

## Успешное лечение ритуксимабом больной пожилого возраста с резистентной аутоиммунной гемолитической анемией

*Н. В. Цветаева, О. Ф. Никулина, Е. Ю. Варламова,  
Е. С. Шурхина, М. Г. Дмитриева, Е. М. Грецов, И. А. Воробьев*

### РЕФЕРАТ

#### Effective treatment of elderly patient with resistant form of AIHA by Rituximab

*N. V. Tsvetaeva, O. F. Nikulina, E. U. Varlamova,  
E. S. Shurkhina, M. G. Dmitrieva, E. M. Gretsov,  
I. A. Vorobjev*

#### SUMMARY

Review is devoted to the successful treatment of elderly patient with resistant form of AIHA by Rituximab. After 9 months remission we exposed preclinical signs of hemolysis: monitoring of changing creatine level and density of erythrocyte. The patient achieved 2 courses of Rituximab, in both cases the hemolysis was interrupted. Complete remission without supporting therapy has been continuing in 56 months. During observation we didn't find any infection and depression of humoral immunity.

#### Keywords:

resistant form of autoimmune hemolytic anemia, treatment, rituximab.

Hematological Research Center RAMS, Moscow

Контакты: [ntsnet@blood.ru](mailto:ntsnet@blood.ru)

Принято в печать: 21 мая 2009 г.

Представлено описание успешного лечения ритуксимабом пожилой больной с резистентной аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА). После 9 мес. ремиссии были выявлены доклинические признаки активации гемолиза с помощью мониторинга среднего уровня креатина в эритроцитах и распределения эритроцитов по плотности. Больной проведено еще два курса ритуксимаба с интервалом в несколько месяцев и оба раза удалось добиться прерывания начинающегося рецидива гемолиза. Общая продолжительность ремиссии АИГА без поддерживающей терапии на сегодня составляет 56 мес. Увеличения частоты инфекций и депрессии гуморального иммунитета не выявили.

#### Ключевые слова

резистентная аутоиммунная гемолитическая анемия, лечение, ритуксимаб.

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) вызвана повышенным образованием аутоантител к собственным эритроцитам.<sup>1</sup> Различные формы АИГА встречаются с частотой 1 случай на 41 000–1:80 000 жителей, преимущественно у лиц молодого и среднего возраста. Вторичные формы АИГА более распространены, чем первичные, или идиопатические. У пациентов старше 60 лет в большинстве случаев аутоиммунные цитопении вторичны, они предшествуют различным заболеваниям или сопровождают их. Наиболее часто вторичные АИГА развиваются при хронических лимфопролиферативных заболеваниях, некоторых солидных опухолях (рак толстой кишки, желудка, легкого, предстательной железы, яичников), а также при ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите. В тех случаях, когда у больного любым из указанных заболеваний имеется идиопатическая форма АИГА, сопутствующая, часто комплексная патология затрудняет лечение анемии и нередко оказывает решающее влияние на исход болезни. У врачей,

наблюдающих таких больных, при выборе тактики лечения часто возникают серьезные проблемы, обусловленные возрастными особенностями клинических проявлений АИГА и трудностями в применении универсальных общепринятых принципов терапии. Коротко остановимся на особенностях лечения АИГА у лиц преклонного возраста.

Во-первых, пожилые больные, страдающие ишемической болезнью сердца, плохо адаптированы к анемии. Иногда даже незначительное снижение уровня гемоглобина до 90–100 г/л приводит к интенсивным «анемическим» жалобам и усилению или появлению отсутствующих ранее приступов стенокардии и недостаточности кровообращения. При АИГА ишемические последствия анемии более выражены, чем при других формах анемий, поскольку биофизические свойства эритроцитов резко меняются. Фиксированные на мембране аутоантитела приводят к уменьшению свободной площади поверхности эритроцитов, повышению их плотности и потере пластичности. Это вызывает нарушение микроциркуляции

и гипоксию органов и тканей, поэтому у пожилых больных значительно чаще, чем в более молодом возрасте, возникает потребность в заместительных трансфузиях эритроцитов. Зачастую «стандартный ориентир» при назначении переливаний донорских эритроцитов — концентрация гемоглобина менее 70–75 г/л — для таких пациентов оказывается неприемлемым. Предел анемизации без появления жалоб и симптомов ишемии порой составляет 85, а то и 95 г/л. В то же время быстрое возмещение клеточной массы циркулирующей крови при исходной сердечной недостаточности может спровоцировать артериальную гипертензию и аритмию.

Еще одна особенность пожилых больных — плохая переносимость кортикостероидной терапии, которая является общепризнанной стандартной первой линией лечения АИГА. С помощью этой терапии у большинства больных гемолиз удается купировать через 2–4 нед. Однако достижение полного ответа (ремиссии) возможно только при длительном, часто на протяжении многих месяцев, приеме преднизолона в адекватной дозе — 1 мг/кг, что редко соблюдается при лечении пожилых пациентов из-за возникающих осложнений. Быстрое снижение дозы и, тем более, попытка отмены препарата через 1–3 мес. всегда заканчиваются рецидивом и повторным назначением преднизолона. Все это создает порочный круг, приводящий к развитию характерных для кортикостероидных гормонов побочных эффектов (ожирение, задержка жидкости, остеопороз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышение тромбогенного риска, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек, желчного пузыря, легких и др.), которые могут иметь более тяжкие последствия, чем сам гемолиз.

В тех случаях, когда альтернативные виды лечения — иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, 6-меркаптопурин) и спленэктомия — оказываются недостаточно эффективными, возврат к лечению кортикостероидами нередко ведет к усугублению тяжести ранее полученных осложнений и ухудшает течение сопутствующих пожилому возрасту заболеваний, которые могут стать фатальными. Резистентные формы АИГА составляют около 20–30 % случаев. Септические осложнения и тромбозы — основные причины смерти больных резистентной АИГА.

Спленэктомия — наиболее эффективный способ прерывания гемолиза в молодом возрасте. Однако у пожилых больных спленэктомия, как и любое оперативное вмешательство, повышает риск развития гипостатической пневмонии, сердечно-легочной декомпенсации, тромботических и инфекционных осложнений. Кроме того, возрастной фактор риска усугубляется практически неизбежным синдромом аспленического тромбоцитоза.

В течение последних 5 лет появились сведения об успешном использовании в лечении резистентных форм АИГА ритуксимаба.<sup>2-5</sup> Ритуксимаб (МабТера®, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1 κ-типа, имеющее человеческий константный и мышинный вариабельный регионы. Действие ритуксимаба направлено против антигена CD20, трансмембранного белка, который участвует в транспорте кальция к ядру клетки. Антиген CD20 экспрессируется на лимфоцитах всех стадий дифференцировки и не экспрессируется на стволовых и плазматических клетках, что делает его безопасным для этих клеток. Соединяясь с антигеном CD20 на поверхности лимфоцита, ритуксимаб индуцирует комплементзависимую и независимую от комплемента цитотоксичность и апоптоз.<sup>6-9</sup> Препарат, разработанный для лечения В-клеточных лимфатических опухолей, продемонстрировал высокую эффективность при различных аутоагрессивных заболеваниях (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь

Крона, ревматоидный артрит, АИГА), вызывая ремиссии в 50–80 % ранее резистентных случаях болезни.<sup>7,10-12</sup> Возраст пациентов, получавших ритуксимаб, варьировал в очень широких пределах,<sup>13</sup> однако подробные сообщения о результатах терапии АИГА у лиц пожилого возраста единичны.

Наиболее частый режим введения ритуксимаба при большинстве заболеваний — 375–500 мг/м<sup>2</sup> 4–6–8 раз с недельным интервалом.<sup>7-9,14</sup> Хотя масса лимфоцитов, с которой взаимодействует препарат при аутоагрессивных болезнях, несравненно меньше, чем при опухолевых В-клеточных лимфопролиферативных процессах, имеется лишь единичное сообщение об эффективном использовании уменьшенной курсовой дозы ритуксимаба при АИГА.<sup>15</sup> Число В-лимфоцитов периферической крови уже после первого введения препарата резко снижается. Оно начинает восстанавливаться через 6 мес. после окончания лечения, возвращаясь к нормальному уровню между 9-м и 12-м месяцем, что часто совпадает с рецидивом гемолиза.<sup>9,16</sup>

Мы приводим собственное наблюдение продолжительной ремиссии у больной 66 лет с резистентной, непрерывно рецидивирующей АИГА.

Больная М., 66 лет, наблюдается в ГНЦ РАМН (Москва) с октября 1999 г. Диагноз аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютинидами установлен на основании анемии (гемоглобин — 53 г/л, эритроциты —  $2,3 \times 10^{12}/л$ ), ретикулоцитоза (59 ‰), положительной прямой пробы Кумбса (1:64), повышения уровня непрямого билирубина до 45 мкмоль/л, выделения темной мочи с отсутствием гемосидерина.

В 1990 г. перенесла мастэктомию и лучевую терапию по поводу рака левой молочной железы. Возможные причины вторичной АИГА были исключены. Первоначально прием преднизолона (в дозе 40–100 мг/сут) в течение 3–4 нед. купировал многочисленные гемолитические кризы. Во время лечения декомпенсировались сахарный диабет типа 2, гипертоническая болезнь с недостаточностью кровообращения и прогрессировало ожирение. В связи с этим были последовательно и без стойкого эффекта применены различные варианты альтернативной терапии в сочетании с малыми дозами преднизолона (40 мг/сут): циклофосфамид в суммарной дозе 3000 г, плаквенил 600 мг/сут, спленэктомия (2000 г.), затем — азатиоприн, винкристин, лимфоцитаферез. В феврале 2002 г. попытка проведения лимфоцитафереза осложнилась тромбозом правой подключичной вены. Введение гепарина 1200 ЕД/ч в течение 3 нед. привело к ликвидации тромба. В дальнейшем, с 18.02.2002 г. больной проводили поддерживающую терапию варфарином в дозе 5 мг/сут, тромбо-АСС 100 мг/сут и фолиевой кислотой. Нестандартные короткие курсы терапии преднизолоном по 30 мг 5–7 дней каждые 3 нед. сдерживали развитие тяжелых гемолитических кризов около полугода и не приводили к выраженному повышению уровня сахара крови (8–12 ммоль/л). Гемоглобин с колебаниями 89–112 г/л и ретикулоцитоз до 50 ‰ говорили о продолжающемся перманентном гемолизе, который сопровождался повышением температуры до 37,5–38 °С.

В январе 2004 г. развернулась более тяжелая, чем всегда, клиническая картина острого гемолитического криза со снижением гемоглобина до 31 г/л, с ретикулоцитозом до 200 ‰, повышением непрямого билирубина до 36 мкмоль/л, лихорадкой до 38,5 °С. Несмотря на введение преднизолона в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 3 дней, гемолиз не прекратился. Появилась боль в нижних конечностях. В городской больнице № 15 г. Москвы, где лечилась больная, был диагностирован тромбоз поверхностных бедренных вен. Проводилось лечение переливанием отмытых эритроцитов, цефобидом, фраксипарином (1,2 мл/сут).

Для дальнейшего лечения больную перевели в ГНЦ РАМН. При поступлении 16.02.04 состояние крайне тяжелое. Температура тела до 40 °С. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, отмечается желтушность склер. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания 30 в минуту. Тахикардия до 120 уд./мин. Печень пальпировалась на 1–2 см ниже реберной дуги. В области подкожных вен левой голени и передней поверхности бедра с переходом на переднюю стенку живота на большом протяжении отмечались покраснение, уплотнение и боль по ходу вен.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 78 г/л, эритроциты —  $2,32 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $21,6 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $369 \times 10^9/л$ , ретикулоциты — 190 ‰. В биохимическом анализе крови: ЛДГ — 1223 ЕД/л, не-прямой билирубин — 38 мкмоль/л, прямая проба Кумбса положительная (1:68). Также были положительны другие тесты, характеризующие гемолиз: повышен средний уровень креатина в эритроцитах до 3,18 мг/л (норма 0,35–0,80 мг/л), отмечалось ухудшение деформируемости эритроцитов. Коагулограмма: АЧТВ — 35 с (норма 32 с), тромбиновое время 15 с (норма 14 с), антитромбин III — 104 ‰, резкое замедление XIII-зависимого фибринолиза до 85 мин (норма 6–12 мин), сахар крови 20–25 ммоль/л. Гетерозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ген *MTHFR*) и ингибитора активатора плазминогена усугубляла и без того высокий тромбогенный риск, связанный как с возрастом, ожирением, сахарным диабетом, так и с активным гемолизом.

Был установлен диагноз: АИГА с неполными тепловыми агглютинидами, резистентная форма, гемолитический криз, состояние после спленэктомии в 2000 г.; тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей; тромбоз мелких ветвей легочной артерии; правосторонняя нижне-долевая пневмония, ДВС-синдром; бактериальный сепсис (*Staphylococcus aureus*), вторичная  $B_{12}$ -дефицитная анемия; гипертоническая болезнь II стадии; декомпенсированный сахарный диабет типа 2.

Нарастала дыхательная недостаточность, в связи с чем больная была переведена в отделение реанимации для искусственной вентиляции легких. Проводилась массивная антибактериальная терапия (тиенам, максипим, сульперазон, ванкомицин), в связи с обнаружением в посевах из зева и мочи

*Candida albicans* — противогрибковая терапия дифлюканом и орунгалом. После обнаружения в лаважной жидкости при бронхоскопии ДНК вируса простого герпеса 1–2-го типа (в периферической крови титр IgG вируса простого герпеса 1–2-го типа — 1:12 800) и 5 пневмоцист в поле зрения к терапии были добавлены валтрекс и бисептол. Введение внутривенно иммуноглобулина (габриглобин 50 г) не привело к купированию ни инфекционного процесса, ни гемолиза (гемоглобин 70–57 г/л). Попытка лечения винкристином была прекращена из-за очередного инфекционного процесса. Кратковременного уменьшения гемолиза (на 6–9 дней) теперь удавалось добиться только пульс-терапией метилпреднизолоном (всего проведено 4 курса пульс-терапии метилпреднизолоном по 500 мг внутривенно капельно подряд 3 дня с перерывом в течение 2–3 нед.). Каждый раз введение кортикостероидов сопровождалось быстрой декомпенсацией сахарного диабета (повышение сахара крови до 20 ммоль/л), рецидивом инфекции и повышением АД. Круглосуточное введение гепарина по 1500 ЕД/ч позволило поддерживать гипокоагуляцию (АЧТВ — 44 с, ПТИ — 76 ‰, тромбиновое время — 21 с). В связи с ДВС-синдромом, а также для снижения уровня аутоантител проведено 8 сеансов плазмообмена. Объем удаленной плазмы составил 6 л с адекватным замещением свежесаморазмороженной плазмой и 10% альбумином. Больная находилась в отделении реанимации 47 дней, 29 из них применялась ИВЛ.

Совокупность проводимых мероприятий привела к постепенному улучшению состояния больной, снизилась температура тела до субфебрильных цифр, стабилизировался гемоглобин в пределах 88–98 г/л, ретикулоцитоз 35–50 ‰, уменьшился лейкоцитоз, нормализовался уровень сахара в крови. При компьютерной томографии легких установлено полное разрешение пневмонии. Повторные посевы крови стерильны. Сохранялись обширные пролежни на пятках и крестце.

Вскоре гемолиз начал усиливаться, снова появилась субфебрильная температура, и, не дожидаясь очередного гемолитического криза, 20 и 27 мая 2004 г. проведено лечение Мабтерой по 500 мг внутривенно капельно в течение 6 ч. Побочных эффектов терапии Мабтерой не было. Через 14 дней в анализах крови констатировали тенденцию к повышению уровня гемоглобина с 98 до 120 г/л. Полный

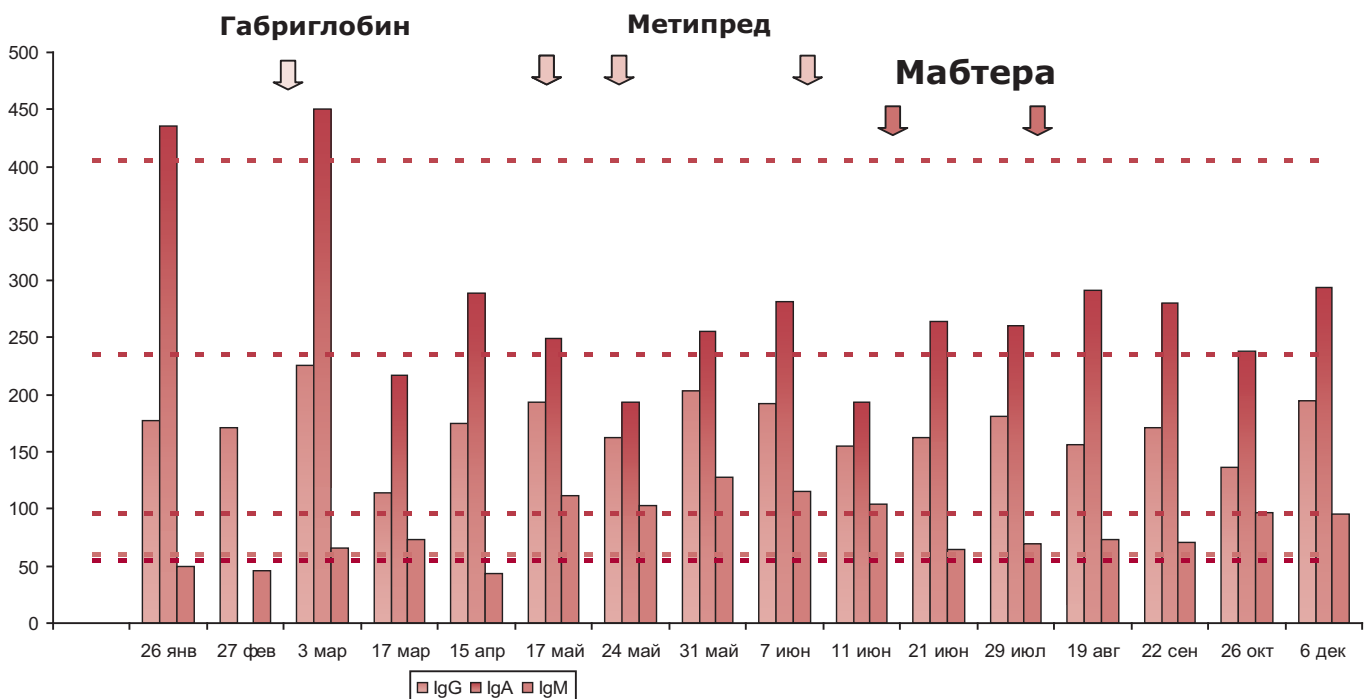


Рис. 1. Изменение уровня иммуноглобулинов в период лечения

эффект проявился в течение 1 мес.: уровень гемоглобина достиг 153 г/л, эритроциты —  $5,28 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $7,3 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $393 \times 10^9/л$ , ретикулоциты — 13 %, палочкоядерные — 2 %, базофилы — 3 %, эозинофилы — 2 %, нейтрофилы — 17 %, лимфоциты — 67 %, моноциты — 9 %, СОЭ — 20 мм/ч. Уровень креатина в эритроцитах — 0,56 мг/л (в норме 0,35–0,80 мг/л), увеличились ранее резко сниженные деформируемость и фильтруемость эритроцитов. Эти показатели впервые за многие годы вернулась к норме. После введения Мабтеры дефицита гуморального иммунитета, оцениваемого мониторингом иммуноглобулинов G, A и M, не отмечалось (рис. 1). В сыворотке крови уровень иммуноглобулинов трех классов за период наблюдения после введения Мабтеры всегда оставался в пределах нормы (IgG, IgA и IgM составили  $169 \pm 84,6$ ,

$169 \pm 84,67$  и  $92,9 \pm 46,4$  МЕ/мл соответственно), тогда как до этого несколько раз отмечали низкие показатели IgM.

Обращало на себя внимание то, что в периферической крови CD20+ В-лимфоциты перестали определяться к концу недели после первого введения ритуксимаба. Такой результат обосновал укорочение продолжительности курса лечения Мабтерой до 2 нед. Через 7 мес. уровень В-клеток постепенно повысился до 3 % (06.12.04), а затем — до 13 %.

Ни клинических, ни лабораторных признаков гемолиза за 7 мес. наблюдения (с июня по декабрь 2004 г.) не отмечалось: гемоглобин —  $145,4 \pm 3,3$  г/л, непрямой билирубин —  $8 \pm 1,7$  мкмоль/л, креатин в эритроцитах —  $0,552 \pm 0,038$  мг/л, ретикулоциты —  $11 \pm 2,9$  %.

Только через 9 мес. (в феврале 2005 г.) вновь был обнаружен ретикулоцитоз до 30 % при нормальном уров-

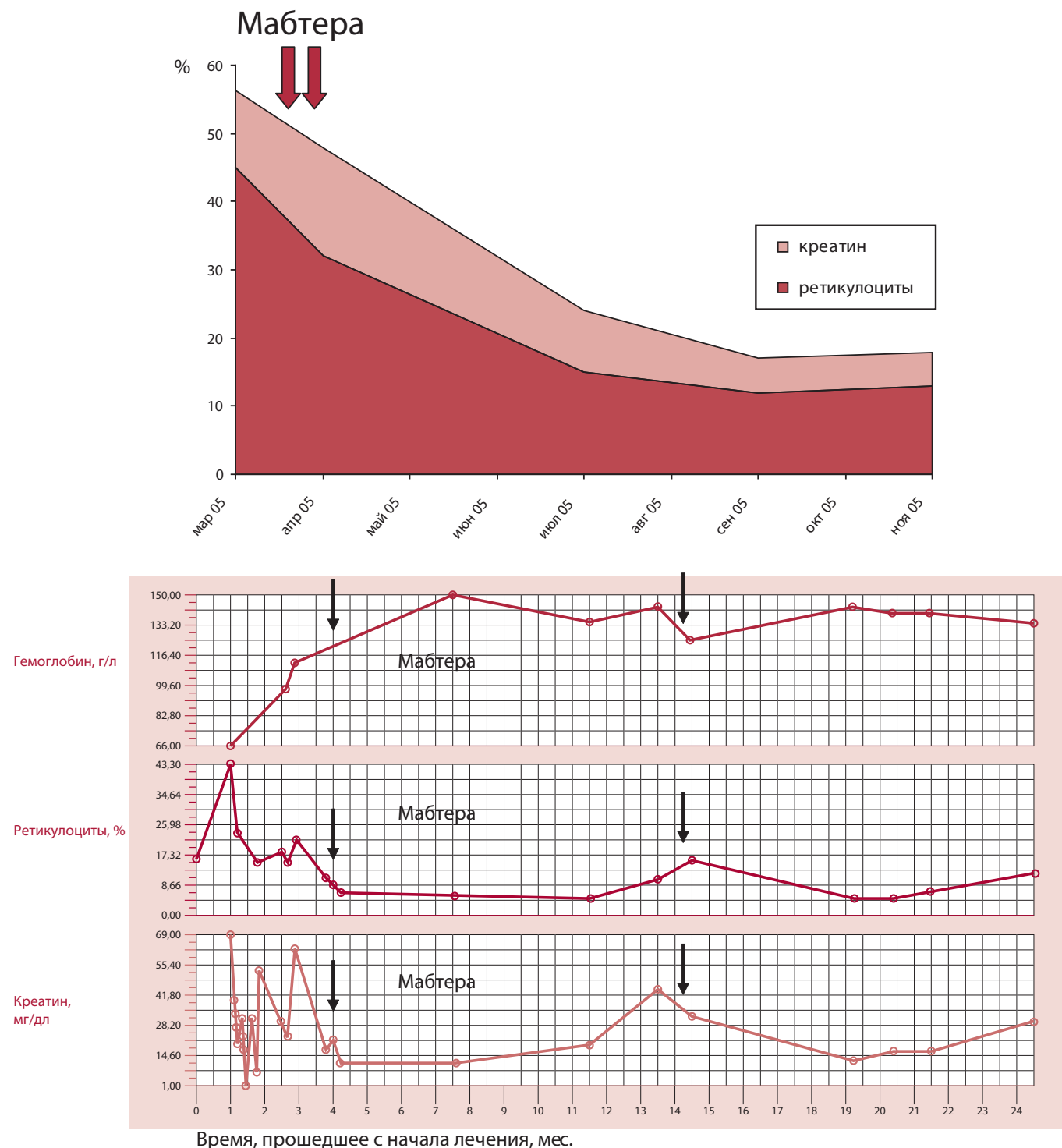


Рис. 2. Динамика показателей ретикулоцитов и среднего содержания креатина в эритроцитах, после повторного курса введения ритуксимаба, предупреждающего рецидив гемолиза

не гемоглобина (132 г/л), увеличение тяжелой фракции эритроцитов сначала до 7,8 % (норма  $0,3 \pm 0,3$  %), а затем до 16,8 %, а также повышение уровня креатина в эритроцитах до 2 норм, свидетельствующее об «омоложении» циркулирующих эритроцитов. Это дало основание повторить введение Мабтеры в первоначальном режиме и повторно добиться ремиссии АИГА продолжительностью 8 мес. Динамика показателей ретикулоцитов и среднего содержания креатина в эритроцитах после повторного курса ритуксимаба, предупреждающего рецидив гемолиза, представлена на рис. 2, где прослеживается плавное восстановление обоих ранее повышенных показателей до нормы.

В последующем было проведено еще два аналогичных курса лечения Мабтерой (по 500 мг в 1-й и 8-й дни) с интервалом в несколько месяцев и каждый раз удавалось добиваться прерывания начинающегося рецидива гемолиза. На сегодняшний день состояние больной стабильно, общая продолжительность ремиссии АИГА составляет 56 мес.

Завершая анализ данного наблюдения, подчеркнем, что такой успех терапии ритуксимабом не случаен. В мировой практике Мабтерой успешно пролечены сотни пациентов с аутоагрессивными болезнями, среди которых резистентной АИГА принадлежит относительно скромное место. Однако наш опыт лечения больных АИГА достаточен для понимания важной роли данного препарата. В наших наблюдениях применение Мабтеры изменило пессимистический прогноз у 8 из 10 больных. Среди них особый интерес представляют результаты лечения больной Р. 70 лет, у которой ритуксимаб был использован сразу после безуспешного в течение 2 мес. лечения преднизолоном, вызвавшего тяжелые осложнения в виде стенокардии напряжения, остеопороза с переломом двух грудных позвонков и астеноневротической реакции. У этой больной явный ответ на лечение ритуксимабом был несколько отсрочен, но, отчетливо проявившись лишь через 1,5 мес., сохранялся в течение 4 мес. без поддерживающей терапии. Таким образом, применение ритуксимаба у больной с резистентной формой АИГА привело к стойкому прекращению гемолиза без какой бы то ни было поддерживающей терапии и побочных эффектов.

Введение ритуксимаба вызывает истощение пула В-клеток, но частота инфекционных осложнений не превышает ожидаемую для данной популяции больных. По данным литературы, частота инфекционных осложнений составляет примерно 16 %.<sup>6</sup> Как правило, это банальные нетяжелые инфекционные заболевания, которые быстро купируются с помощью антибактериальной терапии. Противопоказанием для назначения ритуксимаба является вирусный гепатит В

и носительство HBs-антигена, поскольку описаны случаи развития фульминантных форм гепатита В после лечения ритуксимабом лимфопролиферативных заболеваний у носителей HBs-антигена. Тем не менее высказывается мнение, что этот вопрос требует тщательного анализа и сопоставления возможных рисков.<sup>17</sup>

Приведенные случаи позволяют высоко оценить перспективу внедрения ритуксимаба в геронтологическую практику, где длительные курсы глюкокортикоидов не желательны, а спленэктомия является крайней мерой из-за высокой степени хирургического риска и аспленических гипертромбоцитозов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Идельсон Л. И. Приобретенные гемолитические анемии. В кн.: Руководство по гематологии. А. И. Воробьев (ред.). М.: Ньюдиамед, 2005; 3: 261–74.
2. Erdozain J. G., Ruiz Irastorza G., Egurbide M. V. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2004; 89(9): ECR 34.
3. Hofer S., Hunziker S., Dirnhofer S. Rituximab effective in a patient with refractory autoimmune haemolytic anaemia and CD20 negative multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2003; 122(iss 4): 690.
4. Ramanathan S., Koutts J., Hertzberg M. S. Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. *Am. J. Hematol.* 2005; 78(2): 123–6.
5. Webster D., Richie B., Mant M. Prompt response to rituximab of severe hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. *Am. J. Hematol.* 2004; 75(4): 258–9.
6. Trape G., Fianchi L., Lei M. et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody treatment for refractory hemolytic anemia in patients with lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2003 Feb; 222.
7. Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. *Eur. J. Hematol.* 2004; 72(2): 79–88.
8. Cerny T., Borisch B., Introna M., Johnson P. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* 2002 Nov; 13(Suppl. 2): 3–10.
9. Raff M. E., Carner K., Chambers K. Depletion of B cells in vitro by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83(2): 435–45.
10. Galor A., O'Brien T. Rituximab treatment for relapsed autoimmune hemolytic anemia in Evans syndrom. *Int. J. Hematol.* 2003; 78(4): 335–6.
11. Perrota S., Locatelli F., Manna L. A. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life threatening autoimmune haemolytic anemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Haematol.* 2002; 116(2): 465–7.
12. Rastetter W., Molina A., White C. A. Rituximab: expanding role in therapy for lymphom and autoimmune disease. *Ann. Rev. Med.* 2004; 55: 477–503.
13. Motto D. G., Williams J. A., Boxer L. A. Rituximab for refractory childhood AIHA. *Isr. Med. Assoc. J.* 2002; 4(11): 1006–8.
14. Gupta N., Kavuru D., Patel D. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia. *Leukemia* 2002; 16: 2092–5.
15. Shanafelt T. D., Madueme H. L., Wolf R. C. Rituximab for immune cytopenia in adults: ITP, AIHA and Evans syndrom. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78(11): 1340–6.
16. Melaughlin P. Rituximab: perspective on single agent experience and future direction in combination trials. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001; 40: 3–16.
17. Perez-Calvo J., Murashige N., Fuertes M.-A. et al. The Safety of Rituximab in hepatitis C virus (HCV) positive patients? *J. Applied Res.* 2004; 4(3): 470–4.