

Оценка краткосрочной динамики общего числа В-лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом больных системной склеродермией

Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Десинова О.В., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Овсянникова О.Б., Алексанкин А.П., Глухова С.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия. 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. Kashirskoe Shosse, 34A. Moscow, 115522.

Контакты: Ананьева Лидия Петровна
lpana@yandex.ru

Contacts: Lidia Ananieva;
lpana@yandex.ru

Поступила 10.09.2019.

Цель исследования — изучить общее количества В-лимфоцитов в циркуляции у больных ССД до и через год после инициации терапии РТМ.

Материал и методы. В исследование был включен 71 пациент. Средняя длительность наблюдения составила $13,2 \pm 2,0$ мес (11–18 мес). Средняя кумулятивная доза РТМ за период наблюдения — $1,43 \pm 0,60$ г, при этом 48 пациентов получили < 2 г РТМ (группа 1, средняя доза $1,1 \pm 0,1$ г) и 23 пациента ≥ 2 г РТМ (группа 2, средняя доза $2,2 \pm 0,6$ г). Количество CD19+ лимфоцитов определялось в периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у больных и у 20 практически здоровых людей, сравнимых по полу и возрасту. У больных определение числа В-клеток проводилось до, в течение первого месяца после первого введения РТМ, через 6 мес и в конце исследования.

Результаты. Абсолютное и процентное содержание В-лимфоцитов в периферической крови больных ССД при исходном обследовании не отличалось от соответствующих показателей здорового контроля. Отмечена обратная корреляция между исходным количеством В-лимфоцитов и длительностью болезни для абсолютных значений ($R = -0,36$, $p=0,003$) и для процентных значений ($R = -0,48$, $p=0,001$). Исходное число этих клеток было достоверно ниже у получавших циклофосфамид (ЦФ). Выявлена негативная корреляция между исходным абсолютным количеством В-клеток и суммарной дозой ЦФ ($R = -0,293$, $p=0,016$). Через месяц после введения РТМ наблюдалась полная деплеция В-клеток в периферической крови. Через полгода она сохранялась в 79% случаев, однако у части больных началось восстановление популяции В-клеток. Через год от начала терапии РТМ число В-клеток было значимо ниже, чем до лечения. В большинстве случаев сохранялась полная или частичная деплеция В-лимфоцитов, и только у 10% их содержание нормализовалось. Между абсолютным количеством В-лимфоцитов и кумулятивной дозой РТМ выявлена обратная корреляция ($R = -0,237$, $p=0,048$).

Заключение. Более высокие дозы РТМ обеспечивали более существенную деплецию В-лимфоцитов и лучшую динамику легочных функций. Подходы к выбору оптимальной дозы РТМ при ССД требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: системная склеродермия, анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб.

Для ссылки: Ананьева Л. П., Гарзанова Л. А., Десинова О. В., и др. Оценка краткосрочной динамики общего числа В-лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 395–400.

SHORT-TERM ABSOLUTE B-CELL COUNTS MONITORING IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS TREATED WITH RITUXIMAB

Ananieva L.P., Garzanova L.A., Desinova O.V., Koneva O.A., Starovoytova M.N., Ovsyannikova O.B., Aleksankin A.P., Glukhova S.I.

Objective. To evaluate B-cell counts in circulation of SS patients prior to initiation and one year after completion of RTM therapy.

Subjects and methods. The study included 71 patients. Median follow up was $13,2 \pm 2,0$ months (11–18 Mo.). Average cumulative RTM dose during the follow up period was $1,43 \pm 0,60$ g, with 48 patients receiving < 2 g RTM (Group 1, mean dose $1,1 \pm 0,1$ g) and 23 patients receiving ≥ 2 g RTM (Group 2, mean dose $2,2 \pm 0,6$ g). CD19+ lymphocyte counts in peripheral blood were determined using flow cytometry in PSS patients and 20 healthy volunteers matched by sex and age. In SS patients B-cell counts were obtained before initiating RTM, within first month after first administration, then after 6 months and at the end of this study.

Results. Baseline absolute and proportional B-lymphocyte counts in peripheral blood was almost similar in SS patients and healthy subjects. Highest counts were observed in SS patients with < 3 years disease duration, showing inverse correlation between baseline absolute ($R = -0,36$, $p=0,003$) and proportional ($R = -0,48$, $p=0,001$) B cell counts and duration of the disease. Complete B-cell depletion from peripheral circulation was documented one month after RTM administration. It persisted in 79% 6 months later, although initiation of B- cell repopulation was documented in some patients. In one year after RTM initiation B-cell counts were significantly lower than at baseline. Complete or partial depletion was still there in the majority of patients with normal counts achieved only in 10% of SS patients. Inverse correlation was found between absolute B-cell count and cumulative RTM dose ($R = -0,237$, $p=0,048$).

Conclusion. Higher RTM doses resulted in more pronounced B-lymphocytes depletion and more evident improvement of lung function. Current state of practice requires further research to identify most optimal regimens in the context of personalized therapy for SS and other immune-mediated inflammatory diseases.

Key words: systemic scleroderma, anti-B-cell therapy, rituximab.

For reference: Ananieva L.P., Garzanova L.A., Desinova O.V., et al. Short-term absolute B-cell counts monitoring in systemic sclerosis patients treated with Rituximab. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 395–400 (In Russ). doi: 10.47360/1995-4484-2020-395-400

Системная склеродермия (ССД) — хроническое заболевание с плохим прогнозом, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются генерализованная васкулопатия, прогрессирующий фиброз кожи и внутренних органов. В патогенезе болезни ведущую роль играют иммунные нарушения, характеризующиеся активацией и функциональной поляризацией Т-клеток и активация В-клеточного звена иммунитета [1–3]. В ранних работах было показано повышение экспрессии рецепторов CD19 (усиливающих ответ клетки на антигенные стимулы), плотность которых на поверхности В-лимфоцитов больных ССД оказалась на 20% выше, чем у здоровых лиц [4]. Выявлены и активно изучаются разнообразные нарушения субпопуляций В-лимфоцитов. В частности, отмечено уменьшение количества В-клеток памяти и плазмобластов и увеличении числа наивных В-клеток [5, 6]. Большое значение может иметь уменьшение количества регуляторных В-клеток, синтезирующих интерлейкин (ИЛ)-10 [7]. В последние годы продемонстрировано прямое участие В-клеток в фиброзообразовании при ССД, которое опосредовано межклеточными взаимодействиями В-клеток с фибробластами, дендритными клетками, а также синтезом аутоантител, активирующих фибробласты, препятствующих деградации внеклеточного матрикса и способствующих вазоконстрикции [8]. Предполагается, что деплеция В-клеток потенциально может влиять на три кардинальных компонента патогенеза ССД, включая фиброз, аутоиммунные нарушения и васкулопатию. Основные изменения В-клеточного гомеостаза при ССД детально изложены в ряде обзоров [2, 9–11]. Известно, что анти-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию В-клеток, позитивно влияет на течение многих системных аутоиммунных болезней.

Таблица 1. Общая характеристика больных на момент включения в исследование (n=71)

Параметры	Показатели
Возраст, годы (M±s)	46.0±13.0
Женщин, %	83
Длительность болезни, годы, (M±s)	5,6 ± 4,4
Форма заболевания: лимитированная/диффузная, %	41/59
Интерстициальное поражение легких*, n (%)	66 (90)
Функциональные легочные тесты	
Форсированная жизненная емкость легких <80%, n (%)	44 (62)
Диффузионная способность легких <55%, n (%)	33 (47)
ЭХО-кардиография	
Снижение фракции изгнания левого желудочка <55%, n (%)	9 (12,7)
Систолическое давление в легочной артерии >40 мм рт.ст., n (%)	14 (19,7)
Индекс активности болезни >3 баллов, n (%)	28 (39)
Позитивность по АНФ (≥1/160), n (%)	69 (97)
в том числе позитивных по антителам к Scl 70, n (%)	52 (73)
Суточная доза глюкокортикоидов, мг, M±s	12±4,2
Число больных, ранее получавших иммуносупрессанты, n (%)	45 (63)

* По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

[2, 12]. Показано, что у больных ССД на фоне терапии препаратом ритуксимаб (РТМ), вызывающим деплецию СВ20 В-лимфоцитов, наблюдается снижение плотности кожи, стабилизацией или улучшением показателей легочной функции [13–15].

Данные об общем количестве В-клеток в периферической крови, особенно о его динамике, при ССД немногочисленны и противоречивы. Расхождения имеющихся результатов объясняются значительной гетерогенностью популяций больных в разных клинических исследованиях. По результатам имеющихся работ, средние количественные показатели при ССД не различались существенно от соответствующих значений у здоровых людей или отклонялись как в сторону повышения, так и понижения [6, 16]. Цель исследования заключалась в изучении общего количества В-клеток в циркуляции у больных ССД до и через год после инициации терапии РТМ.

Материалы и методы

В исследование был включен 71 пациент. Диагноз устанавливался по критериям ACR/EULAR [17]. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Особенности группы больных, включенных в анализ, были преобладание диффузной формы, высокий процент больных с интерстициальным поражением легких и позитивностью по антителам к топоизомеразе 1 (Scl-70).

У всех больных определялся индекс активности болезни [18]. Легочную функцию оценивали по данным спирометрии, в ходе которой определялась форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), и по диффузионной способности легких (ДСЛ); за норму принимали значения 80–120% от должных величин [19]; для анализа вычислялись различия показателей (дельта — ΔФЖЕЛ и ΔДСЛ) до и после лечения РТМ.

Показаниями для назначения РТМ были; 1) неэффективность стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами (ИС) или наличие противопоказаний к их применению; 2) ранняя стадия (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза (диффузная форма, кожный счет >14, мужской пол, высокий уровень антител к Scl-70, быстрое прогрессирование со значительным снижением ФЖЕЛ и/или ДСЛ).

Средняя длительность наблюдения составила 13,2±2,0 мес (11–18 мес). Средняя кумулятивная доза РТМ за период наблюдения составила 1,43±0,60 г, при этом 48 пациентов получили <2 г РТМ (группа 1, средняя доза 1,1±0,1 г) и 23 пациента ≥2 г РТМ (группа 2, средняя доза 2,2±0,6 г). 18 из 23 больных второй группы получили по два курса РТМ, интервал между которыми колебался от 5 до 8 мес. Из 48 больных I группы только 5 получили 2 курса РТМ с интервалом 6–7 мес. Эффект терапии оценивался врачом как хороший, удовлетворительный, без эффекта.

Количество CD19+ лимфоцитов определялось в периферической крови методом проточной цитофлуорометрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США) у больных и у 20 практически здоровых людей, сравнимых по полу (3 мужчины и 17 женщин) и возрасту

(средний возраст 46,3±11,0 лет). У здоровых процентное содержание (ПС) CD19+ В-клеток составляло в среднем 8,66±3,10%, абсолютное количество (АК) 0,16±0,08×10⁹/л. Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их АК до 0,005×10⁹/л и ниже [20]. Определение числа В-клеток проводилось, до, в течение первого месяца, через 6 мес после первого курса РТМ и в конце исследования.

Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производили расчет t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Если распределение отличалось от нормального, использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

При исходном обследовании ПС и АК В-клеток у больных ССД и в контрольной группе существенно не различалось, однако отмечались значительные колебания показателей (табл. 2). Количество В-клеток снижалось по мере нарастания длительности заболевания ($p=0,006$) (см. табл. 2). Самые высокие значения наблюдались при давности заболевания не более трех лет, при этом была отмечена обратная корреляция между исходным количеством В-клеток и длительностью болезни как для АК ($R = 0,36$, $p=0,003$), так и для ПС ($R = 0,48$, $p=0,001$).

У больных с индексом активности менее 3 баллов ($n=44$) и ≥3 баллов ($n=23$) не было отмечено значимых различий в ПС В-клеток (данные не приведены) при тенденции к более высокому их АК у неактивных больных (при большом разбросе данных 0,017–0,72×10⁹/л). При отсутствии различий по АК имела тенденция к снижению ПС при использовании ИС по сравнению с больными без этой терапии (9,67±6,70 и 12,04±8,15% соответственно, $p=0,21$). Более отчетливо это проявилось у пациентов, получавших ЦФ до включения в исследование. У них исходное ПС В-клеток в периферической крови оставалось в пределах нормы, но было значимо ниже (8,67±5,51%, $n=35$), чем у тех, кто не получал ЦФ (13,67±8,75%, $n=29$,

$p=0,028$). Аналогичное различие отмечалось и для АК В-клеток. При использовании ЦФ оно было значимо ниже (0,191±0,161×10⁹/л, $n=38$), чем у тех, кто его не получал (0,286±0,197×10⁹/л, $n=29$, $p=0,036$). Наблюдалась обратная корреляция между АК В-клеток с суммарной дозой ЦФ ($R = 0,293$, $p=0,016$). В связи с этим следует отметить, что была выявлена отчетливая обратная корреляция между уровнем ПС В-клеток и длительностью болезни у лиц, не получавших ЦФ ($R = 0,51$, $p=0,011$). Еще более выраженная обратная корреляция ($R = 0,796$, $p=0,001$) отмечена между ПС В-клеток и длительностью болезни в небольшой группе больных с активной фазой (индекс активности >3), не получавших ИС ($n=13$ чел.). Таким образом, у больных ССД исходное количество В-клеток в периферической крови оставалось в пределах нормальных величин, однако у пациентов с небольшой давностью ССД, не получавших ЦФ, оно было выше, чем у остальных.

При оценке числа В-клеток через месяц после первого введения РТМ (независимо от дозы и схемы введения) была зафиксирована полная деплеция CD20 В-клеток у всех больных. АК В-клеток в периферической крови составило в среднем 0,0022±0,0068 ($n=66$, $p=0,001$). Через 6 мес после первого введения РТМ АК В-клеток оставалось сниженным и составило 0,014±0,045 ($n=34$). Полная деплеция сохранялась у 27 (79%), неполная – у 5 больных (15%), в двух случаях (6%) число В-клеток восстановилось до нормы. В конце наблюдения АК В-клеток оставалось сниженным по сравнению с исходными показателями: 0,031±0,076×10⁹/л ($n=71$, $p=0,001$). При этом у большинства пациентов репопуляции В-клеток в циркуляции не произошло (табл. 3), нормализация числа В-клеток отмечено только у 10% пациентов.

Ранее нами впервые было показано, что как ΔФЖЕЛ, так и ΔДСЛ позитивно коррелировали с кумулятивной дозой РТМ ($R=0,295$ и 0,34 соответственно) [21]. Эти корреляции побудили нас изучить взаимосвязь между дозой РТМ и выраженностью деплеции В-клеток. Выявлена обратная корреляция количества В-клеток с кумулятивной дозой РТМ ($R=-0,237$, $p=0,048$), причем у больных с более выраженным улучшением легочной функции отмечается и более существенное снижение АК В-лимфоцитов (табл. 4).

Таблица 2. Количество В-клеток до начала терапии РТМ у больных с разной давностью заболевания

Давность болезни	Абс. количество В-клеток (×10 ⁹ /л)			Содержание В-клеток, %		
	п	М±м	Диапазон	п	М±м	Диапазон
Независимо от давности	67	0,232±0,180	0,008–0,720	64	10,9±7,5	0,7–31,3
Не более 3 лет	24	0,324±0,200*	0,025–0,674	24	14,80±7,14**	2,5–31,3
От 3 до 5 лет	14	0,209±0,150	0,069–0,640	14	10,43±8,3	2,6–28,9
Более 5 лет	29	0,167±0,180*	0,008–0,720	26	7,59±5,75**	0,7–25,8

Примечание: $p=0,006^*$, $p=0,001^{**}$

Таблица 3. Абсолютное количество В-клеток через 6 мес после первого введения РТМ и в конце наблюдения

Абсолютное количество В-лимфоцитов	Через 6 мес		В конце наблюдения	
	N=34	%	N=71	%
≤0,005×10 ⁹ /л (полная деплеция), в том числе	27	79	41	58
– не определяются	14	41	19	27
– 0,001–0,005×10 ⁹ /л	13	38	22	31
>0,005 и <0,1×10 ⁹ /л (неполная деплеция)	5	15	23	32
>0,1×10 ⁹ /л (норма)	2	6	7	10

Таблица 4. Различия параметров функции легких (Δ ФЖЕЛ и Δ ДСЛ) и абсолютного количества В-клеток в зависимости от дозы РТМ Ме [25; 75 перцентили]

Кумулятивная доза РТМ	1. Δ ФЖЕЛ, процент от должной	<i>n</i> 1	2. Δ ДСЛ, процент от должной	<i>n</i> 2	3. В-лимфоциты $\times 10^9$ /л после лечения	<i>n</i> 3
<2 г	2,4 [-1,3; 6,8]	48	-0,35 [-6,0; 3,6]	44	0,005 [0,0015; 0,023]	48
≥ 2 г	7,5 [4,1; 13,4]	23	5,05 [0,0; 9,2]	22	0,001 [0,0; 0,012]	23
P	0,01		0,001		0,037	

По нашим данным исходное количество В-клеток в периферической крови больных ССД оставалось в пределах нормальных величин, но у пациентов с небольшой давностью заболевания, не получавших ЦФ, оно было выше, чем у остальных. Предполагается, что деплеция В-клеток с помощью РТМ на ранних стадиях ССД могла бы быть более эффективной, чем стандартная терапия. Однако при проведении двух небольших плацебо-контролируемых исследований у больных с ранней стадией ССД не удалось показать преимуществ РТМ над стандартной терапией, возможно, в связи с небольшим числом больных и коротким периодом наблюдения [25, 26]. В то же время результаты открытого применения РТМ в больших по объему группах с разной продолжительностью ССД продемонстрировали снижение общей активности болезни, уменьшение кожного фиброза и улучшение функции легких [13, 15, 27, 28]. По-видимому, на разных стадиях развития заболевания РТМ может влиять на разные патогенетические процессы, однако механизмы его действия при ССД изучены пока недостаточно. Имеются данные о том, что больных ССД с большой давностью болезни и получавших только стандартную терапию, на фоне общей лимфопении количество В-лимфоцитов (CD19+) периферической крови не отличалось от соответствующего показателя у здоровых людей [30]. Отмечена негативная корреляция ($R = -0,35$) между индексом активности ССД и ПС В-клеток в периферической крови больных. В нашей группе у больных с индексом активности >3 баллов отмечена тенденция к более глубокой деплеции В-клеток после лечения РТМ, что позволяет предположить более высокую эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с высокой активностью ССД. Таким образом, в нашей группе больных исходное количество уровня В-клеток в крови оказалось важным показателем, в определенной степени, связанным с давностью болезни, активностью и предшествующей терапией ЦФ.

Применение РТМ приводило практически полной деплеции циркулирующих В-клеток в периферической крови, развивающейся в течение первого месяца после введения РТМ. Через полгода частота полной деплеции оставалась очень высокой (79%), однако у части больных началась восстановление популяции В-клеток. Через год от начала терапии РТМ число В-клеток оставалось значимо более низким по сравнению с исходным. При этом у большинства больных сохранялась полная или частичная деплеция В-лимфоцитов и только в 10% случаев их количество нормализовалось. Выраженность деплеции В-клеток относят к важным параметрам, определяющим эффективность РТМ. Обсуждая эффективность терапии у больных ССД в нашем исследовании, следует

подчеркнуть, что они получили разные курсовые дозы РТМ. При этом изначально большинство пациентов получили по 1000 мг РТМ, в последующем 23 из них (1 группа) повторно было введено еще ≥ 1 г РТМ (через 5–8 мес.) и суммарная доза составила около 2 г ($2,2 \pm 0,6$ г). Во 2 группе только 5 (10%) из 48 пациентов получили повторные курсы РТМ примерно через 6 мес, и в этой группе суммарная доза была вдвое меньше ($1,1 \pm 0,1$ г). Результаты терапии были лучше в 1 группе, что, наряду с более высокой суммарной дозой, может в определенной степени зависеть и от «дробного» введения РТМ. Это предположение согласуется с сообщением о том, что у больных РА, не ответивших на первый курс РТМ, эффективность терапии возрастает после второго курса РТМ, проведенного до репопуляции В-клеток (но не ранее чем через 6 мес после первого) [33,34]. В нашей группе через 6 мес. после введения 1 г РТМ у 15% больных ССД началась репопуляция и у 6% восстановилось число В-лимфоцитов, поэтому дополнительное введение в этот момент 1 г РТМ могло обеспечить более глубокую деплецию и соответственно лучший результат лечения. При ССД динамика количества В-клеток и их субпопуляций на фоне лечения РТМ изучена мало. По данным S Bosello и соавт. [35] после введения РТМ постепенное восстановление их числа в циркуляции начиналось через 6–12 мес., и у 5 из них, наблюдавшихся в динамике, оно оставалось значительно более низким, чем до лечения РТМ, даже через 24 мес. Другие авторы показали, что через 12 мес после начала терапии РТМ в начале процесса репопуляции В-клеток содержание их субпопуляций (наивных и клеток памяти) не восстановилось до исходного [26]. Определенный интерес представляет выявленная нами ассоциация более благоприятного клинического эффекта с более глубокой В-клеточной деплецией, выраженность которой обратно коррелирует с дозой РТМ. В настоящее время подходы к выбору оптимальной дозы РТМ при ССД, как и при других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, требуют дальнейшего изучения в рамках проблемы их персонифицированной терапии [36,37].

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

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС 2012, 464 с. [Nasonov EL, editor. Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS;2012, 464 c. (In Russ)]
- Forestier A, Guerrier T, Jouvray M, et al. Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):244–255. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.015
- Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol*. 2000;165(11):6635–6643. doi:10.4049/jimmunol.165.11.6635
- Fujimoto M, Sato S. B lymphocytes and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(6):746–51. doi: 10.1097/01.bor.0000179945.73518.28
- 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):1918–1927. doi:10.1002/art.20274
- Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, et al. Breg cells are numerically decreased and functionally impaired in patients with systemic sclerosis. Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, et al. Breg Cells Are Numerically Decreased and Functionally Impaired in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):494–504. doi:10.1002/art.39437
- Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunology Letters* 2018, 195:76–82 <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.002>.
- Sanges S, Guerrier T, Launay D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne*. 2017; 38(2):113–124. doi: 10.1016/j.revmed.2016.02.016
- Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: new evidence re-enforces the role of B cells. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(2):155–61. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.005
- Pillai S. T and B lymphocytes in fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(6):576–581. doi:10.1097/BOR.0000000000000644
- Faurschou M, Jayne DR. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Annu Rev Med*. 2014; 65:263–78. doi: 10.1146/annurev-med-070912-133235
- Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect 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.
- 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):52–57. doi: 10.3899/jrheum.120778
- Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6): 1188–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
- Gambichler T, Tigges C, Burkert B, Höxtermann S, Altmeyer P, Kreuter A. Absolute count of T and B lymphocyte subsets is decreased in systemic sclerosis. *Eur J Med Res*. 2010;15(1):44–46. doi:10.1186/2047-783x-15-1-44
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11): 1747–1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- 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):592–598. doi:10.1136/ard.60.6.592
- Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(Suppl. 5):65–67. doi: 10.1093/rheumatology/ken313
- Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2993–2999. doi:10.1002/art.23902
- Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и соавт. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(3): 265–273 [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265–273. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-265-273>
- 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: 10.2353/ajpath.2006.060205
- Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. BAFF antagonist attenuates the development of skin fibrosis in tight-skin mice. *J Invest Dermatol*. 2007;127(12):2772–80. doi: 10.1038/sj.jid.5700919
- Dumoitier N, Chaigne B, Alexis Regent A, et al. Scleroderma Peripheral B Lymphocytes Secrete Interleukin-6 and Transforming Growth Factor and Activate Fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2017; 69 (5): 1078–1089. doi: 10.1002/art.40016
- 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):578–583. doi:10.1002/art.24249
- Boonstra M, Meijis J, Dorjée AI, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open* 2017;3:e000384. doi:10.1136/rmdopen-2016-000384
- Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4): 428–436. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
- Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 46(5): 625–631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
- Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Acta Clin Belg*. 2018;73(2):119–125. doi: 10.1080/17843286.2017.1372244
- Gumkowska-Sroka O, Jagoda K, Owczarek A, et al. PJ. Cytometric Characterization of Main Immunocompetent Cells in Patients with Systemic Sclerosis: Relationship with Disease Activity and Type of Immunosuppressive Treatment. *J Clin Med*. 2019;8(5):625. doi:10.3390/jcm8050625
- Dass S, Rawston AS, Vital EM, et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2993–9. doi: 10.1002/art.23902
- Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B-cells depletion. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):603–8. doi: 10.1002/art.30152
- Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis. Predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1273–9. doi: 10.1002/art.27359
- Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results

- from the SINRISE trial. *J Rheumatol*. 2010;37(5):917-27. doi: 10.3899/jrheum.090442.
35. 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: R54. doi: 10.1186/ar2965
 36. Reddy V, Leandro M. Variability in clinical and biological response to rituximab in autoimmune disease: an opportunity for personalized therapy? *Int J Clin Rheumatol*. 2014; 9(3):279-93. doi: 10.2217/ijr.14.18
 37. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57 (Прил. 1):3–40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57:1-40. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-3-40

Ананьева Л.П. ORCID: 0000-0002-3248-6426
Гарзанова Л.А. ORCID: 0000-0002-5012-0540
Десинова О.В. ORCID: 0000-0002-0283-9681
Конева О.А. ORCID: 0000-0003-3650-7658
Старовойтова М.Н. ORCID: 0000-0002-1004-9647
Овсянникова О.Б. ORCID: 0000-0003-2667-4284
Алексанкин А.П. ORCID: 0000-0001-6686-0896
Глухова С.И. ORCID: 0000-0002-8843-705X