

Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией

Л.П. Ананьева¹, Л.А. Гарзанова¹, О.А. Конева¹, М.Н. Старовойтова¹, О.В. Десинова¹,
О.Б. Овсянникова¹, Р.У. Шаяхметова¹, М.В. Черкасова¹, А.П. Алексанкин¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

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

Контакты: Ананьева Лидия Петровна:
ananieva@iramn.ru
Contacts: Lidia Ananyeva,
ananieva@iramn.ru

Поступила 16.09.2021
Принята 21.12.2021

Целью исследования было изучение связи между динамикой уровней антинуклеарных факторов (АНФ) и аутоантител к топоизомеразе I (анти-Топо I) у пациентов с системной склеродермией (ССД) и эффективностью терапии ритуксимабом (РТМ).

Материал и методы. В исследование было включено 88 пациентов (73 женщины) со средним возрастом 47 (17–71) лет. Средняя длительность болезни составила 5,9±4,8 года. Средний период наблюдения превысил 2 года (27 (12–42) мес.).

Результаты. В конце исследования статистически значимо снизились выраженность кожного фиброза и индекс активности заболевания, улучшились показатели легочной функции, была уменьшена суточная доза преднизолона. Статистически значимо уменьшилось число пациентов с высокими титрами АНФ, снизились средние значения титра анти-Топо I, при этом между АНФ и анти-Топо I выявилась умеренная положительная статистически значимая корреляция ($r=0,403$). В группе пациентов, позитивных по анти-Топо I, снижение индекса активности, увеличение форсированной жизненной емкости и диффузионной способности легких, степень деплеции В-лимфоцитов были статистически значимо более выраженными по сравнению с анти-Топо I-негативными пациентами.

Заключение. У пациентов с системной склеродермией применение РТМ приводит к снижению титров АНФ и анти-Топо I, ассоциирующемуся с клинической эффективностью терапии. Можно предположить, что терапия РТМ особенно показана при субтипе ССД, связанном с гиперпродукцией анти-Топо I.

Ключевые слова: системная склеродермия, антитела к топоизомеразе I, интерстициальное поражение легких, ритуксимаб

Для цитирования: Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ, Черкасова МВ, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):57–63.

ANTI-TOPOISOMERASE 1 ANTIBODY LEVEL CHANGES AFTER B CELL DEPLETION THERAPY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Lidia P. Ananyeva¹, Lyudmila A. Garzanova¹, Olga A. Koneva¹, Mayya N. Starovoytova¹, Oxana V. Desinova¹,
Olga B. Ovsyannikova¹, Rushana U. Shayakhmetova¹, Mariya V. Cherkasova¹, Andrey P. Aleksankin¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim of our study was to assess the relationship between the changes of antinuclear autoantibodies (ANA) and autoantibodies to topoisomerase 1 (anti-Topo 1) in systemic sclerosis (SSc) patients on rituximab (RTX) therapy. **Materials and methods.** The prospective study included 88 patients (73 women) with a mean age of 47 (17–71) years. The mean disease duration was 5.9±4.8 years. The mean follow-up period was more than 2 years (27 (12–42) months).

Results. We documented a statistically significant change in skin score, the disease activity index, improvement of pulmonary function and reduction of mean dose of prednisolone after RTX treatment. There was a significant decrease in the number of patients with high levels of ANA and overall decrease of the ANA and anti-Topo 1 levels. A moderate positive statistically significant correlation was found between ANA and anti-Topo 1 ($r=0.403$). In the group of patients positive for anti-Topo 1 there were a more pronounced depletion of B lymphocytes, significantly higher increase in forced vital capacity and diffusion capacity, decrease in the disease activity index, compared with a patients negative for anti-Topo 1.

Conclusions. We observed the decline in the level of ANA and anti-Topo 1 in SSc patients after RTX therapy and it was correlated by an improvement of the main outcome parameters of the disease. Therefore, anti-Topo 1 positivity could be considered as a predictor of a better response to RTX treatment, especially in SSc patients with hyperproduction of anti-Topo 1.

Key words: systemic sclerosis, antinuclear antibody, anti-topoisomerase 1 antibody, interstitial lung disease, rituximab
For citation: Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU, Cherkasova MV, Aleksankin AP, Nasonov EL. Anti-topoisomerase 1 antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):57–63 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63

Системная склеродермия (ССД) — системное иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), в основе патогенеза которого лежат иммунные нарушения, сочетающиеся с вазоспастическими сосудистыми реакциями и приводящие

к активации фиброобразования и неконтролируемому отложению компонентов внеклеточного матрикса в тканях [1]. Для ССД, как и для других ИВРЗ, характерна гиперпродукция аутоантител к широкому спектру ядерных и цитоплазматических молекул

(АНФ, антинуклеарные факторы), общепринятыми методами определения которых являются непрямая иммунофлюоресценция, а также иммуноферментный метод, иммуноблот и др. [2–4]. Наряду с антителами к центромере (АЦА) и РНК-полимеразе III, к специфичным для ССД относят антитела к негистоновому хромосомному белку Scl-70, представляющему собой фермент топоизомеразу I с молекулярной массой 70 кДа (анти-Топо 1). При ССД выявление «склеродермических» антител не только имеет диагностическое значение (в рамках классификационных критериев ССД) [5], но и позволяет выделить клинико-иммунологические субтипы, характеризующиеся различным спектром поражения внутренних органов, определяющих прогноз заболевания [6]. Анти-Топо 1, выявляемые у трети пациентов с ССД, ассоциируются с развитием быстро прогрессирующего фиброза кожи, интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), дигитальных язв и высокой летальностью [7–9].

По современным представлениям, нарушение В-клеточной толерантности играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе ССД и других ИВРЗ [10, 11]. Однако конкретные механизмы, лежащие в основе гиперпродукции анти-Топо 1, и их патогенетическое значение (как и аутоантител, выявляемых при других ИВРЗ) до конца не ясны [12]. О потенциальном патогенетическом значении иммунного ответа к Топо 1 свидетельствуют следующие факты. По данным экспериментальных исследований, иммунизация мышей Топо 1 индуцирует синтез анти-Топо 1 и развитие фиброза кожи и легких [13, 14]. В ткани легких у пациентов с ССД отмечено увеличение экспрессии Топо 1 [15], а в крови у пациентов с ИЗЛ – числа аутореактивных CD4+ Т-клеток, специфичных в отношении Топо 1 и имеющих Th17-«провоспалительный» фенотип, обладающих «провоспалительным» фенотипом [16]. У некоторых пациентов с ССД снижение уровня анти-Топо 1 на фоне лечения ассоциируется с более «мягким» течением заболевания [17, 18]. Однако, по данным других исследований, динамика уровня анти-Топо 1 на фоне терапии, в том числе

после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, незначительна или отсутствует [19–21].

Перспективное направление лечения ССД связано с анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ), представляющим собой химерные моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов [22, 23]. Клиническая эффективность РТМ при ССД продемонстрирована в многочисленных исследованиях [24–29]. При этом предварительные результаты свидетельствуют о том, что снижение титров АНФ на фоне лечения РТМ у пациентов с ССД, ассоциируется с положительной динамикой кожного счета [30, 31], а у пациентов с ССД, в сыворотках которых исходно выявлялись анти-Топо 1, эффективность терапии РТМ выше, чем циклофосфамидом [32].

Все это вместе взятое послужило основанием для проведения исследования, целью которого было изучение связи между динамикой уровней антинуклеарных факторов и аутоантител к топоизомеразе I у пациентов с системной склеродермией и эффективностью терапии ритуксимабом.

Материалы и методы

В исследование включено 88 пациентов (возраст – от 17 до 71 года; длительность болезни – от 1 года до 30 лет) с достоверным диагнозом ССД по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2013 г. [5], получавших лечение РТМ (табл. 1).

Основанием для назначения РТМ были тяжелое течение заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза или недостаточная эффективность стандартной терапии [26, 33]. Для оценки эффективности терапии РТМ, наряду с оценкой основных параметров, характеризующих активность заболевания [34], определяли кожный счет [35], форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионную способность легких (ДСЛ) с использованием спирометрии (Master Screen PFT, Viasys, Германия). Результаты функциональных легочных тестов приведены в процентах от должных значений. За норму принимали значения 80–120% от должного и для ФЖЕЛ, и для ДСЛ. Диагноз интерстициальной пневмонии устанавливался на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). АНФ определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеток Нер-2 (Immco, США). За верхнюю границу нормы принимали титры АНФ $\leq 1:160$. Анти-Топо 1 и АЦА выявляли с использованием иммуноферментного метода (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Верхняя граница нормы для анти-Топо 1 составила 25 Ед/мл, для АЦА – 10,0 Ед/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя). Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлюорометрии (анализатор Cytoomics FC 500, Beckman Coulter, США). Нормальный уровень клеток в периферической крови составил 6–19%, 0,1–0,5 $\times 10^9$ /л. Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови до уровня $\leq 0,005 \times 10^9$ /л. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого

Таблица 1. Общая характеристика больных (n=88)

| Параметры | Значение |
|---|-----------|
| Возраст (годы), М±σ | 47±13 |
| Пол, n (%) | |
| – женский | 73 (83) |
| – мужской | 15 (17) |
| Форма ССД, n (%) | |
| – лимитированная | 30 (34) |
| – диффузная | 50 (57) |
| – перекрестная | 8 (9) |
| Пациенты с интерстициальной пневмонией, n (%) | 70 (80) |
| Длительность заболевания (годы), М±σ | 5,9±4,8 |
| Длительность наблюдения (мес.), М±σ | 26,3±10,7 |
| Средняя доза преднизолона (мг/сут.), М±σ | 11,7±4,4 |
| Пациенты, принимавшие иммунодепрессанты при включении в исследование, n (%) | 37 (42) |
| Суммарная доза РТМ (г), М±σ | 2,9±1,1 |
| Позитивность по АНФ Нер-2, n (%) | 88 (100%) |
| Анти-Топо 1, n (%) | 63 (75) |
| АЦА, n (%) | 3 (3,4) |

Примечание: ССД – системная склеродермия; РТМ – ритуксимаб; АНФ – анти-нуклеарный фактор; анти-Топо 1 – аутоантитела к топоизомеразе I; АЦА – антитела к центромере

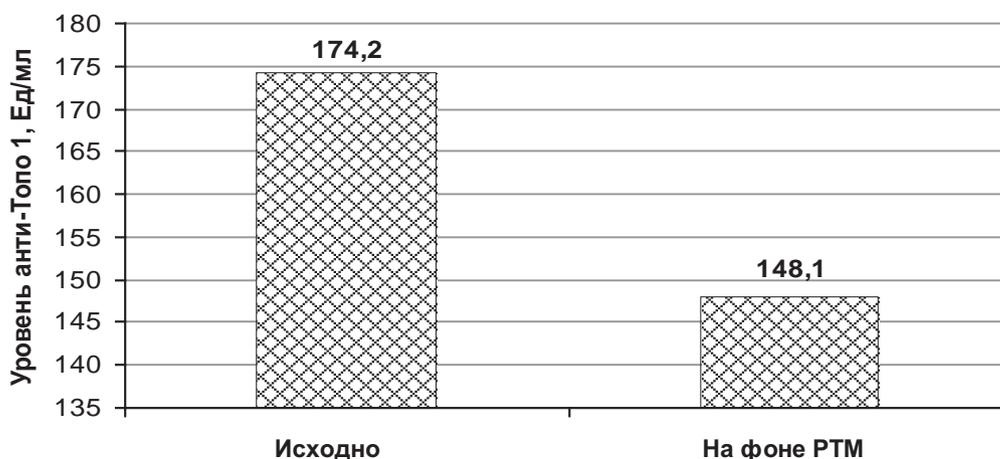


Рис. 1. Динамика уровня анти-Топо 1 на фоне терапии РТМ (n=63)

параметра использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии отмечалось существенное улучшение основных клинических параметров заболевания (табл. 2). Статистически значимо снизились выраженность кожного фиброза (кожный счет) и индекс активности заболевания, улучшились показатели легочной функции, была уменьшена суточная доза преднизолона.

На фоне лечения РТМ отмечено снижение числа пациентов с высокими титрами АНФ. Так, до лечения низкие титры АНФ (от 1/160 до 1/320) были определены у 18 пациентов, высокие ($\geq 1/640$) – у 70 пациентов. После лечения число пациентов с низкими титрами увеличилось почти вдвое – до 47 человек, число пациентов с высокими титрами уменьшилось до 41 человека ($p=0,00001$). Параллельно уменьшению титров АНФ (данные не представлены), у пациентов, позитивных по анти-Топо 1, отмечено снижение концентрации этих антител с $174,2 \pm 50,1$ до $148,1 \pm 66,1$ Ед/мл ($p=0,0009$) (рис. 1). Из 63 исходно позитивных по анти-Топо 1 пациентов у 5 (7,9%) уровень этих антител снизился до нормальных значений. Отсутствие анти-Топо 1 сопровождалось отчетливым улучшением кожного счета ($-7,4$ балла). Снижение титров АНФ коррелировало с уменьшением выраженности кожного фиброза (снижение кожного счета) ($r=0,26$; $p=0,014$).

Данные, касающиеся эффективности терапии РТМ в зависимости от исходного обнаружения анти-Топо 1, представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, эффективность терапии РТМ по динамике индекса активности, функции легких и поражения кожи в группе анти-Топо 1-позитивных пациентов была статистически значимо выше, чем у анти-Топо 1-негативных.

Обсуждение

Полученные результаты дополняют и расширяют материалы наших предыдущих исследований [25, 26] и исследований других авторов [27, 28, 36–38], свидетельствующих об эффективности РТМ в отношении общей активности ССД, фиброза кожи и легких. Особый интерес представляют данные о снижении уровня анти-Топо 1 и более высокой эффективности РТМ у пациентов

с анти-Топо 1-позитивным субтипом ССД. Это в определенной степени соответствует данным, касающимся эффектов РТМ при других ИВРЗ. Так, при системной красной волчанке лечение РТМ приводит к снижению титров антител к двуспиральной ДНК, антител к кардиолипину [39–41] и антител к С1q [42], а у пациентов с ревматоидным артритом (РА) – ревматоидных факторов (РФ), антител к виментину и, в меньшей степени, антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦБ) [43–45]. Сходные результаты в отношении динамики антинейтрофильных цитоплазматических антител продемонстрированы у пациентов с системными васкулитами [46, 47], антител к базальной мембране клубочка – у пациентов с синдромом Гудпасчера [48, 49], антител к рецептору фосфолипазы А2 – у пациентов с мембранозной нефропатией [50, 51], антител к тромбоцитам – у пациентов с иммунной тромбоцитопенией [52], антител к эритроцитам – у пациентов

Таблица 2. Динамика клинических параметров заболевания на фоне терапии РТМ (n=88)

| Параметры | До лечения РТМ | После лечения РТМ | p |
|---|----------------|-------------------|-------|
| Кожный счет (баллы), М±σ | 11,21±9,33 | 6,19±4,74 | 0,001 |
| Индекс активности заболевания (баллы), М±σ | 2,9±1,74 | 1,36±1,15 | 0,001 |
| ФЖЕЛ (% от должного), М±σ | 76,35±19,65 | 84,37±21,04 | 0,001 |
| ДСЛ (% от должного), М±σ | 45,56±17,72 | 47,62±16,96 | 0,019 |
| Абсолютное количество В-лимфоцитов ($\times 10^9/л$), М±σ | 0,224±0,19 | 0,0175±0,058 | 0,001 |
| Доза преднизолона (мг), М±σ | 11,7±4,4 | 9,2±3,2 | 0,001 |

Примечание: РТМ – ритуксимаб; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких

Таблица 3. Различия основных параметров заболевания до и после лечения РТМ в зависимости от позитивности по анти-Топо 1 (n=88)

| Параметры | Анти-Топо 1-позитивные (n=63) | Анти-Топо 1-негативные (n=25) | p |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Дельта индекса активности, баллы | 1,79 | 0,9 | 0,001 |
| Дельта КС, баллы | 4,9 | 5,2 | нз |
| Дельта ФЖЕЛ, % от должного | 8,64 | 6,46 | 0,001 |
| Дельта ДСЛ, % от должного | 2,86 | 0,032 | 0,001 |

Примечание: КС – кожный счет; нз – не значимы; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких

с аутоиммунной гемолитической анемией [53], антител к островковым клеткам поджелудочной железы – у пациентов с сахарным диабетом [54]. При РА высокий базальный уровень РФ и АЦЦБ ассоциируется с эффективностью терапии РТМ [55, 56]. У пациентов с иммунной тромбоцитопенией отсутствие антител к тромбоцитам коррелировало с резистентностью к терапии РТМ [57], а позитивность по АНФ, напротив, оказалась предиктором хорошего ответа на РТМ [58]. Клиническая эффективность терапии РТМ при ИВРЗ в целом и ССД в частности и снижение титров аутоантител коррелируют с выраженностью деплеции В-клеток [59], что соответствует полученным нами результатам. По данным литературы, у пациентов с диффузной формой ССД, получавших РТМ в течение 5 лет, увеличение ФЖЕЛ и уменьшение кожного счета коррелировали со снижением титров АНФ и анти-Топо 1 [30]. При этом временная отмена РТМ привела к нарастанию уровня анти-Топо 1 и выраженности кожного фиброза, а возобновление терапии – к положительной динамике клинических проявлений ССД. По данным другого исследования, у пациентов с ССД, получивших терапию РТМ, отмечено снижение уровня АНФ и «склеродермических» аутоантител, что коррелировало с положительной динамикой активности ССД и уменьшением кожного фиброза [31]. Следует подчеркнуть, что на фоне лечения РТМ уменьшение титров анти-Топо 1 не ассоциируется с параллельным снижением концентрации IgM- и IgG-антител к вирусу Эпштейна – Барр [30]. Это свидетельствует об относительной специфичности эффекта РТМ в отношении подавления синтеза аутоантител. Важные результаты получены М. Voonstra и соавт. [60], которые обнаружили связь между прогрессированием ССД и увеличением концентрации анти-Топо 1 как IgG-, так и IgM-изотипов, в то время как выявление только IgG анти-Топо 1 не коррелировало с характером течения заболевания. При этом титры IgG анти-Топо 1 были стабильными и не зависели от активности ССД, в то время как титры IgM анти-Топо 1 существенно колебались в сторону как повышения, так и снижения. Это может отражать развитие двух типов иммунного ответа к Топо 1 при ССД. Один тип связан с зависимой от Т-клеток активацией длительноживущих плазматических клеток (ПК), синтезирующих IgG анти-Топо 1 в отсутствие дополнительных антигенных стимулов. Второй тип, зависящий от перманентной активации Toll-подобных рецепторов короткоживущих плазматических клеток, синтезирующих IgM анти-Топо 1, более адекватно отражает текущий иммуновоспалительный процесс. Однако природа внешних стимулов, индуцирующих активацию Toll-подобных рецепторов, не ясна и требует специального изучения. Основываясь на этих данных, можно предположить, что точкой приложения РТМ при ССД

является субпопуляция аутологичных аутоантитело-синтезирующих короткоживущих В-клеток с фенотипом CD20+ CD19^{med+} IgD-CD27^{hi} CD39^{hi} и/или активированных «переключенных» (switch) В-клеток памяти (CD19+ IgD-CD27+ CD38-CD95+) [61], которые «чувствительны» к деплеции РТМ [62]. Примечательно, что увеличение уровня этих В-клеток в периферической крови статистически значимо ассоциируется с высокой концентрацией анти-Топо 1 и развитием легочного фиброза [61]. Другой потенциальный механизм действия РТМ может быть связан с подавлением Т-клеточного иммунного ответа. Уровень аутореактивных к Топо 1 CD4+ Т-клеток выше у пациентов с ССД, в сыворотках которых были обнаружены анти-Топо 1, чем у пациентов с отрицательными результатами определения анти-Топо 1 [16]. При этом Топо 1+ Т-клетки имеют Th17-«провоспалительный» фенотип, а увеличение их уровня ассоциируется с развитием ИЗЛ, снижением ФЖЕЛ и ДСЛ. В связи с этим представляют интерес данные о том, что при ИВРЗ и в частности при РА экспрессия CD20 наблюдается не только на В-, но и Т- [63] и Th17-клетках [64], а РТМ индуцирует деплецию Т- [63] и Th17-клеток [65] и снижение Th17-клеточного иммунного ответа, проявляющегося синтезом интерлейкина (ИЛ) 22 и ИЛ-17 [65]. Наконец, поскольку у пациентов с ССД синтез ИЛ-6 Топо 1-специфичными Т-клетками имеет ключевое значение для эффективной активации и продукции анти-Топо 1 аутологичными В-клетками [66], можно предположить, что снижение уровня анти-Топо 1 на фоне лечения РТМ может быть связано с деплецией В-клеток, синтезирующих ИЛ-6 [67, 68]. Следует напомнить, что ИЛ-6 обладает выраженной профибротической активностью [69], а его ингибция рассматривается как перспективный метод терапии ССД [70, 71].

Таким образом, у пациентов с ССД применение РТМ приводит к снижению титров АНФ и анти-Топо 1, ассоциирующемуся с клинической эффективностью терапии. Можно предположить, что терапия РТМ особенно показана при субтипе ССД, связанном с гиперпродукцией анти-Топо 1.

Прозрачность исследования

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

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
- Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):340-354. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011
- Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):86-99. [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya*
- Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
- Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):715-726. doi: 10.1038/s41584-020-00522-w
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098

6. Tiniakou E, Crawford J, Darrah E. Insights into origins and specificities of autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(6):486-494. doi: 10.1097/BOR.0000000000000834
7. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):112-116. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238
8. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):465-476. doi: 10.1002/art.41153
9. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032457. doi: 10.1177/1759720X211032457
10. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett*. 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
11. Melissaropoulos K, Daoussis D. B cells in systemic sclerosis: From pathophysiology to treatment. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2621-2631. doi: 10.1007/s10067-021-05665-z
12. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
13. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Immunization with DNA topoisomerase I and Freund's complete adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3575-3585. doi: 10.1002/art.30539
14. Mehta H, Goulet PO, Nguyen V, Pérez G, Koenig M, Senécal JL, et al. Topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells induce autoantibody response as well as skin and lung fibrosis. *Autoimmunity*. 2016;49(8):503-513. doi: 10.1080/08916934.2016.1230848
15. Cottrell TR, Askin F, Halushka MK, Casciola-Rosen L, McMahan ZH. Expression of the autoantigen topoisomerase-I is enriched in the lung tissues of patients with autoimmune interstitial lung disease: A case control study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(11):657-661. doi: 10.1002/acr2.11191
16. Fava A, Cimbro R, Wigley FM, Liu QR, Rosen A, Boin F. Frequency of circulating topoisomerase-I-specific CD4 T cells predicts presence and progression of interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):99. doi: 10.1186/s13075-016-0993-2
17. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1074-1084. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1074::AID-ANR18>3.0.CO;2-E
18. Einhaus J, Pecher AC, Asteriti E, Schmid H, Secker KA, Duerr-Stoerzer S, et al. Inhibition of effector B cells by ibrutinib in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):66. doi: 10.1186/s13075-020-02153-8
19. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1363-1373. doi: 10.1002/art.10977
20. Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(10):1135-1140. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1135
21. Henes J, Glaeser L, Kötter I, Vogel W, Kanz L, Klein R. Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):451-456. doi: 10.1093/rheumatology/kew319
22. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.).]
23. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
24. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solov'yev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
25. Ананьева ЛП, Денисова ОВ, Конева ОА, Старовойтова МН, Юткина НН, Волков АВ, и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):514-523. [Ananieva LP, Desinova OV, Koneva OA, Starovoitova MN, Yutkina NN, Volkov AV, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):514-523 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-1542
26. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. 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, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoitova MN, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265-273 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
27. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafrani Z, Abdollahi N. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSc): Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):3897-3918. doi: 10.1007/s10067-021-05698-4
28. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550
29. de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
30. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, Meilinger M, Demel U, Stradner MH, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: A promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):519-520. doi: 10.3109/03009742.2015.1069888
31. Bonroy C, Smith V, Deschepper E, De Keyser F, Devreese K. Specific antinuclear antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis are associated with improvement of skin thickening. *J Rheumatol*. 2016;43(1):247-249. doi: 10.3899/jrheum.150105
32. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol*. 2019;46(11):1006-1013. doi: 10.1111/1346-8138.15079
33. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
34. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo 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
35. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, Huffstutter JE, Loadholt CB, LeRoy EC. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4(4):367-369.
 36. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al.; for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):979-987. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816
 37. Hughes M, Denton CP, Khanna D. Rituximab for the treatment of systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):489-491. doi: 10.1093/rheumatology/keaa675
 38. Tang R, Yu J, Shi Y, Zou P, Zeng Z, Tang B, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
 39. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3612-3622. doi: 10.1002/art.22211
 40. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1208-1215. doi: 10.1093/rheumatology/ker526
 41. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, Hsieh HJ, Monroe JG, Behrens TW, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(2):146-157. doi: 10.1177/0961203309350752
 42. Цаянн МЭ, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к компоненту С1q комплемента у больных системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. *Терапевтический архив.* 2013;85(5):53-59. [Tsanian ME, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Solov'ev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus treated by rituximab. *Terapevticheskii arkhiv.* 2013;85(5):53-59 (In Russ.)].
 43. Cambridge G, Leandro MJ, Lahey LJ, Fairhead T, Robinson WH, Sokolove J. B cell depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Multiplex bead array reveals the kinetics of IgG and IgA antibodies to citrullinated antigens. *J Autoimmun.* 2016;70:22-30. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.010
 44. Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(1):8-17. doi: 10.1111/cei.12114
 45. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, Dorner T, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
 46. Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1045-1053. doi: 10.1002/art.40032
 47. van Dam LS, Dirikgil E, Bredewold EW, Ray A, Bakker JA, van Kooten C, et al. PR3-ANCA predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(8):1408-1417. doi: 10.1093/ndt/gfaa066
 48. Heitz M, Carron PL, Clavarino G, Jouve T, Pinel N, Guebre-Egziabher F, et al. Use of rituximab as an induction therapy in anti-glomerular basement-membrane disease. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):241. doi: 10.1186/s12882-018-1038-7
 49. Uematsu-Uchida M, Ohira T, Tomita S, Satonaka H, Tojo A, Ishimitsu T. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17801. doi: 10.1097/MD.00000000000017801
 50. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1543-1550. doi: 10.1681/ASN.2010111125
 51. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2545-2558. doi: 10.1681/ASN.2014070640
 52. Arnold DM, Vrbensky JR, Karim N, Smith JW, Liu Y, Ivetic N, et al. The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017;178(2):302-307. doi: 10.1111/bjh.14664
 53. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2015;125(21):3223-3229. doi: 10.1182/blood-2015-01-588392
 54. Yu L, Herold K, Krause-Steinrauf H, McGee PL, Bundy B, Pugliese A, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab selectively suppresses specific islet antibodies. *Diabetes.* 2011;60(10):2560-2565. doi: 10.2337/db11-0674
 55. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: Pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1575-1580. doi: 10.1136/ard.2010.148759
 56. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):329-336. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
 57. Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M, van der Holt B, de Haas M, Zwaginga JJ; Dutch HOVON 64 Study Group. Lack of detectable autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood.* 2017;129(25):3389-3391. doi: 10.1182/blood-2016-11-751719
 58. Wang YM, Yu YF, Liu Y, Liu S, Hou M, Liu XG. The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2020;25(1):139-144. doi: 10.1080/16078454.2020.1740430
 59. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: Successes, failures and future perspectives. *Kidney Int.* 2020;97(5):885-893. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025
 60. Boonstra M, Bakker JA, Grummels A, Ninaber MK, Ajmone Marsan N, Wortel CM, et al. Association of anti-topoisomerase I antibodies of the IgM isotype with disease progression in anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1897-1904. doi: 10.1002/art.41403
 61. Simon D, Balogh P, Erdő-Bonyár S, Böröcz K, Minier T, Czirják L, et al. Increased frequency of activated switched memory B cells and its association with the presence of pulmonary fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis patients. *Front Immunol.* 2021;12:686483. doi: 10.3389/fimmu.2021.686483
 62. Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 1):S3. doi: 10.1186/ar3908
 63. Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalippke K, Scholz K, et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3563-3571. doi: 10.1002/art.24998. PMID: 19950291
 64. Eggleton P, Bremer E, Tarr JM, de Bruyn M, Helfrich W, Kendall A, et al. Frequency of Th17 CD20+ cells in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients is higher compared to healthy subjects. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R208. doi: 10.1186/ar3541

65. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1507-1516. doi: 10.1002/art.30314
66. Kuwana M, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of soluble and cell surface factors regulating anti-DNA topoisomerase I autoantibody production demonstrates synergy between Th1 and Th2 autoreactive T cells. *J Immunol.* 2000;164(12):6138-6146. doi: 10.4049/jimmunol.164.12.6138
67. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, 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):954-966. doi: 10.2353/ajpath.2006.060205
68. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spanò C, Angelucci C, Tolusso B, 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
69. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41420-021-00437-9
70. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):632-640. [Ananyeva LP. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):632-640 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
71. Shima Y. The benefits and prospects of interleukin-6 inhibitor on systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(2):294-301. doi: 10.1080/14397595.2018.1559909

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>
Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>
Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>
Десинова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>
Овсянникова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>
Шаяхметова Р.У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>
Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>
Александркин А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>