

Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19)

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

У пациентов с иммуновоспалительными (аутоиммунными) ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) существует ряд факторов (пожилой возраст, неконтролируемое воспаление, исходно необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология, генетические и другие факторы), которые потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям, нарастанию риска тяжелого течения COVID-19 (coronavirus disease 2019), снижению эффективности терапии как ИВРЗ, так и COVID-19. Важное направление фармакотерапии ИВРЗ и других аутоиммунных заболеваний связано с использованием анти-В-клеточных препаратов, в первую очередь ритуксимаба (РТМ), представляющего собой химерные (мышь/человек) моноклональные антитела (мАТ) к CD20 антигену В-клеток. В настоящее время в России широко применяется биоаналог РТМ – ацеллбия (БИОКАД), – не уступающий РТМ по эффективности и безопасности. Рассмотрены проблемы анти-В-клеточной терапии в период пандемии COVID-19 в отношении риска инфицирования, тяжелого течения и недостаточной эффективности вакцинации против SARS-CoV-2. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, необходима более строгая оценка показаний к проведению индукционной и поддерживающей терапии РТМ и гармонизации сроков введения препарата и вакцинации.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, COVID-19, ритуксимаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384–393.

B CELL DEPLETION IN IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES AND CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 16.06.2021
Принята 02.07.2021

In patients with immune-mediated (autoimmune) rheumatic diseases (IMIRD), there are a number of factors (advanced age, uncontrolled inflammation, initially irreversible damage to internal organs, comorbid pathology, genetic and other factors) that can potentially lead to an increase in “sensitivity” to SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) and concomitant viral and bacterial infections, an increase in the risk of a severe course of COVID-19 (coronavirus disease 2019), a decrease in the effectiveness of therapy for both IMIRDs and COVID-19. An important area of pharmacotherapy for IMIRDs and other autoimmune diseases is associated with the use of anti-B-cell drugs, primarily rituximab (RTX), which is a chimeric (mouse/human) monoclonal antibody (mAb) to the CD20 antigen of B cells. At present, in Russia, the RTM biosimilar, acellbia (BIOCAD), is widely used, which is not inferior to RTX in terms of efficiency and safety. The problems of anti-B-cell therapy during the COVID-19 pandemic in relation to the risk of infection, severe course and insufficient effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 are considered. According to the recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia, a more rigorous assessment of indications for induction and maintenance therapy of RTX therapy and harmonization of the timing of drug administration and vaccination is required.

Key words: immune-mediated rheumatic diseases, COVID-19, rituximab

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immunoinflammatory rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384–393 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393

В контексте иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ) проблема коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), представляет большой интерес в силу ряда обстоятельств [1]. У пациентов с ИВРЗ существует ряд факторов (пожилой возраст, неконтролируемое воспаление, исходно необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология,

генетические и другие факторы), которые потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к SARS-CoV-2 (и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям), нарастанию риска тяжелого течения COVID-19, снижению эффективности терапии как ИВРЗ, так и COVID-19 [2]. Лечение противовоспалительными препаратами, применяющимися при ИВРЗ, с одной стороны, может способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19; с другой

стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления [3, 4].

Среди широкого круга проблем иммунопатологии и фармакотерапии ИВРЗ и COVID-19 особое внимание привлекает изучение В-клеточного иммунитета [5, 6]. Напомним, что В-клетки, выступая в роли антиген-презентирующих клеток, осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, включая развитие антиген-специфического иммунного ответа, «иммунологической памяти», синтез широкого спектра цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление [7–9]. Гиперпродукция «патогенных» аутоантител, являющаяся наиболее характерным проявлением аутоиммунной патологии, приводит к развитию иммунокомплексного воспаления и цитопатическому повреждению клеток-мишеней [10]. Важное направление фармакотерапии ИВРЗ и других аутоиммунных заболеваний связано с использованием анти-В-клеточных препаратов, в первую очередь ритуксимаба (РТМ), представляющего собой химерные (мышь/человек) моноклональные антитела (мАТ) к CD20 антигену В-клеток [11–13] (табл. 1).

В настоящее время в России широко применяется биоаналог РТМ – ацеллбия (БИОКАД), – не уступающий РТМ

по эффективности и безопасности [32]. Независимо от типа аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к деплеции В-клеток, выраженность которой коррелирует с эффективностью терапии. В последующем уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 месяцев, скорость репопуляции этих клеток существенно варьирует у различных пациентов и при различных аутоиммунных заболеваниях. Наряду с деплецией В-клеток, РТМ оказывает прямое или опосредованное действие на Т-клеточный иммунный ответ (снижение содержания CD4+ и CD8+ Т-клеток в периферической крови), степень подавления которого также ассоциируется с эффективностью терапии [33]. Показания к назначению РТМ при ИВРЗ суммированы в таблице 2.

Иммунный ответ против SARS-CoV-2 (как и других вирусных и бактериальных инфекций) связан с активацией гуморального (синтез нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител) и клеточного иммунитетов [43–45], которые обеспечивают защиту против инфицирования и выздоровление пациентов с COVID-19 [43, 46–48]. При вакцинации приматов вирусом SARS-CoV-2 синтез анти-SARS-CoV-2 антител предотвращает развитие тяжелой инфекции [49–51]. Продемонстрирована эффективность мАТ к SARS-CoV-2, особенно у пациентов с COVID-19 с субоптимальным синтезом антител [52], и корреляция между уровнем нейтрализующих анти-SARS-CoV-2

Таблица 1. Иммуновоспалительные заболевания, при которых продемонстрирована эффективность ритуксимаба

Заболевание	Аутоантиген	Аутоантитела	Ритуксимаб
Ревматоидный артрит	Посттрансляционно модифицированные белки (цитрулинирование, карбомилирование и др.), IgG (гликозилирование)	Антитела к РТМ белкам (АЦЦП и др.), ревматоидные факторы	Эффективен (официальная регистрация) [14]
Системная красная волчанка	Нуклеиновые кислоты и др.	АНА, анти-дс-ДНК, анти-Sm, анти-Ro, анти-La и др.	Эффективен (не зарегистрирован) [15, 16]
Гранулематоз с полиангиитом	Протеиназа-3	АНЦА (анти-PR-3)	Эффективен (официальная регистрация) [17]
Микроскопический полиангиит	Миелопероксидаза	АНЦА (анти-MPO)	Эффективен (официальная регистрация) [17]
Синдром Шегрена	SSA (Ro), SSB (La)	Анти-SSA (Ro)/SSB (La) антитела и др.	Данные противоречивы [18]
Системная склеродермия	Центромерные белки Топоизомераза I Топоизомераза II	Анти-центромера Анти-Scl-70	Эффективен (не зарегистрирован) [19, 20]
Дерматомиозит/полимиозит	Аминоацилсисстетазы tРНК	Анти-Jo-1, PL-7 и др.	Эффективен (не зарегистрирован) [21]
Вульгарная пузырчатка	Десмоглеин 1 и 3	Анти-ДСГ	Эффективен (официальная регистрация) [22]
Буллезная пузырчатка	BP180 и 230	Анти-BP180/230	Эффективен (официальная регистрация) [22]
Миастения гравис	Рецептора ацетилхолина, мышечно-специфическая киназа	Анти-АЦХ, анти-МСК	Эффективен (не зарегистрирован) [23]
Иммунная тромбоцитопения	Тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa, GPIb-IX-V	Анти-гликопротеин IIb/IIIa, анти-GPIb-IX-V	Эффективен (не зарегистрирован) [24]
Болезнь Грейвса	Рецептор тиреоид-стимулирующего гормона	Анти-РТСГ	Данные противоречивы [25]
Рассеянный склероз	Не известно	Нет данных	Эффективен (не зарегистрирован) [26]
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Контактин-1 Неофасцин-155/140/186	Анти-контактин-1 Анти-неофасцин-155/140/186	Эффективен (не зарегистрирован) [27]
Заболевание, связанное с антителами к базальной мембране клубочков почек	Коллаген типа IV	Анти-БМКП	Данные противоречивы [28]
Заболевания почек	Нет данных	Нет данных	Эффективен (не зарегистрирован) [29–31]

Примечание: РТМ – посттрансляционно модифицированный; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; PR-3 – протеиназа-3; МПО – миелопероксидаза; ДСГ – десмоглеин; АЦХ – ацетилхолин; МСК – мышечно-специфическая киназа; РТСГ – рецептор тиреоид-стимулирующего гормона; БМКП – базальная мембрана клубочков почек

Таблица 2. Показания к применению ритуксимаба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Ревматоидный артрит [12–14]	АНЦА-СВ [12, 17, 34]	Системная красная волчанка [12, 35, 36]	Синдром Шегрена [12, 37–39]	Идиопатические воспалительные миопатии [12, 37, 40, 41]	Системная склеродермия [12, 37, 42]
<p>Возможно назначение в качестве «первого» ГИБП у высоко серопозитивных по АЦЦП и IgM РФ</p> <p>Другие показания для назначения в качестве «первого» ГИБП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лимфомы в анамнезе; • Латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики); • Демиелинизирующие заболевания в анамнезе; • Злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет; • Синдром Фелти; • Ревматоидный васкулит; • У пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО-α назначение РТМ целесообразней, чем «переключение» на другой ингибитор ФНО-α. 	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания): <ul style="list-style-type: none"> – опухоли мочевого пузыря в анамнезе; – пременопауза; – НЛР и непереносимость в анамнезе; – высокий риск инфекционных осложнений (?); – носительство гепатита С (?); • Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3–6 мес.) или обострение на фоне ЦФ; • Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость АЗА, МТ, МФМ). 	<ul style="list-style-type: none"> • При сохранении высокой активности, несмотря на применение стандартных методов лечения (ГХ и по крайней мере 2 иммуносупрессивных препарата, включая МТ, АЗА, МФМ, ЦФ), или при ГК-зависимости (обычно доза ГК >10 мг/день в зависимости от коморбидности и НЛР): <ul style="list-style-type: none"> – при поражении почек и ЦНС предпочтительней назначать РТМ (при отсутствии поражения почек и ЦНС – БЛМ); • При АФС у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (<25000 мм³), несмотря на стандартную терапию и катастрофический АФС. 	<ul style="list-style-type: none"> • Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии; • Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии; • Системные проявления: КриоВ, артрит, ИЗЛ, периферическая нейропатия (особенно мононеврит), лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуносупрессивным препаратам. 	<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (ПРЕД 0,75–1 мг/кг/день, ЦФ 1 г/м ежемесячно или 1–2 г/день п/о, или ЦсА 3–5 мг/кг/день, или Такролимус 0,075 мг/кг/день) в течение 6 мес. и ЦФ в течение последующих 6 мес.; • У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (ПРЕД 0,75–1 мг/кг/день, АЗА 2 мг/кг/день или МТ 15–25 мг/нед. (+фолиевая кислота) при наличии счета ММТ-8 <125 и не менее 2 показателей CSM и обнаружении антисинтетазных антител (анти-Jo1, анти-Mi-2 и др.). 	<ul style="list-style-type: none"> • Артрит (при неэффективности предшествующей терапии МТ, ГК и ГХ); • ИЗЛ при неэффективности предшествующей терапии МФМ и ЦФ; • Кальциноз

Примечание: АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; РФ – ревматоидный фактор; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; АЗА – азатиоприн; МТ – метотрексат; МФМ – микофенолата мофетил; ГХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; ЦНС – центральная нервная система; БЛМ – белимуаб; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; КриоВ – криоглобулинемический васкулит; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПРЕД – преднизолон; п/о – перорально; ЦсА – циклоспорин А; ММТ – Manual Muscle Testing; CST – Core Set Measures

антител и снижением риска тяжелого течения COVID-19 после вакцинации против SARS-CoV-2 [53, 54]. Отмечена связь между сероконверсией нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител и снижением вирусной нагрузки у пациентов с неосложненным течением COVID-19 [54], хотя выраженное увеличение концентрации анти-SARS-CoV-2 антител ассоциируется с тяжелым течением заболевания [55–57]. Кроме того, МАТ к SARS-CoV-2 контролируют развитие инфекции в ранний период COVID-19, но не эффективны в поздней стадии заболевания [58, 59]. Примечательно, что при COVID-19 снижение уровня CD4+ клеток и В-клеток ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [60, 61]. В то же время данные об относительно мягком течении COVID-19 у пациентов с агаммаглобулинемией, в отличие от тяжелого течения инфекции у пациентов с общим переменным иммунодефицитом, свидетельствуют о том, что в некоторых случаях тяжесть COVID-19 может не зависеть от синтеза анти-SARS-CoV-2 антител [62]. Предполагается, что Т-клеточный иммунный ответ имеет не менее важное значение в выздоровлении у пациентов с COVID-19, чем синтез анти-SARS-CoV-2 антител [63].

Влияние терапии РТМ на течение и исходы COVID-19

Хотя по данным метаанализов контролируемых исследований связи между развитием инфекций и применением РТМ у пациентов с ИВРЗ не отмечено [64–66], материалы длительных наблюдательных исследований свидетельствуют о более высокой частоте инфекционных

осложнений у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих лечение РТМ, чем у пациентов с РА, получающих лечение другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [67, 68].

Данные литературы свидетельствуют о том, что деплеция В-клеток с использованием РТМ и других анти-В-клеточных препаратов у пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, в большинстве случаев ассоциируется с повышенной предрасположенностью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19 [69–87] (табл. 3). Сходные данные получены у пациентов с рассеянным склерозом [88–96] и пузырчаткой [97, 98]. У пациентов с ИВРЗ, леченных РТМ, могут наблюдаться атипичное течение COVID-19, характеризующееся длительной бессимптомной фазой на фоне отсутствия или замедления синтеза анти-SARS-CoV-2 антител [76, 99–103] и рецидивирование инфекции SARS-CoV-2 [104]. У пациентов, получающих лечение РТМ, синтез анти-SARS-CoV-2 антител и исчезновение SARS-CoV-2 по данным молекулярного тестирования ассоциируется с восстановлением содержания В-клеток в периферической крови [105]. Примечательно, что развитие тяжелого COVID-19 коррелирует со снижением числа IgM В-клеток «памяти», которые экспрессируют CD20, чувствительные к РТМ-индуцированной деплеции [61].

Проблемы вакцинации

В период пандемии COVID-19 у пациентов с ИВРЗ существенно возрастает потребность в вакцинации не только против SARS-CoV-2, но и против других инфекций (грипп,

Таблица 3. Исходы у пациентов с ИВРЗ, получавших лечение РТМ

Авторы	Тип исследования/ заболевания (n)	Исходы	Выводы
Strangfeld A. et al. [71]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA) Ревматические заболевания (n=3729): • РА – 1394 • СКВ – 391 • СВ – 326 • Другие СЗСТ – 533 • ПсА – 440 • СпА – 431 • Другие – 98	Летальность: • РТМ – 42/192 (ОШ=4,04) • ГК>10 мг/сут. – 49/226 (ОШ=169) • СУЛЬФ – 33/144 (ОШ=3,6) • Ингибиторы ФНО-α – 30/803 (ОШ=0,85) • тБПВП – 15/145 (ОШ=1,60) • АБЦ – 9/81 (ОШ=1,20) • Ингибиторы ИЛ-6 – 5/90 (ОШ=0,83) • Иммунодепрессанты – 38/276 (ОШ=2,22)	РТМ, СУЛЬФ и иммунодепрессанты следует назначать с осторожностью
FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIR/CR/IMIDIATE Consortium [72]	Когортное исследование Ревматические заболевания (n=694)	Тяжелое течение COVID-19: • РТМ – 11/34 (ОШ=4,21; p=0,003) • ГК – 51/216 (ОШ=1,97; p=0,024) • МФМ – 3/26 (ОШ=6,60; p=0,014)	Лечение РТМ, ГК и МФМ ассоциируется с тяжелым течением COVID-19
Avouac J. et al. [73]	Когортное исследование (French RMD COVID-19) Ревматические заболевания (n=1090) РТМ (n=63): • РА – 31 • АНЦА-СВ – 11 • ССД – 7 • СШ – 4 • Другие – 20	Течение COVID-19 (РТМ против контроля): • Мягкое течение – 33% против 63%; • Умеренное течение – 32% против 26 % (p=0,026); • Тяжелое течение – 35% против 11% (p=0,0006) • Длительность госпитализации – 13,7 против 9 дней (p=0,0024) • Летальность – 21% против 7% (p=0,53) ОШ=4,04 (1,35–12,04) против 1,32 (0,55–3,19)	Лечение РТМ ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19
Loarce-Martos J. et al. [69]	Ревматические заболевания (n=76) • РА – 5 • СКВ – 2 • СВ – 3 • СШ – 2	• Частота инфекции SARS-CoV-2 – 13/76 (17,1%) • Тяжелое течение, потребовавшее госпитализации, – 8 (61,5%) • Двухсторонняя пневмония с дыхательной недостаточностью – 7 (53,8%) • ОРДС – 5 (62,5%) • Летальность – 3 (23,1%)	Лечение РТМ ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19
Bachiller-Corral J. et al. [84]	Ретроспективное, одноцентровое ИВРЗ (n=2351): • РА – 1708 • СпА – 862 • ПсА – 515 • СКВ – 254 • СШ – 175 • СВ – 165 • ИВМ – 88 • РПМ – 474 • Другие – 351	Ритуксимаб: • Госпитализация – 9,72%; ОШ=12,88 Ингибиторы ФНО-α: • Госпитализация – 0,66%; ОШ=0,88 Абатацепт: • Госпитализация – 2,50%; ОШ=3,31 Ингибиторы JAK: • Госпитализация – 5,55%; ОШ=7,36	У пациентов с ИВРЗ, в первую очередь получавших лечение РТМ, отмечается увеличение риска тяжелой пневмонии на фоне SARS-CoV-2
Sparks J.A. et al. [75]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA) РА (n=2869)	Ритуксимаб (n=364): • Госпитализация – 5,5%; ОШ=4,53 (p<0,01) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 22%; ОШ=2,87 (p<0,01) • Летальность – 14,8%; ОШ=4,57 (p<0,01) Абатацепт (n=237): • Госпитализация – 5,1%; ОШ=1,18 (p=0,47) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 11%; ОШ=1,12 (p<0,01) • Летальность – 7,6%; ОШ=1,46 (p=0,30) Ингибиторы ИЛ-6: • Госпитализация – 4,1%; ОШ=0,84 (p=0,45) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 7,6%; ОШ=0,72 (p=0,20) • Летальность – 2,8%; ОШ=1,1 (p=0,77) Ингибиторы JAK: • Госпитализация – 5,0%; ОШ=2,40 (p<0,0) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 15,3%; ОШ=1,55 (p=0,01) • Летальность – 7,1%; ОШ=2,04 (p<0,01) Ингибиторы ФНО-α (референс): • Госпитализация – 4,6% • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 7,4% • Летальность – 2,6%	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системные васкулиты; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ПсА – псориатический артрит; СпА – спондилоартрит; РТМ – ритуксимаб; ОШ – отношение шансов; ГК – глюкокортикоиды; СУЛЬФ – сульфасалазин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; тБПВП – традиционные базисные противовоспалительные препараты; АБЦ – абатацепт; ИЛ-6 – интерлейкин-6; МФМ – микрофенолата мофетил; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с синтезом анти-нейтрофильных цитоплазматических антител; ССД – системная склеродермия; СШ – синдром Шегрена; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; РПМ – ревматическая полимиалгия; JAK – Янус-киназа; ИВЛ – искусственная вентиляция легких

пневмококк и др.), развитие которых приводит к увеличению летальности у пациентов с COVID-19 [106]. В частности, вакцинация против гриппа ассоциируется со снижением частоты положительных результатов ПЦР-теста на SARS-CoV-2, потребности в госпитализации, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и времени пребывания в стационаре у пациентов с COVID-19 [107]. В предыдущих исследованиях было показано, что у пациентов с ИВРЗ при иммунизации белковыми вакцинами наблюдается адекватный синтез протективных антител [108, 109], но лечение РТМ ассоциируется со снижением эффективности гриппозной [110, 111] и пневмококковой [111–113] вакцин.

Данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ, пока не многочисленны. Вакцины на основе липосомной платформы информационной РНК (иРНК), которые широко применяются во многих странах мира, не зарегистрированы в России, где представлены три вакцины с другими механизмами действия: комбинированная векторная – «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») [114–117], пептидная – «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»), цельновирионная – «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова). Данные, касающиеся иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ, относятся в первую очередь липосомных иРНК-вакцин, а полученные результаты противоречивы [118, 119]. Имеются данные как об удовлетворительной иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ [120–123], так об отсутствии (и задержке) синтеза нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 по сравнению с контролем (вакцина BNT161b2) [124]. По данным D. Simon и соавт. [124], снижение синтеза нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител имело место у каждого 10-го пациента (9,5%), страдающего ИВРЗ, и только у каждого 100-го (0,5%) в группе контроля. По данным другого исследования, лечение метотрексатом (MT) ассоциировалось с неадекватным эффектом вакцинации (у 62,2% пациентов) и отсутствием вирус-специфической активации CD8+ Т-клеток [125], что соответствует данным о способности MT блокировать активацию плазмбластов и «переключенных» В-клеток памяти при иммунизации пневмококковой вакциной [126]. У пациентов, получающих РТМ, отмечается подавление синтеза анти-SARS-CoV-2 антител к spike (S) белку и рецептор-связывающему домену при иммунизации иРНК-вакциной (BNT161b2) [127–129], но сохраняется Т-клеточный иммунный ответ (синтез интерферона γ) на пептиды SARS-CoV-2 *in vitro* [127]. Однако по данным других исследований, деплеция В-клеток на фоне терапии РТМ может приводить к ингибированию вирус-специфического CD8+ Т-клеточного иммунного ответа [130, 131] и вызывать деплецию CD20+ терминально дифференцированной субпопуляции Т-клеток, обладающих иммунорегуляторной и провоспалительной активностью [132]. Совсем недавно было установлено, что у пациентов с ИВРЗ имеет место трехкратное снижение титров IgG анти-SARS-CoV-2 антител

($p=0,009$) и их нейтрализующей способности ($p<0,0001$) по сравнению с контролем [128], наиболее выраженное у пациентов, получавших РТМ (в 36 раз) и высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) (в 10 раз). Иммунный ответ против SARS-CoV-2 постепенно восстанавливался через 6 месяцев после инфузии РТМ и полностью нормализовался к 9-му месяцу. Ингибиторы Янус-киназы (JAK) и MT также статистически значимо снижали синтез анти-SARS-CoV-2 антител.

Один из механизмов, определяющих риск инфекционных осложнений, связан с развитием гипогаммаглобулинемии [133–136]. В этой связи представляет интерес изучение применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) у пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, заболевших COVID-19 [137]. Напомним, что ВВИГ обладает широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов, благодаря чему широко применяется при лечении ИВРЗ, сепсисе [138], а также при COVID-19 [139–141]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВВИГ обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [142]. Полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счёт содержания антивиральных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми у ВВИГ [143]. Вероятно, в период пандемии COVID-19 для поддерживающей терапии целесообразно использовать редуцированную дозу РТМ (2 инфузии по 500 мг), на фоне которой реже наблюдается развитие гипогаммаглобулинемии и тяжёлых инфекционных осложнений [144, 145].

Тактика применения РТМ и вакцинации при ИВРЗ в период пандемии COVID-19 представлена в недавно опубликованных рекомендациях Ассоциации ревматологов России [146], суть которых заключается в необходимости более строгой оценке показаний к проведению индукционной и поддерживающей терапии (см. табл. 2) и гармонизации сроков введения препарата и вакцинации (табл. 4).

В заключение следует подчеркнуть, что развитие у пациентов с COVID-19 клинико-лабораторных проявлений, характерных для аутоиммунной патологии, а именно гиперпродукции аутоантител, развития антифосфолипидного синдрома, интерстициального заболевания легких, васкулита и др., позволяет гипотетически обсуждать перспективы анти-В-клеточной терапии при отдельных субтипах этого заболевания и у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [2, 5]. Теоретическим обоснованием для анти-В-клеточной терапии могут быть данные об обнаружении при «тяжелом» COVID-19 [147] и системной красной волчанке (СКВ) [148] иммунных нарушений, отражающих экстрафолликулярный путь активации В-клеток, которая при COVID-19 ассоциируется с гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2 антител к неблагоприятным прогнозом, а при СКВ – с тяжелым течением заболевания и увеличением синтеза патогенных антиядерных антител. Однако показания и оптимальное время назначения РТМ при COVID-19 требуют дальнейшего изучения.

Таблица 4. Рекомендации по фармакотерапии РТМ пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19

Характеристика заболевания	Рекомендации
Пациенты, впервые заболевшие ИВРЗ	Назначать РТМ только при наличии абсолютных показаний; использовать другие методы противовоспалительной терапии
Пациенты, получающие плановую поддерживающую терапию РТМ	<ul style="list-style-type: none"> Использовать редуцированную дозу РТМ (2 инфузии по 500 мг с промежутком 14 дней) По возможности не применять премедикацию глюкокортикоидами Рассмотреть необходимость применения ВВИГ (при гипогаммаглобулинемии) Проводить вакцинацию не ранее чем через 6 месяцев после последней инфузии РТМ Назначать РТМ не ранее чем через 4 недели после вакцинации

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
- Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: Immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-993. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218019
- Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
- Mehta P, Porter JC, Chambers RC, Isenberg DA, Reddy V. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: Where do we stand? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e589-e590. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30270-8
- Dougados M. Managing patients with rheumatic diseases treated with rituximab during the COVID-19 pandemic. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e395-e396. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00077-1
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-2233. doi: 10.1172/JCI78088
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716-724. doi: 10.1038/ni.3731
- Bonasia CG, Abdulhad WH, Rutgers A, Heeringa P, Bos NA. B cell activation and escape of tolerance checkpoints: Recent insights from studying autoreactive B cells. *Cells*. 2021;10(5):1190. doi: 10.3390/cells10051190
- Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2194-2202. doi: 10.1172/JCI78084
- Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
- Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: Фокус на ритуксимаб. М.: ИМА-ПРЕСС;2012:119-152. [Nasonov EL (ed.). Anti B cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS;2012:119-152 (In Russ.)].
- Garcia-Montoya L, Villota-Eraso C, Yosof MDY, Vital EM, Emery P. Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e497-509.
- Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
- Shah K, Cragg M, Leandro M, Reddy V. Anti-CD20 monoclonal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Biologicals*. 2021;69:1-14. doi: 10.1016/j.biologicals.2020.11.002
- Tieu J, Smith R, Basu N, Brogan P, D'Cruz D, Dhaun N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):e24-e32. doi: 10.1093/rheumatology/kez640
- Grigoriadou S, Chowdhury F, Pontarini E, Tappuni A, Bowman SJ, Bombardieri M. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: What have we learnt? *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 118(3)):217-224.
- Tang R, Yu J, Shi Y, Zou P, Zeng Z, Tang B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
- de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
- Khoo T, Limaye V. Biologic therapy in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):191-205. doi: 10.1007/s00296-019-04467-6
- Frampton JE. Rituximab: A review in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):149-156. doi: 10.1007/s40257-019-00497-9
- Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):185-196. doi: 10.1002/mus.25597
- Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: What is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019;104(6):1124-1135. doi: 10.3324/haematol.2019.218883
- Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – Lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R101-R109. doi: 10.1530/EJE-16-0552
- Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: A review. *J Neurol*. 2021 Jan 8:1-25. doi: 10.1007/s00415-020-10362-z
- Muley SA, Jacobsen B, Parry G, Usman U, Ortega E, Walk D, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;61(5):575-579. doi: 10.1002/mus.26804
- Uematsu-Uchida M, Ohira T, Tomita S, Satonaka H, Tojo A, Ishimitsu T. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17801. doi: 10.1097/MD.00000000000017801
- Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al.; RITERM study group. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis – What is known and what is still unknown? *Autoimmun Rev*. 2020;19(11):102671. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102671
- Chauhan K, Mehta AA. Rituximab in kidney disease and transplant. *Animal Model Exp Med*. 2019;2(2):76-82. doi: 10.1002/ame2.12064
- Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al.; RITERM study group. Rituximab in membranous

- nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):881-893. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.035
32. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):510-519 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 33. Mélet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: Association with clinical response. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2783-2790. doi: 10.1002/art.38107
 34. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
 35. Gordon C, Amisssah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
 36. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 37. van den Hoogen LL, van Laar JM. Targeted therapies in systemic sclerosis, myositis, antiphospholipid syndrome, and Sjögren’s syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101485. doi: 10.1016/j.berh.2020.101485
 38. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren’s syndrome: Use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):517-527. doi: 10.1002/acr.22968
 39. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren’s syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):e24-e48. doi: 10.1093/rheumatology/kex166
 40. Selva-O’Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0
 41. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of dermatomyositis and polymyositis. 2017;16036/P.
 42. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
 43. Ahmad T, Chaudhuri R, Joshi MC, Almatroudi A, Rahmani AH, Ali SM. COVID-19: The emerging immunopathological determinants for recovery or death. *Front Microbiol.* 2020;11:588409. doi: 10.3389/fmicb.2020.588409
 44. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral responses and serological assays in SARS-CoV-2 infections. *Front Immunol.* 2020;11:610688. doi: 10.3389/fimmu.2020.610688
 45. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):581-582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4
 46. Zohar T, Alter G. Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):392-394. doi: 10.1038/s41577-020-0359-5
 47. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344
 48. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
 49. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1544-1555. doi: 10.1056/NEJMoa2024671
 50. Corbett KS, Nason MC, Flach B, Gagne M, O’Connell S, Johnston TS, et al. Immune correlates of protection by mRNA-1273 immunization against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *bioRxiv.* 2021 Apr 23:2021.04.20.440647. doi: 10.1101/2021.04.20.440647
 51. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020;586(7830):578-582. doi: 10.1038/s41586-020-2608-y
 52. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
 53. Lumley SF, O’Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al.; Oxford University Hospitals Staff Testing Group. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-540. doi: 10.1056/NEJMoa2034545
 54. Knies A, Ladage D, Braun RJ, Kimpel J, Schneider M. Persistence of humoral response upon SARS-CoV-2 infection. *Rev Med Virol.* 2021 Jun 30:e2272. doi: 10.1002/rmv.2272
 55. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1
 56. Scourfield DO, Reed SG, Quastel M, Alderson J, Bart VMT, Teijeira Crespo A, et al.; Oxford-Cardiff COVID-19 Literature Consortium. The role and uses of antibodies in COVID-19 infections: A living review. *Oxf Open Immunol.* 2021;2(1):iqab003. doi: 10.1093/oxfimm/iqab003
 57. Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. *Cell.* 2020;183(4):1024-1042. e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037
 58. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020;584(7821):437-442. doi: 10.1038/s41586-020-2456-9
 59. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(6):382-393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x
 60. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
 61. Lenti MV, Aronico N, Pellegrino I, Boveri E, Giuffrida P, Borrelli de Andreis F, et al. Depletion of circulating IgM memory B cells predicts unfavourable outcome in COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):20836. doi: 10.1038/s41598-020-77945-8
 62. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
 63. Sauer K, Harris T. An effective COVID-19 vaccine needs to engage T cells. *Front Immunol.* 2020;11:581807. doi: 10.3389/fimmu.2020.581807
 64. Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22:1361-1370. doi: 10.1111/1756-185X.13596

65. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub.2
66. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:annrheumdis-2019-216653:760-770. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
67. Grøn KL, Arkema EV, Glintborg B, Mehnert F, Østergaard M, Dreyer L, et al.; ARTIS Study Group. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):320-327. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214326
68. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399
69. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2015-2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
70. Sanchez-Piedra C, Diaz-Torne C, Manero J, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, Gonzalez-Gay MA, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):988-990. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217948
71. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
72. FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE Consortium and Contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
73. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
74. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, Calabrese C, Calabrese LH. COVID-19 outcomes in patients undergoing B cell depletion therapy and those with humoral immunodeficiency states: A scoping review. *Pathog Immun*. 2021;6(1):76-103. doi: 10.20411/pai.v6i1.435
75. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 28;annrheumdis-2021-220418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
76. Rodriguez-Pla A, Vikram HR, Khalid V, Wesselius LJ. COVID-19 pneumonia in a patient with granulomatosis with polyangiitis on rituximab: Case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1509-1514. doi: 10.1007/s00296-021-04905-4
77. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2117-2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0
78. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, Taourel P, Pansu N, Maria ATJ, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of Covid-19: Lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217549
79. Fallet B, Kyburz D, Walker UA. Mild course of COVID-19 and spontaneous virus clearance in a patient with depleted peripheral blood B cells due to rituximab treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1581-1582. doi: 10.1002/art.41380
80. Suárez-Díaz S, Morán-Castaño C, Coto-Hernández R, Mozo-Avellaneda L, Suárez-Cuervo C, Caminal-Montero L. Mild COVID-19 in ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 7;annrheumdis-2020-218246. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218246
81. Avouac J, Airó P, Carlier N, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Severe COVID-19-associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 5;annrheumdis-2020-217864. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217864
82. Aviv R, Weber A, Anzum T, Federbush M, Horowitz D, Singas E. Prolonged COVID-19 disease in a patient with rheumatoid arthritis on rituximab therapy. *J Infect Dis*. 2021 May 8;jiab248. doi: 10.1093/infdis/jiab248
83. Quartuccio L, Treppo E, Binutti M, Del Frate G, De Vita S. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID-19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3476-3477. doi: 10.1093/rheumatology/keab175
84. Bachiller-Corral J, Boteanu A, Garcia-Villanueva MJ, de la Puente C, Revenga M, Diaz-Miguel MC, et al. Risk of severe COVID-19 infection in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021;48(7):1098-1102. doi: 10.3899/jrheum.200755
85. Kenig A, Ishay Y, Kharouf F, Rubin L. Treatment of B-cell depleted COVID-19 patients with convalescent plasma and plasma-based products. *Clin Immunol*. 2021;227:108723. doi: 10.1016/j.clim.2021.108723
86. Batticciotto A, Marotto D, Giorgi V, Balzarini P, Favalli EG, Balduzzi S, et al. Use of rituximab in a multicentre cohort of patients with rheumatic diseases during the outbreak of novel SARS-COV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):695
87. Sharmeen S, Elghawy A, Zarlasht F, Yao Q. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):680-686. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.010
88. Montero-Escribano P, Matías-Guio J, Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Pytel V, Matias-Guio JA. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
89. Guevara C, Villa E, Rosas CS, Diaz V, Naves R. Treating patients with multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic: Assessing the expert recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102224. doi: 10.1016/j.msard.2020.102224
90. Safavi F, Nourbakhsh B, Azimi AR. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102195. doi: 10.1016/j.msard.2020.102195
91. Sahraian MA, Azimi A, Navardi S, Ala S, Naser Moghadasi A. Evaluation of the rate of COVID-19 infection, hospitalization and death among Iranian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102472. doi: 10.1016/j.msard.2020.102472
92. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al.; Musc-19 Study Group. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89(4):780-789. doi: 10.1002/ana.26028
93. Parrotta E, Kister I, Charvet L, Sammarco C, Saha V, Charlson RE, et al. COVID-19 outcomes in MS: Observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis

- Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5). doi: 10.1212/NXI.0000000000000835
94. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, Halper J, Li DKB, Kanellis P, et al. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American Registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):699-708. doi: 10.1001/jama-neurol.2021.0688
 95. Spelman T, Forsberg L, McKay K, Glaser A, Hillert J. Increased rate of hospitalisation for COVID-19 among rituximab-treated multiple sclerosis patients: A study of the Swedish multiple sclerosis registry. *Mult Scler.* 2021 Jul 2;13524585211026272. doi: 10.1177/13524585211026272
 96. Sharifian-Dorche M, Sahraian MA, Fadda G, Oshero M, Sharifian-Dorche A, et al. COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:102800. doi: 10.1016/j.msard.2021.102800
 97. Beyzaee AM, Rahmatpour Rokni G, Patil A, Goldust M. Rituximab as the treatment of pemphigus vulgaris in the COVID-19 pandemic era: A narrative review. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14405. doi: 10.1111/dth.14405
 98. Uzuncakmak TK, Özkoca D, Askin O, Kutlubay Z. Can rituximab be used in the treatment of pemphigus vulgaris during the COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14647. doi: 10.1111/dth.14647
 99. Kos I, Balensiefer B, Roth S, Ahlgrimm M, Sester M, Schmidt T, et al. Prolonged course of COVID-19-associated pneumonia in a B-cell depleted patient after rituximab. *Front Oncol.* 2020;10:1578. doi: 10.3389/fonc.2020.01578
 100. Yasuda H, Tsukune Y, Watanabe N, Sugimoto K, Uchimura A, Tateyama M, et al. Persistent COVID-19 pneumonia and failure to develop anti-SARS-CoV-2 antibodies during rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(11):774-776. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.017
 101. Daniel P, Raad M, Waked R, Choucair J, Riachy M, Haddad F. COVID-19 in a patient treated for granulomatosis with polyangiitis: Persistent viral shedding with no cytokine storm. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(10):001922. doi: 10.12890/2020_001922
 102. Leipe J, Wilke EL, Ebert MP, Teufel A, Reindl W. Long, relapsing, and atypical symptomatic course of COVID-19 in a B-cell-depleted patient after rituximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1087-1088. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.013
 103. Marcacci G, Fiorentino G, Volzone F, Falcone U, Parrella R, Donnarumma D, et al. Atypical COVID-19 dynamics in a patient with mantle cell lymphoma exposed to rituximab. *Infect Agent Cancer.* 2021;16(1):38. doi: 10.1186/s13027-021-00376-1
 104. Friedman MA, Winthrop KL. Second COVID-19 infection in a patient with granulomatosis with polyangiitis on rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 4;annrheumdis-2021-220088. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220088
 105. Tampe D, Korsten P, Hakroush S, Winkler MS, Tampe B. Correspondence on 'Second COVID-19 infection in a patient with granulomatosis with polyangiitis on rituximab'. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 12;annrheumdis-2021-220382. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220382
 106. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: A systematic review and meta-analyses. *J Med Virol.* 2021;93(4):2385-2395. doi: 10.1002/jmv.26740
 107. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):694-700. doi: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
 108. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035
 109. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):401-404. [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: An ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):401-404 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-401-404
 110. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, 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
 111. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016-1026. doi: 10.1002/acr.22246
 112. Nived P, Jönsson G, Settergren B, Einarsson J, Olofsson T, Jørgensen CS, et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):36. doi: 10.1186/s13075-020-2124-3.
 113. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358
 114. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
 115. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
 116. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Díaz M, Golde MB, González MI, et al. Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. *medRxiv.* 2021.02.03.21251071. doi: 10.1101/2021.02.03.21251071
 117. Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, Salussolia A, Lenzi J, Forcellini M, et al., for the San Marino Republic COVID ROCCA Group. ROCCA study protocol and interim analysis on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino: An observational study using active surveillance. *medRxiv.* 2021.05.03.21256509. doi: 10.1101/2021.05.03.21256509
 118. Benucci M, Infantino M, Marotto D, Ardizzzone S, Manfredi M, Sarzi-Puttini P. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases: Doubts and perspectives. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(1):196-202.
 119. Baker D, Roberts CAK, Pryce G, Kang AS, Marta M, Reyes S, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(2):149-161. doi: 10.1111/cei.13495
 120. Saxena A, Guttmann A, Masson M, Kim MY, Haberman RH, Castillo R, et al; NYU WARCOV Investigators. Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody reactivity in patients with systemic lupus erythematosus: Analysis of a multi-racial and multi-ethnic cohort. *Lancet Rheumatol.* 2021 May 27. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00114-4
 121. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryes S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jun 18;annrheumdis-2021-220503. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503
 122. Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, Ou MT, Werbel WA, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and

- musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 23;annrheumdis-2021-220289. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289
123. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 24;annrheumdis-2021-220272. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
124. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 6;annrheumdis-2021-220461. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461
125. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 25;annrheumdis-2021-220597. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597
126. Nived P, Pettersson Å, Jönsson G, Bengtsson AA, Settergren B, Skattum L, et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):9199. doi: 10.1038/s41598-021-88491-2
127. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: Evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 6;annrheumdis-2021-220408. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220408
128. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, El-Qunni AA, et al. Glucocorticoids and B cell depleting agents substantially impair immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2021 Apr 9;2021.04.05.21254656. doi: 10.1101/2021.04.05.21254656
129. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 2021;annrheumdis-2021-220604. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
130. Guo L, Kapur R, Aslam R, Speck ER, Zufferey A, Zhao Y, et al. CD20+ B-cell depletion therapy suppresses murine CD8+ T-cell-mediated immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;127(6):735-738. doi: 10.1182/blood-2015-06-655126
131. Graalman T, Borst K, Manchanda H, Vaas L, Bruhn M, Graalman L, et al. B cell depletion impairs vaccination-induced CD8+ T cell responses in a type I interferon-dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul 5;annrheumdis-2021-220435. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220435
132. Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalippke K, Scholz K, et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3563-3571. doi: 10.1002/art.24998
133. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting severe infection and effects of hypogammaglobulinemia during therapy with rituximab in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1812-1823. doi: 10.1002/art.40937
134. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169
135. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease. *Front Immunol.* 2021;12:671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503
136. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, Gopaluni S, Tieu J, Pope T, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1491-1501. doi: 10.1093/rheumatology/keaa541
137. Ahmed AR, Kaveri S. Reversing autoimmunity combination of rituximab and intravenous immunoglobulin. *Front Immunol.* 2018;9:1189. doi: 10.3389/fimmu.2018.01189
138. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:S1-46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
139. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559
140. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
141. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102
142. Diez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *bioRxiv.* 2020 Apr 07:029017. doi: 10.1101/2020.04.07.029017
143. Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554
144. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(10):1801-1805. doi: 10.1007/s10067-015-2977-z
145. Henry J, Gottenberg JE, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al.; Auto-Immunity and Rituximab investigators. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(3):538-547. doi: 10.1093/rheumatology/keu446
146. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
147. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol.* 2020;21(12):1506-1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
148. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev.* 2019;288(1):136-148. doi: 10.1111/imr.12741

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Авдеева АС. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-91175>