

Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии

Л.П. Ананьева, О.В. Десинова, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, Н.Н. Юткина,
А.В. Волков, О.Б. Овсянникова, А.П. Алексанкин, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Лидия Петровна Ананьева
ananieva@iramn.ru

Contact: Lidia Petrovna Ananieva
ananieva@iramn.ru

Поступила 05.09.13

Цель — изучить эффективность и переносимость лечения ритуксимабом (РТМ) у больных системной склеродермией (ССД) с интерстициальным поражением легких (ИПЛ).
Материал и методы. В исследование были включены 27 больных (26 женщин и 1 мужчина, средний возраст $45,7 \pm 13,0$ года) с диффузной формой ($n=13$) и лимитированной формой ($n=14$), длительность заболевания >5 лет у 63%. Всем пациентам проводили компьютерную томографию грудной клетки; исследование функции внешнего дыхания, включая форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионную способность легких (ДСЛ); эхокардиографическое исследование. Оценку эффективности лечения проводили по динамике ФЖЕЛ, кожного счета и индекса активности болезни. Сравнивали показатели до лечения и через год после первого введения РТМ. РТМ вводили с премедикацией (125–500 мг метилпреднизолона внутривенно) по 500–1000 мг за одно введение. Средняя доза РТМ была низкой и составила 1,3 г за год.
Результаты. Хороший эффект по оценке врача наблюдался у 81,5% больных, удовлетворительный — у 14,8% и отсутствие эффекта — у 3,7%. Отмечено достоверное увеличение среднего значения ФЖЕЛ через год после первого введения РТМ и уменьшение общей активности болезни, включая кожный синдром. Уровень ДСЛ в целом по группе существенно не изменился. При диффузной и лимитированной формах болезни достоверно и в одинаковой степени увеличилась ФЖЕЛ. Клинически значимое повышение ФЖЕЛ (на 11%) было достигнуто у больных с давностью болезни ≤ 5 лет и с мало выраженным повреждением легких. У лиц, болеющих более 5 лет, ФЖЕЛ изначально была снижена в большей степени, а увеличение показателя на фоне лечения составило всего 3,7%. Выраженное и стойкое снижение числа В-лимфоцитов в периферической крови наблюдалось как при использовании стандартной дозы РТМ (2 г), так и меньших доз (0,5–1 г). Лечение РТМ хорошо переносилось, но осложнилось нетяжелыми интеркуррентными инфекциями в 11% случаев в первые 2 мес после введения РТМ.
Заключение. Полученные результаты обосновывают показания к назначению РТМ, в первую очередь при ранней стадии болезни. Предположительно низкие дозы РТМ имеют недостаточный эффект при большой давности болезни. Необходимо дальнейшее изучение схем применения РТМ (кратности введения и дозировок) в рамках контролируемых исследований.
Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, форсированная жизненная емкость легких, диффузионная способность, В-лимфоциты, деплеция.
Для ссылки: Ананьева ЛП, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):514–23.

RITUXIMAB TREATMENT FOR INTERSTITIAL LUNG INJURY IN SCLERODERMA SYSTEMATICA

L.P. Ananyeva, O.V. Desinova, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, N.N. Yutkina,
A.V. Volkov, O.B. Ovsyannikova, A.P. Aleksankin, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.L. Nasonov

Objective: to study the efficiency and tolerance of rituximab (RTM) treatment in patients with scleroderma systematrica (SDS) with interstitial lung injury (ILI).
Subjects and methods. The trial included 27 patients (26 women and 1 man) (mean age 45.7 ± 13.0 years), with diffuse ($n=13$) and circumscribed ($n=14$) forms and a disease duration of >5 years in 63%. All the patients underwent chest computed tomography; examination of external respiratory function, including forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity of the lung (DCL), as well as echocardiographic study. The efficiency of the treatment was evaluated from changes in FVC, skin score, and disease activity index. The indicators were compared prior to the treatment and one year after the first administration of RTM. The latter was injected with premedication (125–500 mg of methylprednisolone intravenously) 500–1000 mg per administration. The mean dose of RTM was low and amounted to 1.3 g per year.
Results. As estimated by the physician, good, satisfactory, no effects were seen in 81.5, 14.8, and 3.7% of the patients, respectively. There was a significant increase in mean FVC one year after the first administration of RTM and a reduction in the total activity of the disease, including skin syndrome. DCL was substantially unchanged in the entire group. In the diffuse and circumscribed forms of the disease, FVC increased significantly and to the same extent. A clinically significant increase in FVC (by 11%) was achieved in patients with a disease duration of ≤ 5 years and mild lung injury. In people with a more than 5-year disease duration, FVC was initially decreased to a greater extent and the treatment-induced increase was only 3.7%. A significant and permanent decline in peripheral blood B lymphocytes was noted when both the standard dose (2 g) of RTM and its lower doses (0.5–1 g) were administered. RTM treatment was well tolerated, but complicated by mild intercurrent infections in 11% of cases within the first 2 months after RTM administration.
Conclusion. The findings substantiate the indications for RTM use primarily in the early stage of the disease. The admittedly low doses of RTM have an inadequate effect if the disease is long-lasting. Further study of dosage regimens for RTM is required within the framework of controlled trials.
Key words: scleroderma systematica, rituximab, forced vital capacity, diffusing capacity, B lymphocytes, depletion.
For reference: Ananyeva LP, Desinova OV, Koneva OA et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):514–23.
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1542>

Системная склеродермия (ССД; согласно МКБ-10 — прогрессирующий системный склероз, M34.0) — системное ревматическое заболевание (РЗ), при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются генерализованная васкулопатия и прогрессирующий фиброз внутренних органов. Патогенез ССД изучен недостаточно. Полагают, что в развитии повреждающих реакций при этом заболевании ведущую роль играют иммунные рас-

званная васкулопатия и прогрессирующий фиброз внутренних органов. Патогенез ССД изучен недостаточно. Полагают, что в развитии повреждающих реакций при этом заболевании ведущую роль играют иммунные рас-

стройства: активация и функциональная поляризация Т-клеток и активация В-клеточного звена иммунитета [1–4].

Нарушениям функционирования В-клеток при ССД посвящено много исследований, суммированных в обзорах литературы [5, 6]. При ССД, как и при других РЗ, развивается хроническая поликлональная В-лимфоцитарная активация, которая сопровождается нарушением количественного и качественного состава В-лимфоцитов. Полагают, что при ССД происходит нарушение иммунологической толерантности, которая контролируется сигналами, передаваемыми через поверхностные молекулы В-клеток. Среди регуляторных молекул, усиливающих В-клеточный ответ, центральным является поверхностный рецептор CD19. При моделировании ССД у трансгенных мышей было показано, что повышение экспрессии CD19 сопровождалось потерей толерантности к собственным антигенам и спонтанной продукцией специфичных для ССД аутоантител. Введение моноклональных антител к CD20 приводило к существенному снижению числа циркулирующих и тканевых В-клеток, что приводило к элиминации аутоантител, уменьшению фиброза кожи и параллельному снижению продукции интерлейкина 6 В-лимфоцитами. В этих экспериментах хроническая активация В-клеток, являющаяся результатом генетически обусловленной гиперэкспрессии CD19, была непосредственно взаимосвязана с развитием фиброза через продукцию аутоантител и фиброгенных цитокинов, и при этом активированное состояние CD19 играло критическую роль в регуляции выраженности фиброза [7–10]. Эти и ряд других исследований послужили серьезным теоретическим обоснованием гипотезы о том, что деплеция В-клеток с помощью препарата ритуксимаб (РТМ), который представляет собой антитела к CD20, может быть эффективна для лечения ССД [11–13]. Характеристика РТМ, механизмы его действия и перспективы в лечении системных аутоиммунных болезней и ССД детально представлены в литературе [14–17].

К настоящему времени известны результаты четырех клинических испытаний РТМ при ССД. Три из них относятся к небольшим открытым неконтролируемым исследованиям пилотного характера, основная цель которых — определить потенциальную безопасность и эффективность использования РТМ при самом тяжелом и прогностически неблагоприятном варианте ССД — острой диффузной форме, отличающейся, как правило, быстропрогрессирующим течением [18–20]. В них оценивалась динамика кожного синдрома у недавно заболевших, при этом больные с тяжелым поражением внутренних органов в исследования не включались. Оценку эффективности и переносимости проводили через 6–12 мес после проведения одного цикла лечения РТМ (2 г). В двух испытаниях уменьшение выраженности кожного фиброза было достоверным и улучшение составило 40–43% по модифицированному кожному счету Роднана. Несмотря на то что больные с острой диффузной формой ССД имеют высокую степень риска развития и прогрессирования органных поражений, все они оставались стабильными, т. е. без ухудшения или появления новых висцеритов, что предполагает стабилизирующий эффект терапии РТМ. Как показали эти исследования, РТМ у больных ССД истощал не только циркулирующие, но и дермальные В-клетки, число которых при ССД может быть увеличено по сравнению со здоровыми лицами. Уменьшение или исчезновение В-клеток из кожи происходило параллельно уменьшению выраженности кожного фиброза; также было отмечено уменьшение инфильтрации

кожи миофибробластами — основными эффекторными клетками фиброзирующего процесса.

Предполагают, что уменьшение количества миофибробластов в тканях, обнаруженное после лечения РТМ, свидетельствует об эффективности В-клеточной деплеции и может быть ранним, предклиническим индикатором улучшения фиброзирующего склеродермического процесса. При сопоставлении клинических и гистологических параметров не было отмечено строгого параллелизма между снижением концентрации В-клеток в коже и достигнутым клиническим улучшением. Очевидно, что эффект РТМ зависит не только от деплеции В-клеток в тканях-мишенях и возможны другие механизмы эффекторных функций В-клеток в тканях.

Четвертое испытание было проведено по принципу «Подтверждение концепции» (proof-of-concept trial) для начальной первичной оценки безопасности и эффективности РТМ при клинически выраженном интерстициальном поражении легких (ИПЛ), ассоциированном с ССД [21]. Открытое годичное испытание было рандомизированным и включило группу сравнения, которая продолжала стандартную терапию. В отличие от первых трех испытаний, в этом исследовании больные имели большую давность болезни и получили вдвое большую дозу РТМ — два цикла (по 375 мг/м² 4 раза) с интервалом в 6 мес. Авторы показали, что на фоне присоединения РТМ к неэффективной стандартной терапии выраженного ИПЛ происходит (наряду с достоверным улучшением кожного синдрома) достоверное улучшение функции легких, в то время как в группе сравнения функция легких продолжала ухудшаться. Эти же авторы впервые описали успешное поддерживающее лечение РТМ больного с рефрактерной к лечению иммуносупрессантами ССД [22]. Важно подчеркнуть, что лечение было начато поздно, на 14-м году болезни, когда на фоне неуклонного прогрессирования ИПЛ уже развилась дыхательная недостаточность, а диффузионная способность легких (ДСЛ) снизилась до критического значения — 14% от ожидаемой. Возможности традиционной лекарственной терапии были исчерпаны, поэтому была предпринята попытка лечения РТМ, и она оказалась эффективной. В описании этого случая эффект РТМ хорошо прослежен и документирован, поэтому убедителен и согласуется с данными рандомизированного исследования этих авторов. В совокупности позитивный опыт позволил авторам утверждать, что РТМ оказывает положительный эффект на ИПЛ при ССД, причем этот эффект может быть достигнут и у длительно болеющих.

Имеющиеся теоретические предпосылки и первые клинические испытания РТМ при ССД свидетельствуют о том, что В-клеточная деплеция может быть эффективной в отношении как подавления активности кожного процесса на ранней стадии болезни, так и при неэффективности предшествующей стандартной терапии ИПЛ [23]. Исходя из этих данных нами было проведено обсервационное изучение РТМ у больных ССД, несмотря на то что в показаниях для назначения этого препарата данное РЗ не включено. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, обсужден и утвержден на заседании ученого совета ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. РТМ (Мабте-ра) выделялся больным по квотам в рамках специализированной высокотехнологичной медицинской помощи.

Целью проспективного открытого исследования было изучение эффективности и переносимости лечения РТМ у больных ССД с ИПЛ с оценкой результатов терапии через год.

Материал и методы

В испытание были включены недавно заболевшие (давность болезни ≤ 5 лет) с признаками неблагоприятного прогноза (диффузная форма, быстро прогрессирующее течение, поражение внутренних органов, включая поражение легких), а также больные с прогрессирующим поражением легких с неэффективностью или непереносимостью терапии глюкокортикоидами (ГК) в сочетании с иммуносупрессантами. До включения в исследование все больные принимали ГК и 22 больных — иммуносупрессанты (циклофосфан — 12, метотрексат и микофенолата мофетил — по 4 и азатиоприн — 2 больных).

В 2008–2011 г. РТМ получили 30 больных с достоверной ССД, соответствующей критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [24]. Двое больных (женщина 51 года и мужчина 42 лет) умерли через 2 и 4 нед после введения РТМ — от прогрессирования терминальной дыхательной недостаточности и острого склеродермического почечного криза. Одна больная не смогла приехать на динамическое обследование, ее состояние остается стабильным. В итоге анализ эффективности и переносимости был проведен 27 больным, основные характеристики которых приведены в табл. 1.

РТМ вводился с премедикацией (125–500 мг метилпреднизолона внутривенно) по 500–1000 мг за одно введение. При этом 9 больных получили 2 г, остальные — от 500 до 1500 мг. Четверо больных получили РТМ в виде двух циклов с интервалом в 6 мес, и суммарная доза не превысила 2 г в год. Разные схемы введения РТМ были обусловлены изменениями в системе обеспечения препаратом. Лечение иммуносупрессантами продолжали треть больных (8 человек), в том числе микофенолата мофетиллом — 4, азатиоприном — 2, циклофосфаном — 2 больных.

Методы обследования. Диагноз ИПЛ устанавливался на основании данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) грудной клетки при обнаружении типичных признаков интерстициальных болезней легких: линейных и ретикулярных изменений, зон понижения плотности легочной ткани (симптом матового стекла), тракционных и мешотчатых бронхоэктазов, перестройки архитектоники легочной ткани по типу сотового легкого и др. Выраженность одышки оценивали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [25]. Спирографию осуществляли на аппарате Master Screen PFT фирмы Viasys. Легочную функцию оценивали по форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), так как ФЖЕЛ чаще всего используют как основную первичную конечную точку в клинических испытаниях у больных ССД с ИПЛ [26–29]. ДСЛ измеряли с использованием метода одиночного вдоха, данные корригировали по уровню гемоглобина в крови. Все результаты даны в процентах от должных значений [30, 31]. Согласно рекомендациям за норму принимали значения 80–120% от должного и для ФЖЕЛ, и для ДСЛ. Нарушения вентиляции расценивали как рестриктивные при снижении ФЖЕЛ до показателя $< 80\%$ от должного. Клинически значимыми считали изменения ФЖЕЛ более чем на $\pm 10\%$ по сравнению со значением, определенным при первом обследовании [32, 33]. Поражение легких расценивалось как слабо, умеренно выраженное и тяжелое при значениях ФЖЕЛ 79–70; 69–50 и $< 50\%$ от должного соответственно [34, 35]. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование с доплеровским анализом проводили по стандартной методике на ультразву-

ковой системе Vivid 7 Vantage. Исследование показателей крови осуществляли унифицированным методом в биохимической лаборатории (заведующая лабораторией — к.б.н. Л.Н. Кашникова). В лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний (руководитель — д.м.н. Е.Н. Александрова) в сыворотке крови определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия; нормальный уровень 0–5 мг/л); антинуклеарного фактора (АНФ) и антицентромерных антител (АЦА) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на культуре клеток Нер-2 с использованием коммерческого набора реагентов (Immco, США; нормальные титры $< 1:160$); антител к Scl-70 — методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия; верхняя граница нормы 25 ЕД/мл). Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США; нормальный уровень 6–19%; $0,1–0,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови до $0,005 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже [36].

Определение уровня В-клеток проводили до лечения РТМ и перед выпиской из стационара. В дальнейшем определение В-клеток проводилось в разные сроки от начала лечения РТМ. Так, у 5 больных удалось провести исследование только через 22–34 мес. У остальных 22 больных исследование проведено в сроки от 6 до 16 мес, в среднем через 10 мес. Активность ССД рассчитывали в баллах с использованием индекса активности болезни [37]. Заболевание расценивалось как активное при индексе > 3 баллов (из 10 возможных). Для оценки выраженности кожного синдрома использовали модифицированный метод кожного счета, представляющий сумму значений с 17 анатомических участков тела (лицо, грудь, живот, симметричные отделы конечностей), каждый из которых оценивали по степени индурации в баллах: 0 — уплотнение отсутствует, 1 — незначительное уплотнение, кожа собирается в складку, 2 — умеренное уплотнение, кожа плохо собирается в складку, 3 — значительное уплотнение, кожа не собирается в складку [38]. Клинические формы болезни определяли по общепринятым принципам классификации [39]. Сред-

Таблица 1 Демографическая характеристика больных

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	1/26
Возраст, годы, $M \pm \delta$ (min–max)	45,7 $\pm$ 13 (17–71)
Клинические формы, n (%):	
диффузная	13 (52)
лимитированная	14 (48)
Давность болезни (от первого не-Рейно симптома), годы, $M \pm \delta$	7,6 $\pm$ 4,7
Давность болезни, n (%):	
≤ 5 лет	10 (37)
> 5 лет	17 (63)
Средняя доза преднизолона, мг/сут, $M \pm \delta$ (min–max)	11,4 $\pm$ 3,8 (10–20)
Прием иммуносупрессантов, n (%)	22 (81)
Средняя доза ритуксимаба за год, г	1,3

ную продолжительность болезни высчитывали от времени появления первого признака, но не от начала синдрома Рейно (т. е. от первого «не-Рейно» симптома).

Оценку эффективности лечения проводили по динамике ФЖЕЛ, кожного счета и индекса активности болезни. Сравнивали показатели до лечения и через год после первого введения РТМ. Дополнительно эффект терапии оценивался врачом по следующей шкале: отличный, хороший, удовлетворительный, без эффекта, ухудшение.

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), Biostat. Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производили расчет t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У всех больных имелась развернутая картина системного заболевания, основные проявления которого отражены в табл. 2. Ведущим проявлением болезни было прогрессирующее ИПЛ, которое клинически выражалось одышкой, постоянным непродуктивным кашлем, у половины больных — крепитацией. По данным КТВР грудной клетки у всех больных выявлялась типичная для ИПЛ картина симметричного интерстициального фиброза преимущественно в базальных отделах легких, реже — распространенного на средние и верхние отделы. Поражение легочной

Таблица 2 Клиническая и иммунологическая характеристика больных

Проявления	Число больных	
	n	%
Синдром Рейно	27	100
Дигитальные рубчики	16	59
Интерстициальное поражение легких	27	100
• по данным КТВР:		
– матовое стекло	20	74
– сотовое легкое	23	85
• по функциональным легочным тестам:		
– снижение ФЖЕЛ $\leq 80\%$ от должной	20	74
в том числе 79–70%	8	30
69–50%	9	33
$< 50\%$	3	11
– снижение ДСЛ		
$\leq 70\%$ от должной	27	100
$\leq 55\%$ от должной	25	93
Поражение сердца:		
• нарушения ритма	12	44
• нарушения проводимости	15	55
• фракция изгнания $\leq 55\%$	6	22
• диастолическая дисфункция ЛЖ	13	48
• СДЛА ≤ 45 мм рт. ст	7	26
Поражение желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода, рефлюкс и др.)	27	100
Мышечно-скелетные проявления (контрактуры, артрит, мышечная атрофия)	16	59
Позитивные антиядерные антитела:		
• АНФ в титрах $> 1:160$	25	93
• к топоизомеразе (Scl-70)	18	66,7
• антицентромерные/анти-Jo-антитела	1/1	4/4

Примечание. *СДЛА — систолическое давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ.

паренхимы было достаточно выраженным, а в некоторых случаях тяжелым и проявлялось в виде уплотнения и утолщения междольковых и внутридольковых перегородок, снижения воздушности легочной ткани по типу матового стекла, практически у всех в сочетании с более грубыми интерстициальными изменениями в виде сливных участков тяжистого пневмофиброза. В очагах пневмофиброза, чаще в базальных отделах, нередко обнаруживались мелкие полостные образования, многочисленные цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы и участки сформированного сотового легкого. У половины больных была утолщена и уплотнена костальная плевро. У 1/4 больных, особенно с тяжелым поражением паренхимы легких, отмечалось повышение СДЛА ≥ 45 мм рт. ст., в одном случае — сочетание ИПЛ с легочной артериальной гипертензией (подтвержденной катетеризацией правых отделов сердца). С высокой частотой встречались проявления склеродермической кардиопатии — нарушения ритма и проводимости, диастолическая дисфункция левого желудочка, при этом фракция изгнания у большинства оставалась сохранной. Две трети больных имели повышение уровня антител к топоизомеразе 1. При исследовании функции внешнего дыхания до лечения РТМ рестриктивные нарушения разной степени выраженности были обнаружены у 74% больных. Преимущественно это были слабо и умеренно выраженные нарушения (см. табл. 2). Средний уровень ФЖЕЛ был снижен незначительно, в основном за счет пациентов с большей продолжительностью болезни (табл. 3). В целом по группе отмечались умеренно выраженные рентгенологические изменения и рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, при этом средний уровень ДСЛ был снижен существенно.

Через год после начала терапии РТМ субъективное улучшение, проявлявшееся улучшением общего состояния, уменьшением выраженности основных проявлений болезни, в том числе одышки и кашля, отметило подавляющее число больных. Только у одной больной в первые несколько месяцев после введения РТМ было улучшение общего состояния, уменьшение одышки и суставных болей, снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), однако через 11 мес развилось обострение, сопровождавшееся нарастанием одышки, значительным повышением СОЭ и уровня антител к Scl-70 при стабильных показателях функции легких. У этой больной через год терапии РТМ была дана оценка «без эффекта». Нарастания класса одышки по NYHA не было отмечено ни в одном случае, что в определенной степени свидетельствовало о клинической стабильности в течение года у большинства больных. По оценке эффекта лечения врачом хороший результат зафиксирован у 22 (81,5%) больных, удовлетворительный — у 4 (14,8%) и без эффекта — у 1 (3,7%) больной. Изменения параметров оценки эффективности приведены в табл. 3. Так, было отмечено достоверное увеличение среднего значения ФЖЕЛ через год после первого введения РТМ, так же как и уменьшение общей активности болезни, включая кожный синдром. В то же время уровень ДСЛ в целом по группе существенно не изменился.

Улучшение ФЖЕЛ через год было отмечено у 16 (59%) больных, при этом у 9 увеличение было клинически значимым (более 10%). У 8 больных показатель существенно не изменился (колебания $\pm 2\%$). Ни у одного больного не было клинически значимого ухудшения, хотя у трех отмечено снижение ФЖЕЛ на 2,6; 4 и 6,9%.

Таблица 3 Динамика кожного счета, индекса активности и показателей легочной функции на фоне лечения РТМ, $M \pm \delta$

Параметры	Исходно	Через год	p	Разница значений
ФЖЕЛ, % от должного, в том числе:	71 $\pm$ 17,5	77 $\pm$ 20	0,002	6,2
при давности болезни ≤ 5 лет (n=10)	81,2 $\pm$ 12,67	92,65 $\pm$ 15,6	0,016	11,4 $\pm$ 12,2**
при давности болезни ≥ 5 лет (n=17)	65,4 $\pm$ 17	69 $\pm$ 17	0,018	3,7 $\pm$ 5,7**
у больных диффузной формой	71,5 $\pm$ 15	79 $\pm$ 17	0,036	7,4
у больных лимитированной формой	72,6 $\pm$ 20	77,3 $\pm$ 23	0,037	4,7
ДСЛ, % от должного, в том числе:	39,65 $\pm$ 14	41,6 $\pm$ 12,6	нд*	1,95
при давности болезни ≤ 5 лет (n=9)	48,7 $\pm$ 11,9	49,1 $\pm$ 8,8	нд	0,38
при давности болезни ≥ 5 лет (n=17)	33,8 $\pm$ 12,3	37,4 $\pm$ 11,9	нд	3,65
у больных диффузной формой	42,5 $\pm$ 15	44,5 $\pm$ 12	нд	1,97
у больных лимитированной формой	34,8 $\pm$ 11,6	38 $\pm$ 11,4	нд	3,14
Кожный счет, баллы	9,74 $\pm$ 8,7	6,1 $\pm$ 5,2	0,0038	3,6
Индекс активности, баллы (n=23)	2,47 $\pm$ 1,6	1,17 $\pm$ 0,98	0,0006	1,56
СДЛА, мм рт. ст.	37,2 $\pm$ 15	36,3 $\pm$ 10,9	нд	0,9
NAQ (n=16)	0,88 $\pm$ 0,7	0,71 $\pm$ 0,68	0,017	0,17

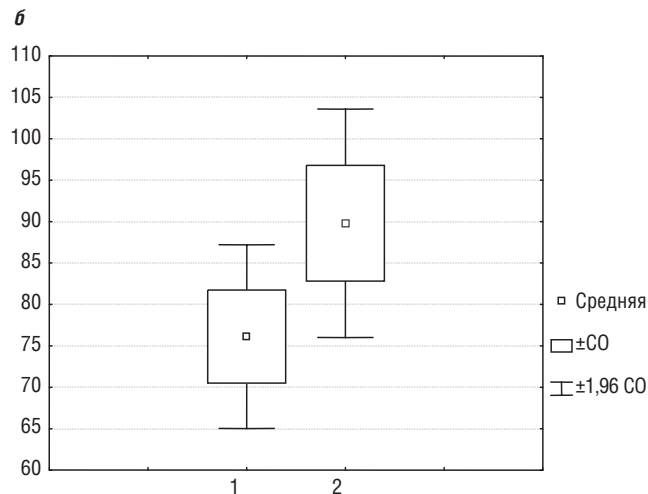
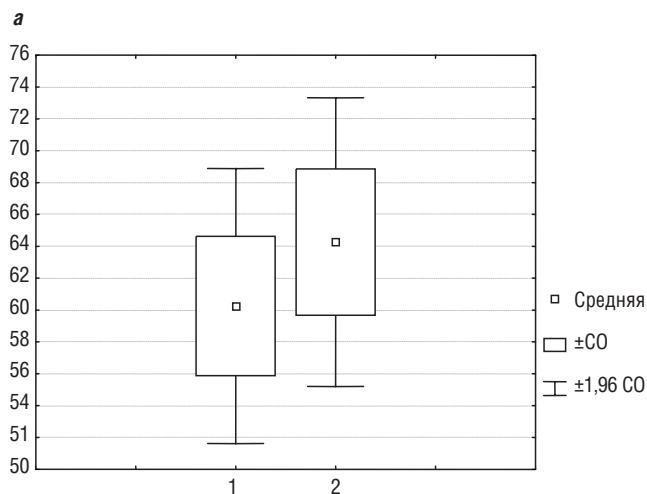
Примечание. *нд – различия недостоверны, ** p=0,079 в непараметрическом тесте Манна–Уитни.

Проведено сравнение динамики показателей легочной функции у больных с разной давностью заболевания – до 5 и более 5 лет. При давности ССД < 5 лет ФЖЕЛ исходно была сохранной (см. рисунок). Дальнейшее нарастание происходило в пределах нормальных величин и в среднем было клинически значимым у 6 из 10 больных (60%). У больных с давностью болезни > 5 лет исходно как ФЖЕЛ, так и ДСЛ были существенно снижены по сравнению с ожидаемыми величинами. Нарастание ФЖЕЛ у них было выражено в значительно меньшей степени (см. рисунок), и клинически значимого улучшения достигли только 3 (18%) из 17. Различия по частоте клинически значимого увеличения ФЖЕЛ оказались достоверными между сравниваемыми группами (p=0,024).

Как уже отмечалось, исходные значения ДСЛ были в целом по группе низкими, особенно при большой давности болезни. После лечения средний уровень ДСЛ достоверно не изменился, однако имелась тенденция к улучшению (см. табл. 3). При этом даже у больных со значительным снижением ДСЛ ($< 40\%$ от должной) отмечалось достоверное нарастание ФЖЕЛ, т. е. и при исходно тяжелых нарушениях мембранно-капиллярной диффузии возможен рост ФЖЕЛ.

Такие показатели воспалительной активности, как СОЭ (20 и 15 мм/ч) и уровень СРБ (16,6 и 6,4 мг/л), снизились недостоверно. Показатели теста 6-минутной ходьбы, выполненного у 20 больных, несколько улучшились (474 $\pm$ 93 и 481 $\pm$ 82 м), однако эта динамика также была недостоверной. Все больные, позитивные по антителам к Scl-70, оставались позитивными, и уровень антител не изменился.

У всех больных после введения РТМ, независимо от дозы и схемы введения, происходила полная деплеция В-клеток в периферической крови. Повторное определение уровня В-клеток проведено в разные сроки от начала терапии РТМ. Результаты приведены в табл. 4. У 96% больных абсолютное количество В-клеток оставалось значительно сниженным, у 55% через год сохранялась полная деплеция. У больных с частичной деплецией средний интервал между определениями данных уровней был больше, чем у больных с полной деплецией, что, по-видимому, отражает процесс количественного восстановления пула CD3+CD19+ клеток. Только у одной больной через год произошло восстановление как процентного, так и абсолютного содержания В-клеток. Именно у этой больной, получившей 1 г РТМ, после периода улучшения развилось обострение.



Динамика ФЖЕЛ у больных с давностью болезни > 5 лет (а) и < 5 лет (б). 1 – до лечения, 2 – после лечения. CO – стандартное отклонение

Таблица 4 Абсолютное количество В-клеток в периферической крови после лечения

Число CD3+CD19+	Число больных	Средняя доза РТМ, г	Интервал между определениями, мес
Полная деплеция (0–0,005·10 ⁹ /л)	15	1,37±0,54	12±5,6 (6–29)
Снижение уровня (0,006–0,05·10 ⁹ /л)	11	1,27±0,5	17,1±9,6 (6–34)
Нормальное содержание 0,1–0,5·10 ⁹ /л	1	1	12

Переносимость РТМ оказалась хорошей. Легкие инфузионные реакции отмечены у двух больных. Инфекционные осложнения легкой и средней степени тяжести отмечены в первые 2 мес после лечения у трех больных (11%): острый бронхит (одна больная, амбулаторное лечение), herpes zoster (одна больная, амбулаторное лечение), пневмония (одна больная). Пневмония у больной развилась в стационаре через 2 нед после первой инфузии 500 мг РТМ. После купирования пневмонии состояние больной улучшилось, и через 6 мес ей повторно введен 1 г РТМ с хорошей переносимостью и без осложнений. У двух больных, имеющих тяжелое сочетанное с ИБС поражение сердца, отмечено усугубление клинических проявлений нестабильной стенокардии, сопровождавшееся снижением сегмента ST на ЭКГ, в первые 7–10 дней после введения, по-видимому, в большей степени связанное с премедикацией метипредом (по 125 мг в обоих случаях). В одном из этих случаев у мужчины 50 лет через год после лечения РТМ проведена операция аортокоронарного шунтирования с хорошим клиническим эффектом. Во всех случаях соответствующее лечение купировало осложнения. У одной больной при динамическом обследовании через год был выявлен бессимптомный тромбоз глубоких вен голени, связь которого с РТМ представляется маловероятной.

Обсуждение

Имеющиеся к настоящему времени клинические данные позволяют рассматривать В-клеточную деплецию как многообещающий метод терапии ССД, современные возможности лечения которой крайне ограничены и малоэффективны. В рамках открытого проспективного испытания мы применили РТМ для лечения больных ССД с прогрессирующим поражением легких, которое было ведущим в клинической картине. В целом группа больных была достаточно тяжелой по выраженности как поражения легких, так и других органных проявлений системного процесса, у половины была диффузная форма с быстрым прогрессированием. Средняя продолжительность ССД до лечения РТМ составила около 7 лет, т. е. болезнь имела развернутый характер, и большинство больных уже получали терапию ГК и иммуносупрессантами по поводу поражения легких.

Средняя доза РТМ у больных нашей группы была низкой и составила 1,3 г за 12 мес. Однако и при использовании этой «уменьшенной» дозировки через год от начала лечения РТМ среднее значение ФЖЕЛ – основного критерия оценки эффективности лечения – в группе в целом достоверно увеличилось. Для сравнения результатов с опубликованными данными других авторов в табл. 5 приведены изменения основных показателей легочной функции на фоне лечения РТМ. Как уже упоминалось выше, первые три цитируемых испытания проведены при диффузной ранней ССД без выраженного поражения внутренних органов. Как видно из таблицы, у этих больных исходные показатели функциональных легочных тестов были нормальны-

ми [18–20]. В четвертом испытании, включившем больных с ИПЛ, только на фоне лечения РТМ произошло улучшение с достоверным нарастанием сниженных показателей легочной функции [21]. В нашем исследовании на большем материале мы получили подтверждение данных D. Daoussis и соавт. [21] о позитивном влиянии РТМ на ФЖЕЛ. Следует отметить, что по основным характеристикам (возраст, давность болезни, степень нарушений легочной функции и проводимое лечение до назначения РТМ) наша группа больных была схожа с больными из этого исследования.

В нашем исследовании улучшение ФЖЕЛ было достигнуто у 59% больных, из которых у 1/3 (9 человек) – клинически значимое ($\geq 10\%$ от должного). Среднее значение этого показателя увеличилось достоверно, но относительно умеренно – на 6%. При этом степень выраженности эффекта РТМ на ФЖЕЛ была различной у больных с разной давностью заболевания. Прирост ФЖЕЛ после лечения был самым высоким и составил 11,4% у больных с давностью болезни до 5 лет (преимущественно с диффузной формой), исходно имеющих значения ФЖЕЛ, близкие к нижней границе нормы. У лиц, болеющих более 5 лет, ФЖЕЛ изначально была снижена в большей степени, а увеличение показателя на фоне лечения составило 3,7%. И хотя величины прироста ФЖЕЛ между группами достоверно не различались, частота клинически значимого увеличения ФЖЕЛ оказалась достоверно выше у больных с давностью болезни менее 5 лет. Интересно, что в более позднем исследовании D. Daoussis и соавт. [40] самый яркий эффект РТМ на ФЖЕЛ был отмечен у двух больных с давностью болезни 1 и 2 года.

Значение этих динамических изменений ФЖЕЛ следует рассмотреть в контексте имеющихся данных об изменениях легочной функции при ССД во времени. Известно, что снижение показателей легочной функции при ССД носит прогрессирующий характер на протяжении всей болезни. В ранних работах, посвященных динамическим исследованиям легочных тестов, было продемонстрировано значительное снижение легочных объемов в первые годы болезни, а со временем степень их снижения замедлялась [41, 42]. При естественном течении болезни при «клинически значимом» ИПЛ существенное уменьшение легочных объемов происходит в первые 3 года, а у больных с давностью болезни 4–6 лет уменьшение ФЖЕЛ составляет примерно 3% в год [34].

Следует заметить, что в литературе последних лет при характеристике поражения легких при ССД используется термин «клинически значимое». Четкой дефиниции этого понятия нет, и оно означает наличие одышки и/или кашля и крепитации у больных с рентгенологическими проявлениями легочного фиброза [27, 43].

В более поздних исследованиях, однако, не было подтверждено, что длительность болезни относится к значимым предикторам снижения ФЖЕЛ. Так, у больных ССД с ИПЛ, не получавших иммуносупрессивной терапии, еже-

Таблица 5 Динамика основных показателей легочной функции ($M \pm \delta$) на фоне лечения РТМ по данным разных авторов

Источник	Число больных	Длительность наблюдения, мес	ФЖЕЛ		ДСЛ	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
[19]	8	6	83,9 $\pm$ 8,1	77 $\pm$ 9,8	73,3 $\pm$ 22,7	73,0 $\pm$ 18,1
[18]	15	12	89,2 $\pm$ 10,8	92,7 $\pm$ 10,3	78,7 $\pm$ 8,3	77,8 $\pm$ 7,5
[20]	9	6–36	91,6 $\pm$ 20,7	96,8 $\pm$ 18,9	58,0 $\pm$ 15,8	58,4 $\pm$ 14,2
[21]:	14	12				
получившие РТМ	8		68,1 $\pm$ 19,7*	75,6 $\pm$ 19,7*	52,3 $\pm$ 20,7**	62 $\pm$ 23,2**
контроль	6		86,0 $\pm$ 19,6	81,7 $\pm$ 20,7	65,3 $\pm$ 21,4	60,2 $\pm$ 23,7
Собственные данные	27	12	71,3 $\pm$ 17,1***	77,8 $\pm$ 19,8***	38,96 $\pm$ 13,9	41,47 $\pm$ 12,1

Примечание. * $p=0,0018$; ** $p=0,023$; *** $p=0,001$.

годное снижение ФЖЕЛ составило примерно 4% независимо от давности болезни — от 0 до 4 лет и более 4 лет [44]. В большом проспективном исследовании больных с ранней (до 5 лет) стадией ССД, получавших стандартную современную терапию, снижение ФЖЕЛ происходило относительно равномерно при разной длительности болезни [45]. В этой работе число больных, у которых произошло клинически значимое снижение ФЖЕЛ ($\geq 10\%$ от исходного), составило 16,7% в первый год динамического наблюдения, постепенно нарастало в последующие годы и достигло 46% на 8-м году. Таким образом, при общей тенденции к ухудшению легочной функции, скорость снижения ФЖЕЛ имеет большие индивидуальные колебания. По-видимому, значение имеет не столько давность заболевания, сколько индивидуальные темпы прогрессирования ИПЛ. Итак, фиброзирующий процесс в легких при ССД может иметь разную распространенность и выраженность и при общей тенденции к усугублению во времени имеет разные темпы прогрессирования. Ежегодная «потеря» ФЖЕЛ составляет примерно 4% при отсутствии лечения иммуносупрессивными препаратами. Необходимо также учитывать, что при естественном течении болезни могут наблюдаться периоды длительной стабилизации и даже улучшения со стороны ее отдельных проявлений. Учитывая, что в нашей группе в целом в течение года происходило нарастание ФЖЕЛ и исходя из представлений о неуклонном прогрессировании ИПЛ при ССД, мы полагаем, что достоверное увеличение ФЖЕЛ у наших больных после лечения РТМ не связано с возможными естественными колебаниями в течении болезни, а свидетельствует об истинно положительном воздействии терапии на легочный процесс.

В связи с этим важно подчеркнуть, что уровень снижения ФЖЕЛ, выявленный при первом обращении к врачу, имеет прогностическое значение. Этот уровень позволяет оценить потерю легочной функции за известный промежуток времени, т. е. отражает индивидуальные темпы прогрессирования и степень выраженности фиброзирующего процесса. Полагают, что прогностическое значение имеет определение ФЖЕЛ в первые 3 года болезни: нормальные значения свидетельствуют о малой вероятности снижения показателя, а раннее развитие рестриктивных нарушений предполагает быстрое прогрессирование процесса в легких [46]. Известно также, что больные с тяжелой рестриктивной болезнью легких (ФЖЕЛ $< 55\%$) имеют худшую выживаемость [47]. Более низкий «исходный» уровень ДСЛ также ассоциировался с более высокой летальностью [48]. На основании этих данных можно заключить, что больные с более выраженными фиброзными изменениями могут «отвечать» на лекарственное лечение в мень-

шей степени, если оно не обладает явным противифиброзным эффектом. В нашем исследовании больные с более длительным течением болезни имели и более значительное снижение легочной функции (т. е. исходно более тяжелое повреждение легких), у них и ответ на лечение был менее выраженным. По-видимому, при ССД целесообразно назначение РТМ, в первую очередь, на ранней стадии болезни, когда преобладает воспалительный компонент ИПЛ и РТМ может реализовать свой противовоспалительный эффект относительно быстро.

В связи с полиморфностью клинической картины болезни и разными вариантами ее естественного течения — от относительно доброкачественных медленно прогрессирующих хронических форм до злокачественных быстро прогрессирующих с плохим прогнозом — оценка эффективности терапии при ССД связана с большими трудностями. В клинические испытания предпочитают включать больных ССД с диффузной формой и ранней стадией болезни — прогрессирующее ухудшение у них происходит быстро, поэтому потенциальный эффект лечения может быть более очевиден, особенно по сравнению с контролем. Однако среди больных ССД диффузная форма встречается только у 1/3, и в связи с редкостью ССД таких больных с ранней стадией мало. В клинической практике ревматолога большинство больных ССД имеют лимитированную форму болезни, которая также может протекать с выраженным поражением легких. Как известно, основные клинические формы ССД различаются по степени распространения кожного процесса и по выраженности органных поражений. Диффузная форма протекает остро, отличается большим риском быстрого развития тяжелых висцеритов и имеет плохой прогноз. Лимитированная форма дебютирует с синдрома Рейно, развивается медленно, в небольшом проценте случаев осложняется легочной артериальной гипертензией и в целом характеризуется значительно лучшим прогнозом. Ранее предполагалось, что и паренхиматозное поражение легких при диффузной форме встречается чаще и протекает тяжелее. Однако после внедрения КТВР оказалось, что рентгенологические проявления ИПЛ при ССД, независимо от клинической формы, встречаются часто — примерно у 80% больных [49–51]. При этом у многих легочный процесс имеет ограниченный характер и при медленном прогрессировании длительное время не протекает без клинических проявлений (т. е. клинически «незначим»). Но и клинически значимое поражение встречается при обеих формах одинаково часто, а риск развития тяжелого поражения легких при лимитированной форме лишь незначительно ниже, чем при диффузной [34]. Поражение легких имело практически идентичные исходные характеристики у больных с лимити-

рованной и диффузной формами в цитированном выше клиническом испытании SLS-1 [52]. На лечение циклофосфаном больные сравниваемых групп также реагировали одинаково: через 12 мес отмечены уменьшение одышки и одинаковое замедление скорости снижения легочных объемов по сравнению с группой плацебо.

В нашем исследовании впервые показано, что эффект от лечения РТМ не различался у больных с разными клиническими формами ССД. Так, достоверное увеличение ФЖЕЛ отмечалось и при диффузной, и при лимитированной формах. Поражение легких у больных с разными клиническими формами также имело очень сходные рентгенологические проявления и функциональные нарушения. Даже повышенное содержание антител к Scl-70 в обеих группах встречалось с одинаково высокой частотой — 66%, хотя такая частота нетипична для лимитированной формы болезни. Эти данные позволяют предположить, что у больных с лимитированной формой, ассоциированной с антителами к Scl-70, велика вероятность развития клинически значимого прогрессирующего поражения легких — в отличие от больных с лимитированной формой, ассоциированной с АЦА, у которых закономерно развивается легочная артериальная гипертензия. На фоне лечения РТМ у больных с диффузной и лимитированной формами отмечалась однонаправленная и сходная положительная динамика легочного процесса. Возможно, у больных с лимитированной формой ССД с клинически значимым поражением легких, включенных в исследование, имеется особый субтип фиброзирующего процесса в легких, характеризующийся относительно медленным, но отчетливо прогрессирующим течением и развитием развернутой картины ИПЛ к 6–8-му году болезни. Рентгенологически этот субтип характеризуется частым сочетанием признаков матового стекла и сотового легкого, что косвенно свидетельствует о тяжести фиброобразования в легких. «Маркером» этого субтипа, возможно, является повышение уровня антител к Scl-70. По-видимому, этот субтип ИПЛ встречается при разных клинических формах ССД и отличается резистентностью к стандартной терапии ГК и циклофосфана в связи с преобладанием фиброзирующих процессов над воспалительными.

Снижение ДСЛ является чувствительным, но неспецифичным для ИПЛ показателем нарушения функции легких, так как наблюдается и при легочной гипертензии. В нашем исследовании исходное снижение ДСЛ было существенным (особенно в группе болеющих >5 лет и при тяжелом ИПЛ с легочной гипертензией). На фоне лечения РТМ отмечена тенденция ДСЛ к возрастанию, но достоверной положительной динамики не было. В то же время данный показатель оставался стабильным за период годичного наблюдения. Одновременно оставалось практически неизменным и среднее СДЛА, косвенно свидетельствуя об отсутствии нарастания легочного фиброза. Интересно, что ни в одном из клинических испытаний последних лет, в которых применялись разные препараты для лечения ИПЛ, ассоциированного с ССД, не достигнуто значимого повышения ДСЛ. Исключение составляет лишь исследование D. Daoussis и соавт. [21], получивших статистически достоверное улучшение ДСЛ на фоне лечения РТМ, который использовался в больших дозах. По-видимому, снижение ДСЛ, отражающее стойкое повреждение мембранно-капиллярного барьера в легких, торпидное к стандартной терапии, потенциально может быть обратимым под действием РТМ. Для реализации антифиброзного эффекта РТМ

важна не только адекватная доза, но и, вероятно, достаточно длительное его применение. О возможном антифиброзном эффекте РТМ на ИПЛ свидетельствуют данные D. Daoussis и соавт. [40], которые показали линейное нарастание показателей легочной функции (как ФЖЕЛ, так и ДСЛ) в течение 2 лет наблюдения за больными, получившими 4 цикла РТМ (по 2 г на цикл) с интервалом в 6 мес. По данным этого исследования, позитивный эффект РТМ при ИПЛ только начинал появляться к шестому месяцу после первого введения. На основании этого можно заключить, что при длительно протекающем фиброзирующем процессе в легких целесообразно достаточно продолжительное введение РТМ в адекватных дозах, составляющих, по-видимому, не менее 2 г каждые 6 мес в течение 1,5–2 лет.

Результаты имеющихся различных клинических испытаний при ССД, включая плацебоконтролируемые, свидетельствуют, что за короткий период (6–12 мес) даже при клинически значимом и выраженном ИПЛ снижение или повышение ФЖЕЛ (как и ДСЛ) редко достигает 10%. Одним из доказательств может служить уже цитированное проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование Scleroderma Lung Study (SLS-1) эффекта циклофосфана на ИПЛ при ССД на большой группе, в которое включались больные с рестриктивными нарушениями функции и рентгенологическим признаком матового стекла [27]. В этом испытании было показано, что при лечении с течением года циклофосфаном ФЖЕЛ снижалась на 1% в год, а у получавших плацебо — на 2,6% в год ($p < 0,05$).

В связи с тем что очевидные динамические изменения в легких при ССД происходят медленно, в рекомендациях по проведению клинических испытаний при ИПЛ обсуждается вопрос о том, что более реальной терапевтической целью у таких больных может быть предупреждение отрицательной динамики или стабилизация проявлений [53]. При таком подходе отсутствие отрицательной динамики по данным КТВР и/или показателям функциональных легочных тестов в течение года может рассматриваться как эффективность терапии. Обсуждается также увеличение продолжительности испытаний до 2 лет и более. Перспективность увеличения продолжительности испытаний для доказательства эффективности РТМ недавно продемонстрирована V. Smith и соавт. [54], продолжившими наблюдение за 8 больными в течение 2 лет после двух введений РТМ с 6-месячным интервалом. Это динамическое наблюдение не только подтвердило хорошую переносимость препарата, но и выявило нарастание клинического эффекта в отношении индекса активности и кожного счета на фоне стабилизации функции внутренних органов.

В данном исследовании было отмечено достоверное снижение кожного счета (отражающее уменьшение кожных проявлений ССД) и индекса активности, а также тенденцию к снижению СОЭ и уровня СРБ. В целом эти данные отражают противовоспалительный эффект РТМ при ССД, даже при слабо выраженных признаках воспаления, как это наблюдалось в обследованной группе больных. Особо следует отметить, что после введения РТМ пациенты продолжали получать небольшие дозы ГК и средняя суточная доза практически осталась прежней. При этом 2/3 больных не получали иммуносупрессанты, хотя до включения в исследование их получали более 80% больных.

В данном исследовании впервые было показано, что относительно низкая доза РТМ приводила к выраженному и устойчивому в течение года снижению абсолютного ко-

личества В-клеток и клинически состояние улучшалось или оставалось стабильным у большинства больных. Полная деплеция В-клеток в периферической крови сохранялась около года у 55% больных. За этот период только в одном случае развилось обострение с высокой воспалительной активностью и восстановлением нормального уровня В-клеток. Можно предположить, что у больных ССД существует зависимость между сохранением В-клеточной деплеции и хорошим клиническим эффектом на основные проявления болезни, однако этот вопрос требует более детального изучения.

Заключение

Таким образом, при лечении РТМ ИПЛ у больных ССД хороший эффект по оценке врача наблюдался у 81,5% больных, удовлетворительный — у 14,8% и отсутствие эф-

фекта — у 3,7%. Как при диффузной, так и при лимитированной форме болезни достоверно и в одинаковой степени увеличилась ФЖЕЛ. Клинически значимое повышение ФЖЕЛ достигалось достоверно чаще у больных с давностью болезни ≤ 5 лет и с мало выраженным повреждением легких. Эти данные обосновывают целесообразность назначения РТМ, в первую очередь при ранней стадии болезни. Выраженное и стойкое снижение числа В-клеток в периферической крови наблюдалось при использовании как стандартной дозы РТМ (2 г), так и меньших доз (0,5–1 г). По-видимому, низкие дозы РТМ дают недостаточный эффект при большой давности болезни. Лечение РТМ хорошо переносилось, но осложнилось нетяжелыми интеркуррентными инфекциями в 11% случаев. Необходимо дальнейшее изучение схем применения РТМ (кратности введения и дозировок) в рамках контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol.* 2005;26(11):587–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imm.2005.09.004>. Epub 2005 Sep 15.
2. Chizzolini C. T Cells, B Cells and Polarized Immune Response in the Pathogenesis of Fibrosis and Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(6):707–12. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32830c45ae.
3. Gu YS, Kong J, Cheema GS et al. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(2):132–60. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.010. Epub 2008 Jan 25.
4. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 1:i52–i56. DOI: 10.1136/ard.2009.117119.
5. Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J Dermatol Sci.* 2005;39(1):1–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.03.013>.
6. Невская ТА, Ананьева ЛП, Гусева НГ. В-клеточные нарушения при системной склеродермии. Новые подходы к терапии (обзор). *Научно-практическая ревматология.* 2009;7:13–28. [Nevskaya TA, Anan'eva LP, Guseva NG. B-kletochnye narusheniya pri sistemnoy sklerodermii. Novye podkhody k terapii (obzor). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009;7:13–28.]
7. Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M et al. CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. *J Clin Invest.* 2002;109(11):1453–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200215078>.
8. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1918–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fart.20274>.
9. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 2006;169(3):954–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.2353/2Fajpath.2006.060205>.
10. Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K et al. CD19 regulates skin and lung fibrosis via toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma. *Am J Pathol.* 2008;172(6):1650–63. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071049. Epub 2008 May 8.
11. Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M et al. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):4002–7.
12. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3167–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fart.22847>.
13. McGonagle D, Tan AL, Madden J et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated lung disease with rituximab. *Rheumatol (Oxford).* 2008;47(4):552–3. DOI: 10.1093/rheumatology/kem357. Epub 2008 Feb 15.
14. Насонов ЕЛ. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *Русский медицинский журнал.* 2007;15(26):1958–63. [Nasonov EL. Perspektivy primeneniya rituksimaba pri autoimmunnykh zabolevaniyakh cheloveka. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2007;15(26):1958–63.]
15. Bosello S, De Luca G, Toluoso B et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):624–30. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.04.013. Epub 2011 Apr 22.
16. Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. акад. Насонова ЕЛ. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 8–45. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Solov'ev SK i dr. V-kletki pri autoimmunnykh revmaticheskikh zabolevaniyakh. V kn.: Anti-V-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab. Pod red. akad. Nasonova EL. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 8–45.]
17. Ананьева ЛП, Невская ТА, Гусева НГ. Клинические аспекты применения ритуксимаба при системной склеродермии. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. акад. Насонова ЕЛ. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 163–77. [Anan'eva LP, Nevskaya TA, Guseva NG. Klinicheskie aspekty primeneniya rituksimaba pri sistemnoy sklerodermii. V kn.: Anti-V-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 163–77.]
18. Lafyatis R, Kissin E, York M et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):578–83. DOI: 10.1002/art.24249.
19. Smith VP, Van Praet JT, Vandooren BR et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:193–7. DOI: 10.1136/ard.2008.095463.
20. Bosello S, De Santis M, Lama G et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R54. DOI: 10.1186/ar2965. Epub 2010 Mar 25.
21. Daoussis D, Liossis S-NC, Tsamandas AC et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):271–80. DOI: 10.1093/rheumatology/kep093. Epub 2009 May 15.

22. Daoussis D, Stamatidis-Nick C, Lioussis MD et al. Is There a Role for B-cell Depletion as Therapy for Scleroderma? A Case Report and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(2):127–36. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.003. Epub 2009 Dec 11.
23. Daoussis D, Lioussis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos H. B-cell depletion therapy in systemic sclerosis: experimental rationale and update on clinical evidence. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:214013. DOI: 10.1155/2011/214013. Epub 2011 Aug 3.
24. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581–90.
25. NYHA: Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1376–98.
26. Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3962–70.
27. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Eng J Med.* 2006;354(25):2655–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/2FNEJMoa055120>.
28. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 year in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):1026–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/2Frcm.200702-326OC>. Epub 2007 Aug 23.
29. Khanna D, Tseng CH, Farmani N et al. Clinical Course of Lung Physiology in Patients with Scleroderma and Interstitial Lung Disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3078–85. DOI: 10.1002/art.30467.
30. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Test, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:41–52.
31. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107–36.
32. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/2Frcm.2106012>.
33. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/2Fj.amjmed.2004.04.031>.
34. Steen VD, Conte C, Owens GR et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fart.1780370903>.
35. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L et al. Assessment of severity and prognosis in SSc. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:S42–S46.
36. Dass S, Rawstron AC, Vital EM et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2993–9. DOI: 10.1002/art.23902.
37. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(6):592–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/2Fard.60.6.592>.
38. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA et al. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4(4):367–9.
39. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202–5.
40. Daoussis D, Lioussis SC, Tsamandas AC et al. Effects of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S17–S22. Epub 2012 May 29.
41. Colp CR, Riker J, Williams MH Jr. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med.* 1973;132(4):506–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/2Farchinte.132.4.506>.
42. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am J Med.* 1987;83(1):83–92.
43. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest.* 2008;134(3):601–5. DOI: 10.1378/chest.08-0053. Epub 2008 Apr 10.
44. Khanna D, Saggarr R, Mayes MD et al. Open-Label Pilot Trial of Imatinib Mesylate (Gleevec) in the Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Active Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3540–6. DOI: 10.1002/art.30548.
45. Assassi S, Sharif R, Lasky RE et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R166. DOI: 10.1186/ar3125. Epub 2010 Sep 2.
46. Plastiras SC, Karadimitrakakis SP, Ziakas PD et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):598–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fart.22099>.
47. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;11(43):2437–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2F1529-0131%28200011%2943%3A11%3C2437%3A%3AAID-ANR10%3E3.0.CO%3B2-U>.
48. Peters-Golden M, Wise RA, Schneider P et al. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(4):221–31.
49. Ooi GC, Mok MY, Tsang KW et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol.* 2003;44(3):258–64.
50. Afeltra A, Zennaro D, Garzia P et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):388–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/2F03009740600844381>.
51. Теплова ЛВ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. *Научно-практическая ревматология.* 2010;3:41–7.
- [Теплова ЛВ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН et al. Scleroderma systemica with interstitial lung lesion: comparative clinical characteristics with patients without lung lesion. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2010;3:41–7.]
52. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R et al. Scleroderma Lung Study Group Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1641–7. Epub 2007 May 7.
53. Khanna D, Brown KK, Clements PJ et al. Systemic sclerosis interstitial lung disease – proposed recommendations for future randomized clinical trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl 58):S55–S62. Epub 2010 Jun 24.
54. Smith V, Piette Y, Van Praet JT et al. Two-year Results of an Open Pilot Study of a 2-treatment Course with Rituximab in Patients with Early Systemic Sclerosis with Diffuse Skin Involvement. *J Rheumatol.* 2013;40(1):52–7. DOI: 10.3899/jrheum.120778. Epub 2012 Nov 1.