoffmann и соавт. на примере 2 пациентов показано отсроченное появление клинической симптоматики COVID-19, в том числе рентгенологической, от момента его диагностики путем подтверждения положительным результатом теста ПЦР. Интервал латентного течения инфекции составил 21 и 37 дней [16].

Механизм действия вакцин основан на презентации антигена возбудителя заболевания иммунной системе организма хозяина и последующей активации специфического иммунитета. В каскаде иммунных реакций участвуют как В-лимфоциты, так и Т-лимфоциты.

Однако, в связи с большей доступностью лабораторных методов определения иммуноглобулинов, эффективность вакцинации в клинической практике на сегодняшний день оценивается преимущественно по появлению или увеличению количества специфических антител. Ранее было установлено, что введение вакцин против гриппа пациентам, которым проводилась терапия ритуксимабом, не сопровождается выработкой антител в защитном титре по причине В-клеточной деплеции, индуцированной моноклональными антителами [17, 18]. Недостаточная эффективность вакцинации сохраняется, по данным разных источников, в интервале от 6 мес. [17] до 10–12 мес. [18, 19] от момента введения последней дозы ритуксимаба, что указывает на угнетение гуморального иммунитета на протяжении этого времени.

В ряде работ исследовалась динамика содержания В-лимфоцитов у пациентов, получающих терапию ритуксимабом [20–21]. Восстановление количества В-клеток до уровня, предшествующего лечению, происходило в период от полугода до года [22–23], но у некоторых пациентов нормализация В-лимфопоэза может не произойти даже на протяжении нескольких лет после завершения лечения

[20]. Отдельные субпопуляции Влимфоцитов особенно чувствительны к воздействию моноклональных антител [18, 22], что зависит от интенсивности экспрессии CD 20 антигена. В-клетки памяти могут реализовывать ответ против известного антигена, в то время как первичная иммунизация не приводит к формированию специфического иммунитета после терапии моноклональными антителами [22].

На сегодняшний день доступны результаты исследований по вопросу вакцинации больных онкогематологического и ревматологического профиля, которым проводилась терапия моноклональными антителами. В целом, эффективность профилактики вакцинами сохраняется низкой на протяжении года после введения ритуксимаба [23–24], и вероятность сероконверсии не превышает 14 % [25]. Целесообразность вакцинации в этот период крайне сомнительна.

Однако, с учетом вероятности раннего восстановления функциональной активности В-лимфоцитов у отдельных больных, ряд авторов находят возможным проведение специфической профилактики COVID-19 через 6 мес. после завершения лечения моноклональными антителами [26]. Более ранняя вакцинация, через 3 мес. после последнего введения ритуксимаба, может рассматриваться при появлении в периферической крови достаточного количества CD19+клеток, доказанного результатами проточной цитометрии [27]. Терапия ритуксимабом может быть возобновлена через 4–6 нед. после завершения вакцинации [26].

Цель.

На основе изучения данных литературы представить теоретическое обоснование возможных механизмов и факторов риска развития инфекционных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получающих терапию ритуксимабом, а также разработать алгоритм индивидуализации выявления рисков развития инфекционных осложнений и профилактического лечения для вышеуказанных больных.

Материалы и методы.

Был проведен поиск в российских и зарубежных базах данных PubMed, Elibrary, КиберЛенинка с поисковыми запросами «ритуксимаб и иммунологические осложнения», «ритуксимаб и гипогаммаглобулинемия», «ритуксимаб и показания к применению», «ритуксимаб и осложнения при применении», «ритуксимаб и клинические испытания». Предпочтение отдавалось статьям последних 5–7 лет высокой степени доказательности.

Результаты.

Основным проявлением иммунологических осложнений являются частые инфекционные заболевания или тяжелые инфекционные патологии, появление которых нельзя объяснить другими причинами, кроме приема ритуксимаба.

Особо уязвимыми являются группы больных с предшествующей иммуносупрессией. Так, для пациентов с неходжкинской лимфомой, особенно с химиотерапией или после трансплантации костного мозга, характерна гипогаммаглобулинемия в более 50% случаев в процессе лечения, а также после проведения курса терапии ритуксимабом [5]. Среднее время развития гипогаммаглобулинемии составило 18 месяцев, а среднее время до наступления гипогаммаглобулинемии максимальной тяжести составило 35 месяцев от начала лечения. Из всех пациентов (всего 8 012 человек), входящих в исследование, у 40% развивались тяжелые инфекционные осложнения в последующие 5 лет с момента начала терапии [5].

Варианты проявления иммунологических нарушений в зависимости от времени их возникновения относительно начала терапии ритуксимабом представлены на рисунке 2.

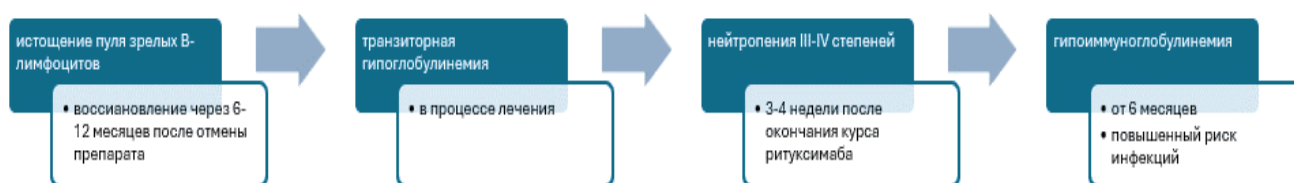


Рисунок 2. Закономерности развития иммунологических осложнений при приеме ритуксимаба

Как можно заметить из рисунка 2, во время лечения, особенно при наличии неблагоприятных предикторов, может развиваться дефицит иммуноглобулинов и зрелых В-лимфоцитов (вследствие недостаточного восполнения незрелыми формами). Дефицит иммуноглобулинов в литературе описан в нескольких вариантах: смешанный и изолированный, а именно IgG, IgM или IgA [29, 30]. Также эти варианты могут наблюдаться в отдаленном периоде от окончания курса терапии [28]. В среднесрочном периоде чаще встречается снижение уровня нейтрофилов [31, 32].

Обсуждение.

Выделяют ряд факторов, являющихся факторами риска и/или профилактики развития иммунологических осложнений при приеме ритуксимаба.

Неблагоприятные факторы.

Независимыми факторами снижения уровня иммуноглобулинов (уровень IgG < 7,51 г/л, уровень IgM < 0,46 г/л и / или уровень IgA < 0,82 г/л) в крови являются ряд обстоятельств.

К ним относится прием глюкокортикоидов, циклофосфида, меркаптопурина, пересадка костного мозга, трансплантация аутологичных стволовых клеток, возраст старше 50 лет или введение первой дозировки в более молодом возрасте, мужской пол, европеоидная раса, наличие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), тяжелые инфекционные осложнения за 6 месяцев до назначения терапии [33, 34]. Последнее связано с тем, что при тяжелом заболевании происходит истощение зрелых В-лимфоцитов, которые при назначении ритуксимаба не могут восстановиться до нормальных значений из-за патогенеза действия препарата и ингибирования пролиферации незрелых формы В-клеток [34]. Независимым параметром выявлена абсолютная лимфопения ($< 1,0 \times 10^9 / \text{л}$) и длительное применение ритуксимаба [35].

Профилактирующие факторы.

Персонализированный подход при подготовке пациента к терапии ритуксимабом включает выполнение нескольких условий [6].

Во-первых, выявление хронических заболеваний, так как их наличие повышает риск недостаточности иммунитета и развития инфекционных осложнений. Очаги хронической инфекции при снижении гуморального и клеточного иммунитета могут реактивироваться в более тяжелой форме [36].

Во-вторых, выявление гипогаммаглобулинемии в скрининговом иммунологическом анализе крови. По данным исследований, наличие сниженного уровня иммуноглобулинов до начала терапии ритуксимабом значительно повышает риски снижения до критических значений при приеме препаратов [5, 6].

Определенную роль играет предварительная вакцинация против основных групп возбудителей для выработки антител и менее зрелых предшественников В-клеток, в отношении которых ритуксимаб неэффективен из-за отсутствия на поверхности мембраны CD20 [37]. Данная мера позволит выработать иммунитет, необходимый для предотвращения развития инфекционных осложнений в период восстановления пула зрелых клеток после курса препарата.

При предварительном выявлении сниженных иммуноглобулинов, или при выявлении гипогаммаглобулинемии во время лечения, рекомендована заместительная терапия плазмы крови, обогащенной иммуноглобулинами [38].

При наличии очагов хронической инфекции – предварительная санация очагов и антибиотикотерапия для исключения эндогенной причины развития бактериальных заболеваний.

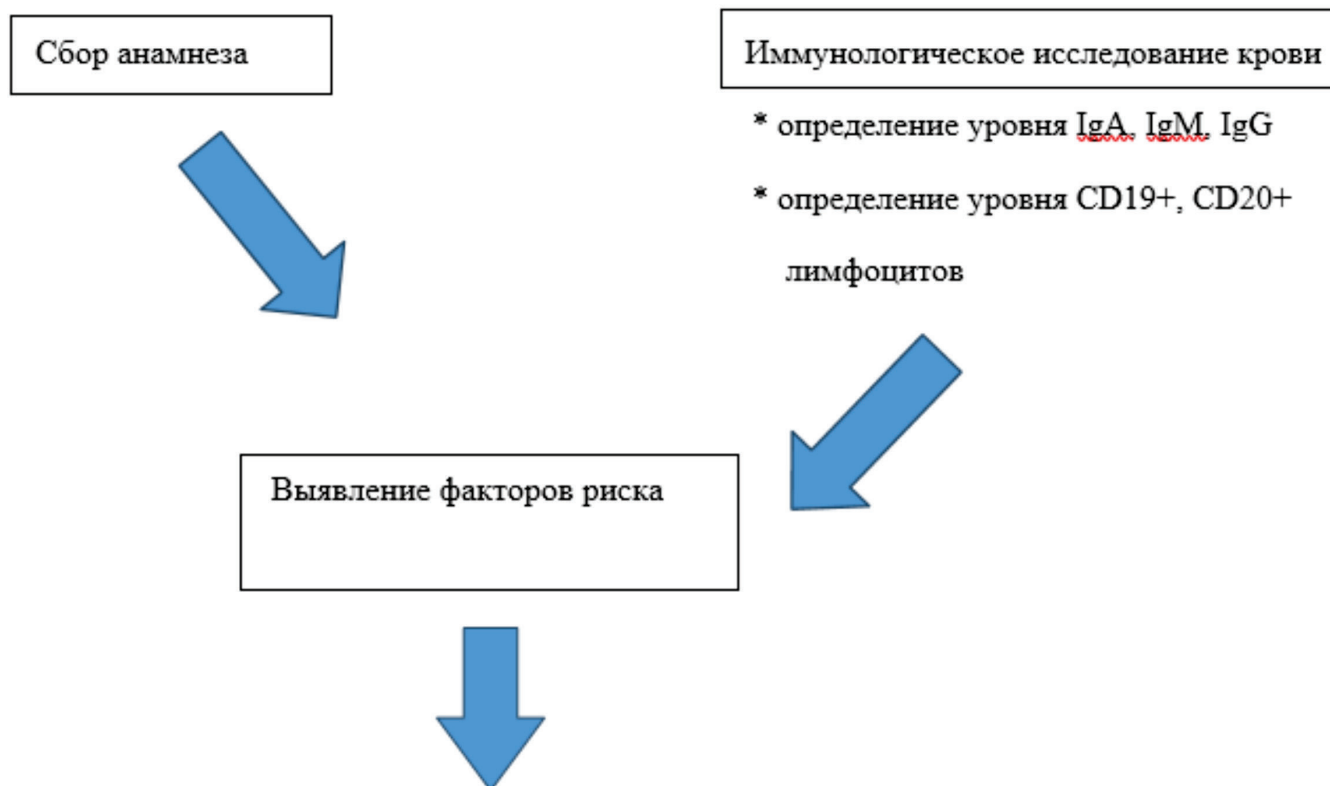
При ведении пациентов, принимающих ритуксимаб, рекомендуется регулярная оценка уровня В-лимфоцитов и иммуноглобулинов в крови на протяжении терапии и 1–2 года после ее окончания для оценки рисков среднеотдаленных осложнений и их своевременной профилактики антибиотикотерапией или введением иммуноглобулинов [39].

К сожалению, на сегодняшний день полностью не уточнены механизмы влияния ритуксимаба на уровень иммуноглобулинов и нейтрофилов в периферической крови. Состояние иммунной системы пациентов и закономерности развития иммунологических осложнений и вторичных инфекций на фоне терапии ритуксимабом недостаточно изучены. Необходимо дальнейшее изучение

патогенетических механизмов данного препарата с целью предотвращения осложнений и более таргетного подбора групп, восприимчивых к действию препарата.

Заключение.

На основе литературных данных о механизмах и закономерностях развития иммунологических нарушений у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получающих терапию ритуксимабом, представляется возможным разработать схему выявления риска развития инфекционных осложнений и проведения профилактических мероприятий для данной категории больных. Соответствующий алгоритм представлен на схеме 1.



Факторы риска в баллах:

Факторы низкого риска	Факторы среднего риска	Факторы высокого риска
Возраст старше 50 лет (1 балл)	Наличие хронических заболеваний (4 балла)	Иммуносупрессивная терапия (16 баллов)
Мужской пол (1 балл)	Наличие очагов хронической инфекции (4 балла)	Первичные и вторичные ИД (16 баллов)
Европеоидная раса (1 балл)	Аллогенная трансплантация костного мозга (4 балла)	Исходный уровень IgG менее 7 г/л - (16 баллов) Исходный уровень CD19+ и CD20+ лимфоцитов менее 90 клеток (7%) - (16 баллов)



Группа риска	Группа низкого риска	Группа среднего риска	Группа высокого риска
Баллы	0-3	4-15	16 и выше

Группа низкого риска

Группа среднего риска

Группа высокого риска



Схема 1. Алгоритм профилактики развития инфекционных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями, которым планируется проведение терапии ритуксимабом.

Первый этап – сбор анамнеза. В ходе опроса больного необходимо выявить наличие факторов и обстоятельств, которые могут способствовать развитию инфекционных осложнений (прием глюкокортикоидов, циклофосфамида, меркаптопурина и других цитостатиков, аллогенная трансплантация костного мозга, возраст старше 50 лет, мужской пол, европеоидная раса, иммуносупрессивная терапия, первичные и вторичные иммунодефициты, тяжелые инфекционные осложнения за 6 месяцев до начала терапии). Кроме этого, необходимо выявить наличие хронических заболеваний, а также очагов хронической инфекции.

Также на данном этапе проводится скрининговое иммунологическое исследование крови с целью выявления гипогаммаглобулинемии, а также определения содержания в периферической крови зрелых В-лимфоцитов (CD19+, CD20+). Наличие сниженного уровня иммуноглобулинов (менее 7 г/л) до начала терапии ритуксимабом является фактором риска снижения уровня IgG до критических значений (менее 4 г/л).

На втором этапе проводится стратификация пациентов на группы риска, исходя из полученных данных анамнеза и результатов лабораторных исследований, проведенных на первом этапе. Пациентов разделяют на группу низкого риска, группу среднего риска и группу высокого риска развития инфекционных осложнений.

Далее, в зависимости от группы риска, в которую включен пациент, определяется дальнейшая схема работы с пациентом. Если пациент включен в группу среднего и высокого риска развития инфекционных осложнений, необходимо проводить комплекс профилактических мероприятий:

1. При наличии очагов хронической инфекции – санация очагов и проведение антибиотикотерапии с целью профилактики развития эндогенных инфекций.

2. При наличии гипогаммаглобулинемии (уровень IgG менее 7 г/л) до начала терапии ритуксимабом, предварительно проводится заместительная терапия препаратами IgG.

3. Предварительная вакцинация против основных групп возбудителей с целью выработки иммунитета, необходимого для предотвращения развития инфекционных осложнений на период восстановления пула зрелых клеток после курса ритуксимаба.

4. Повторное регулярное иммунологическое исследование крови (проводится не ранее, чем через 3–4 недели после последней инфузии IgG).

Приведенные нами данные литературы, а также предложенный алгоритм профилактики инфекционных осложнений, свидетельствуют о достаточной многокомпонентности и сложности обследования больных. В связи с указанным, актуальным является поиск скринингового диагностического критерия, позволяющего выявлять значимые нарушения гуморального и клеточного иммунитета с целью объективизации выделения группы больных с крайне высоким риском инфекционных осложнений. Это поможет оптимизировать выбор базисной и сопроводительной терапии у данной категории больных и значимо повысить показатели общей выживаемости.

Сведения о вкладе авторов.

Логвиненко Д.П. – 60% (поиск научной литературы, систематизация и обработка информации, написание текста статьи).

Шатохин Ю.В. – 20% (исправление и доработка текста статьи, окончательное утверждение для публикации).

Нагорная Г.Ю. – 10% (поиск научной литературы).

Дегтерева Е.В. – 10% (доработка текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование никем не финансировалось.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика;

3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Список литературы:

1. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. Русский медицинский журнал. 2007. 26.1958.
2. Sarah Stabler, Jonathan Giovannelli, David Launay, et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune diseases receiving rituximab. a retrospective cohort study. Clinical Infectious Diseases. 2020. ciaa127.
3. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. SeminHematol. 2010.47.180–86.

4. Marco H., Smith R.M., Jones R.B. et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. BMC. 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-178>
5. 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. 501-508. 10.1007/s12185.010.0528.6. PubMed PMID. 20217285.
6. Athni TS., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Jun.130 (6).699.712. Epub 2023 Jan 24. PMID. 36706910. PMCID. PMC10247428.
7. Barmettler S., Ong MS., Farmer JR., et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. JAMA Netw Open. 2018 Nov 2.1(7).e184169. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169. PMID. 30646343. PMCID. PMC6324375.
8. MartínMoro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID19 and haematological malignancies. Br. J. Haematol 2020.190(1).e16.20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
9. Lopez C.A., Chitty D., Chi J. et al. Outcomes in patients with hematological malignancies receiving anti CD20 therapy in the setting of COVID 19 infection. Blood 2020.136.8.9. DOI: 10.1182/blood-2020143124.
10. Regalado Artamendi I., Jiménez Ubieto A., Hernández Rivas J.Á. et al. Risk factors and mortality of COVID19 in patients with lymphoma: a multicenter study. Hemasphere 2021.5(3). e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538.
11. Lamure S., Dulery R., Delord M. et al. High incidence of persistent COVID-19 among patients with lymphoma treated with Bcell depleting immunotherapy. Clin Cancer Res 2021.27(6).S09.2. DOI: 10.1158/15573265.COVID1921S0902.
12. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol 2020.7(10).e737.45. DOI: 10.1016/S23523026(20)302519.
13. Avouac J., Drumez E., Hachulla E. et al. COVID19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. Lancet Rheumatol2021.3(6).e419.26. DOI: 10.1016/S26659913(21)00059X.
14. Quartuccio L., Treppo E., Binutti M. et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID19 in ANCAassociated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2021.60(7).3476.7. DOI: 10.1093/rheumatology/keab175.
15. Бекетова Т.В., Бабак В.В., Супрун М.Д. Течение и исходы COVID19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генноинженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. Научнопрактическая ревматология 2021.59 (1). 37. 46. DOI: 10.47360/1995448420213746.
16. Hoffmann M.S., Ganguly S. Delayed COVID19 respiratory failure in patients with lymphoma on rituximabbased chemoimmunotherapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021. 21 (6). e548.50. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.009.
17. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Ann Rheum Dis 2007.66(10).1402.3. DOI: 10.1136/ard.2007.071878.
18. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in nonHodgkin's lymphoma patients treated with rituximabcontaining regimens. J. Immunol 2011.186(10).6044.55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
19. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Arthritis Rheum 2010.62(1).75.81. DOI: 10.1002/art.25033.
20. Devauchelle Pensec V., Morvan J., Rat A.C. et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in

- patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011.29(1).6.12.
21. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K. et al. Bcell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 2005.106(3).795.802. DOI: 10.1182/blood2004083198.
 22. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009.11(4).R131. DOI: 10.1186/ar2798.
 23. Re D., Barrière J., Chamorey E. et al. Low rate of seroconversion after mRNA antiSARSCoV2 vaccination in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2021.62(13).3308.10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957877.
 24. Chilimuri S., Mantri N., Zahid M., Sun H. COVID19 vaccine failure in a patient on rituximab therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2021.5(2).rkab038. DOI: 10.1093/rap/rkab038.
 25. Teh B.W., Tam C.S. Between a rock and a hard place: COVID19 vaccination and patients on rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2021.62(12).2820.2. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957879.
 26. Kant S., Kronbichler A., Salas A. et al. Timing of COVID19 vaccine in the setting of antiCD20 therapy: a primer for nephrologists. *Kidney Int. Rep.* 2021.6(5).1197.9. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.876.
 27. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T. et al. SARSCoV2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis* 2021.80(10).1355.6. DOI: 10.1136/annrheumdis2021220408.
 28. Tieu J., Smith RM., Gopaluni S., et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2021 May 12.12.671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503. PMID: 34054846; PMCID: PMC8149951.
 29. 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
 30. Pecoraro A., Crescenzi L., Galdiero M.R. et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *ClinMol Allergy* 17. 9 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0113-3>
 31. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Промежуточные результаты Российского регистра применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (препарат ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Русский медицинский журнал.* 2008.24.1596.
 32. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *SeminHematol.*2010.Apr.47(2)180-6. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.009. PMID: 20350665. PMCID: PMC7304500.
 33. Grant C., Wilson WH., Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *CurrOpinHematol.*2011.Jan.18(1).49-54. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283414edf. PMID: 21102324.
 34. Wolach O., Bairey O., Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine(Baltimore).*2010.Sep.89(5).308.318.doi:10.1097/MD.0b013e3281f2caef. PMID: 20827108.
 35. Mears V., Jakubecz C., Seeco C., Woodson S., Serra A., Abboud H. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. *J.Neuroimmunol.*2023Apr.15.377.578066. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578066. Epub. 2023. Mar. 8. PMID: 36917920.
 36. Kridin K., Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *AutoimmunRev.* 2020 Mar.19(3).102466. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102466. Epub. 2020. Jan 7. PMID: 31917267.
 37. Minard-Colin V., Aupérin A., Pillon M., et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Children's Oncology Group. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med.* 2020. Jun 4.382(23).2207.2219. doi: 10.1056/NEJMoa1915315. PMID: 32492302. PMCID: PMC7720281.
 38. Andreescu M. Risk of Severe Infections Secondary to the Use of Targeted Therapies in Hematological Malignancies. *Cureus.* 2024. Jan 10.16(1).e52050. doi: 10.7759/cureus.52050. PMID:38344573. PMCID: PMC10857843.

39. Labrosse R., Barmettler S., Derfalvi B., et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients. *J. Allergy Clin Immunol.* 2021. Aug. 148(2). 523.532.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.041. Epub. 2021. Apr 20. PMID: 33862010.

References:

1. Nasonov E.L. Prospects of using rituximab in human autoimmune diseases. *Russian Medical Journal.* 2007. 26.1958
2. Sarah Stabler, Jonathan Giovannelli, David Launay, et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune diseases receiving rituximab. a retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases.* 2020. ciaa127.
3. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol.* 2010. 47.180–86
4. Marco H., Smith R.M., Jones R.B. et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC.* 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-178>
5. 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. 501-508. 10.1007/s12185-010-0528-6. PubMed PMID. 20217285
6. Athni TS., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jun. 130(6). 699.712. Epub 2023 Jan 24. PMID. 36706910. PMCID. PMC10247428.
7. Barmettler S., Ong MS., Farmer JR., et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018 Nov 2. 1(7). e184169. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169. PMID. 30646343. PMCID. PMC6324375.
8. Martín Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID19 and haematological malignancies. *Br. J. Haematol* 2020. 190(1). e16.20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
9. Lopez C.A., Chitty D., Chi J. et al. Outcomes in patients with hematological malignancies receiving anti CD20 therapy in the setting of COVID 19 infection. *Blood* 2020. 136.8.9. DOI: 10.1182/blood-2020143124.
10. Regalado Artamendi I., Jiménez Ubieta A., Hernández Rivas J.Á. et al. Risk factors and mortality of COVID19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemasphere* 2021. 5(3). e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538.
11. Lamure S., Dulery R., Delord M. et al. High incidence of persistent COVID19 among patients with lymphoma treated with Bcell depleting immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2021. 27(6). S09.2. DOI: 10.1158/15573265.COVID1921S0902.
12. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020. 7(10). e737.45. DOI: 10.1016/S23523026(20)302519.
13. Avouac J., Drumez E., Hachulla E. et al. COVID19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021. 3(6). e419.26. DOI: 10.1016/S26659913(21)00059X.
14. Quartuccio L., Treppo E., Binutti M. et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2021. 60(7). 3476.7. DOI: 10.1093/rheumatology/keab175.
15. Beketova T.V., Babak V.V., Suprun M.D. Course and outcomes of COVID19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis treated with genetically engineered biological drugs (rituximab, mepolizumab): the results of the first 8 months of the pandemic. *Scientific and practical rheumatology* 2021. 59(1). 37.46. DOI: 10.47360/1995448420213746.
16. Hoffmann M.S., Ganguly S. Delayed COVID19 respiratory failure in patients with lymphoma on rituximab-based chemoimmunotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021. 21(6). e548.50. DOI:

10.1016/j.clml.2021.02.009.

17. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007.66(10).1402.3. DOI: 10.1136/ard.2007.071878.
18. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in nonHodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J. Immunol* 2011.186(10).6044.55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
19. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010.62(1).75.81. DOI: 10.1002/art.25033.
20. Devauchelle-Pensec V., Morvan J., Rat A.C. et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011.29(1).6.12.
21. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K. et al. Bcell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 2005.106(3).795.802. DOI: 10.1182/blood.2004.083198.
22. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009.11(4).R131. DOI: 10.1186/ar2798.
23. Re D., Barrière J., Chamorey E. et al. Low rate of seroconversion after mRNA antiSARSCoV2 vaccination in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2021.62(13).3308.10. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957877.
24. Chilimuri S., Mantri N., Zahid M., Sun H. COVID19 vaccine failure in a patient on rituximab therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2021.5(2).rkab038. DOI: 10.1093/rap/rkab038.
25. Teh B.W., Tam C.S. Between a rock and a hard place: COVID19 vaccination and patients on rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2021.62(12).2820.2. DOI: 10.1080/10428194.2021.1957879.
26. Kant S., Kronbichler A., Salas A. et al. Timing of COVID19 vaccine in the setting of antiCD20 therapy: a primer for nephrologists. *Kidney Int. Rep.* 2021.6(5).1197.9. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.876.
27. Bonelli M.M., Mrak D., Perkmann T. et al. SARSCoV2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis* 2021.80(10).1355.6. DOI: 10.1136/annrheumdis.2021.220408.
28. Tieu J., Smith R.M., Gopaluni S., et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2021 May 12.12.671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503. PMID: 34054846; PMCID: PMC8149951.
29. Moskalets O.V. Selective immunoglobulin A deficiency in the long-term period after rituximab therapy. 2022.21(6). 63.66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-63-66
30. Pecoraro A., Crescenzi L., Galdiero M.R. et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *ClinMol Allergy* 17. 9 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0113-3>
31. Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Nasonov E.L. Interim results of the Russian registry of monoclonal antibodies to B lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis. *Russian Medical Journal.* 2008.24.1596.
32. Dunleavy K., Tay K., Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *SeminHematol.*2010.Apr.47(2)180-6. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.009. PMID: 20350665. PMCID: PMC7304500.
33. Grant C., Wilson WH., Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *CurrOpinHematol.*2011.Jan.18(1).49-54. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283414edf. PMID: 21102324
34. Wolach O., Bairey O., Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).*2010.Sep.89(5).308.318. doi: 10.1097/MD.0b013e3181f2caef. PMID: 20827108
35. Mears V., Jakubecz C., Seeco C., et al. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. *J.Neuroimmunol.*2023Apr.15.377.578066. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578066. Epub. 2023. Mar. 8. PMID: 36917920.
36. Kridin K., Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia.

- AutoimmunRev. 2020 Mar.19(3).102466. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102466. Epub. 2020. Jan 7. PMID: 31917267.
37. Minard-Colin V., Aupérin A., Pillon M., et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Children's Oncology Group. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med. 2020. Jun 4.382(23).2207.2219. doi: 10.1056/NEJMoa1915315. PMID: 32492302. PMCID: PMC7720281
 38. Andreescu M. Risk of Severe Infections Secondary to the Use of Targeted Therapies in Hematological Malignancies. Cureus. 2024. Jan 10.16(1).e52050. doi: 10.7759/cureus.52050. PMID:38344573. PMCID: PMC10857843.
 39. Labrosse R., Barmettler S., Derfalvi B., et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients. J. Allergy ClinImmunol.2021.Aug.148(2).523.532.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.041. Epub. 2021. Apr 20. PMID: 33862010.

Сведения об авторах:

1. **Логвиненко Дмитрий Петрович**, врач клинической лабораторной диагностики, аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, e-mail: d795149318@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0003-0856-6690.
2. **Шатохин Юрий Васильевич**, д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики. Заведующий отделением гематологии, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-2246-2858, SPIN-код: 1437-6354.
3. **Нагорная Галина Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики. Заведующая КДЛ, e-mail: g.nagornaya@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-2074-777X, SPIN-код: 6161-2858.
4. **Дегтерева Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, e-mail: degtereva_ev@rostgmu.ru, ORCID ID 0000-0002-3286-3930, SPIN-код: 8111-4170.

Author information:

1. **Logvinenko D.P.**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics. Postgraduate student of the Department of Hematology and Transfusiology with a course in Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, e-mail: d795149318@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0003-0856-6690.
2. **Shatokhin Yu.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Head of the Hematology Department, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-2246-2858, SPIN-код: 1437-6354.
3. **Nagornaya G.Yu.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, e-mail: g.nagornaya@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-2074-777X, SPIN-код: 6161-2858.
4. **Degtereva E.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, e-mail: degtereva_ev@rostgmu.ru, ORCID ID 0000-0002-3286-3930, SPIN-код: 8111-4170.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025