

Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии

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

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

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

Контакты:

Гарзанова Людмила
Александровна,
lyuda-garzanova@
yandex.ru

Contacts:

Liudmila Garzanova,
lyuda-garzanova@
yandex.ru

Поступила 19.12.2022

Принята 21.02.2023

Введение. Ритуксимаб (РТМ) длительное время используется при системной склеродермии (ССД) и показал хорошую эффективность в лечении кожного фиброза и поражения легких. Однако данных о переносимости и отдаленных нежелательных явлениях (НЯ) на фоне терапии РТМ при ССД недостаточно.

Целью настоящего исследования была оценка переносимости и безопасности ритуксимаба у пациентов с системной склеродермией при длительном наблюдении.

Материал и методы. В открытое проспективное исследование был включен 151 пациент с ССД, получивший по крайней мере одну инфузию РТМ. В этой группе преобладали женщины (83%). Возраст больных составил в среднем $47,9 \pm 13,4$ года; продолжительность заболевания — $6,4 \pm 5,8$ года; период наблюдения после первой инфузии РТМ — $5,6 \pm 2,6$ года (845,6 пациенто-лет (ПЛ)). Во всех случаях РТМ назначался в дополнение к базисной терапии преднизолоном и/или иммуносупрессантами. НЯ оценивались и регистрировались врачом в стационаре сразу после инфузии РТМ, а затем путем опроса пациентов в течение всего периода наблюдения. Учитывались все причины смерти, независимо от лечения.

Результаты. Всего было зарегистрировано 85 (56%) НЯ; общая частота НЯ составила 10/100 ПЛ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 8–12). Наибольшая частота всех НЯ наблюдалась в первые 6 месяцев после первого курса РТМ, однако по степени тяжести это были в основном легкие и умеренные НЯ (71%). Наиболее частыми НЯ были инфекции — они наблюдались в 40% случаев, при этом серьезных оппортунистических инфекций не было. Общая частота всех инфекций составила 7,1/100 ПЛ (95% ДИ: 5,5–9), серьезных инфекций — 1,5/100 ПЛ (95% ДИ: 0,9–2,6). Инфузионные реакции возникли у 8% больных. Другие НЯ отмечены у 3% (0,6/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,3–1,4). Общая частота серьезных НЯ составила 18% (3,2/100 ПЛ; 95% ДИ: 2,2–4,6). При изучении уровня иммуноглобулина G (IgG) в динамике у 78 пациентов было отмечено его статистически значимое снижение на фоне терапии РТМ, однако средние значения оставались в пределах нормы. Зафиксировано 17 летальных исходов (2/100 ПЛ; 95% ДИ: 1,3–3,2). В большинстве случаев больные умерли от прогрессирования недостаточности функций жизненно важных органов, возникшей до начала лечения РТМ.

Заключение. В данном исследовании профиль безопасности РТМ при ССД был оценен как благоприятный. Он был сходным с профилем НЯ при использовании РТМ для лечения других аутоиммунных заболеваний. При увеличении кумулятивной дозы РТМ увеличения числа НЯ не наблюдалось. Летальность была сравнима с таковой при других тяжелых аутоиммунных заболеваниях в обсервационных исследованиях. Мониторинг уровня IgG полезен для раннего выявления риска развития инфекционных осложнений у пациентов с ССД, получающих РТМ. РТМ можно рассматривать как относительно безопасный препарат в комплексной терапии ССД, когда стандартная терапия неэффективна или невозможна.

Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, нежелательные явления

Для цитирования: Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Старовойтова МН, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ, Глухова СИ. Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):199–206.

SAFETY AND TOLERABILITY OF RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Liudmila A. Garzanova, Lidia P. Ananyeva, Olga A. Koneva, Oxana V. Desinova, Mayya N. Starovoytova,
Olga B. Ovsyannikova, Rushana U. Shayakhmetova, Svetlana I. Glukhova

Introduction. Rituximab (RTX) has been used for the treatment of systemic sclerosis (SSc) for a long time and has shown good efficacy for skin fibrosis and interstitial lung disease. However, data on tolerability and long-term adverse events (AEs) during RTX therapy in SSc are insufficient.

Objective. The aim of this study was to assess the tolerability and safety of RTX in patients with SSc in a long-term prospective follow-up.

Materials and methods. Our open-label prospective study included 151 SSc patients who received at least one RTX infusion. The mean age of the patients was 47.9 ± 13.4 years; the majority of them were women (83%). The mean disease duration was 6.4 ± 5.8 years. The mean follow-up period after the first RTX infusion was 5.6 ± 2.6 years (845.6 patient-years (PY)). All patients received RTX in addition to ongoing therapy with prednisone and/or immunosuppressants. AEs were assessed and recorded by a doctor in the hospital immediately after RTX infusion, then by patient reported outcome during the observation period. All causes of death were considered, regardless of treatment.

Results. A total of 85 (56%) AEs were registered, the overall incidence of AEs was 10/100 PY (95% confidence interval (95% CI): 8–12). The highest frequency of all AEs was observed in the first 2–6 months after the first course of RTX, however, these were mainly mild and moderate AEs (71%). The most frequent AEs were infections, they were observed in 40% of cases, with no serious opportunistic infections reported. The overall incidence of all infections was 7.1/100 PY (95% CI: 5.5–9), serious infections — 1.5/100 PY (95% CI: 0.9–2.6). Infusion reactions occurred in 8% of patients. Other AEs were noted in 3% (0.6/100 PY; 95% CI: 0.3–1.4). The overall incidence of serious AEs was 18% (3.2/100 PY; 95% CI: 2.2–4.6). There was a significant decrease of the immunoglobulin G (IgG) during follow-up, however, its average values remained within normal limits. There were 17 (11%) deaths (2/100 PY; 95% CI: 1.3–3.2). In most cases, patients died from the progression of the major organ failure, which arose before RTX treatment.

Conclusions. In our study, the safety profile of RTX in SSc was assessed as favorable. It was similar to the AE profile in other autoimmune diseases treated with RTX. With an increase in the cumulative dose of RTX, no increase in AEs was observed. The mortality is comparable to the other severe autoimmune diseases in observational studies.

Monitoring of Ig G may be useful for patients with SSc on RTX therapy for early detection of the risk of developing infectious complications. RTX could be considered as a relatively safe drug for the complex therapy of SSc when standard therapy is ineffective or impossible.

Key words: systemic sclerosis, rituximab, adverse events

For citation: Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Starovoytova MN, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU, Glukhova SI. Safety and tolerability of rituximab in the treatment of systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):199–206 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-199-206

Введение

Системная склеродермия (ССД; прогрессирующий системный склероз) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием фиброза кожи и внутренних органов, микроангиопатией и активацией иммунной системы [1]. Сложный патогенез заболевания включает нарушения В-клеточного гомеостаза, в частности хроническую активацию В-лимфоцитов, что детально отражено в ряде обзоров литературы [2–5]. Накопленные данные позволили теоретически обосновать и экспериментально подтвердить гипотезу о позитивном терапевтическом эффекте деpleции В-клеток при ССД [6, 7]. Анти-В-клеточная терапия при ССД, вызывая деpleцию В-лимфоцитов и оказывая широкий спектр плейотропных эффектов на другие патогенные иммунные клетки, потенциально влияет на основные звенья патогенеза, включая фиброз, аутоиммунные нарушения и васкулопатию. Клинические исследования показали, что у больных ССД на фоне терапии препаратом ритуксимаб (РТМ) В-клеточная деpleция ассоциируется со статистически значимым снижением плотности кожи, стабилизацией или улучшением показателей легочной функции, снижением общей активности заболевания [8–15].

В настоящее время РТМ зарегистрирован для лечения ССД только в Японии [16], но вне показаний он применяется и в реальной клинической практике других стран, т. к. фигурирует в ряде рекомендаций экспертов [17]. В опубликованных систематических обзорах и метаанализах отражено положительное воздействие РТМ на проявления ССД и относительно благоприятный профиль его безопасности, однако переносимость РТМ изучена недостаточно [18–20].

Известно, что спектр нежелательных явлений (НЯ), возникающих у пациентов с ССД на фоне терапии РТМ, сходен с таковым при других аутоиммунных заболеваниях [21–23]. В основных исследованиях общая частота НЯ при ССД варьировала от 30 до 46%; чаще других встречались инфекционные осложнения и инфузионные реакции [8, 9, 11, 24]. Однако большинство работ, в которых упоминается безопасность РТМ при ССД, включали небольшое число больных или были короткими, а в некоторых вопрос переносимости РТМ не затрагивался совсем. В связи с вышесказанным целью настоящего исследования было изучение спектра неблагоприятных явлений, возникающих при системной склеродермии на фоне терапии ритуксимабом, в большой группе пациентов при длительном наблюдении.

Материалы и методы

Всего в исследование был включен 151 пациент, соответствующий критериям ССД Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. и получивший хотя бы одну инфузию РТМ независимо

от дозы. Сбор данных проходил проспективно в период с 2008 г. по декабрь 2020 г. Общая характеристика группы при включении в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=151)

Параметры	Значение
Возраст (годы), М±σ	47,9±13,4
Пол, n (%)	
– женский	123 (83)
– мужской	26 (17)
Форма ССД, n (%):	
– лимитированная	56 (37)
– диффузная	79 (52)
– перекрестная	16 (11)
Длительность заболевания (годы), М±σ	6,4±5,8
Индекс активности (баллы), М±σ	3,17±1,84
Дигитальные язвы, n (%)	21 (14)
Миопатия, n (%)	22 (16)
Кожный счет (баллы), М±σ	10,9±9,9
Поражение желудочно-кишечного тракта, n (%):	
– дисфагия	106 (70)
– раннее насыщение или рвота	43 (28)
Склеродермическая почка, n (%)	9 (6)
Поражение сердца, n (%):	
– нарушение ритма	61 (40)
– нарушение проводимости	53 (35)
– диастолическая дисфункция	66 (44)
– снижение фракции выброса	12 (8)
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	58 (38)
Фракция выброса левого желудочка (%), М±σ	63,7±6,8
СДЛА (мм рт. ст.), М±σ	36,6±14,8
Признаки ИПЛ, n (%)	122 (81)
ФЖЕЛ (%), М±σ	78,1±21,9
ДСЛ (%), М±σ	47,8±19,9
Позитивность по АНФ Нер-2, n (%)	133 (88)
Позитивность по антителам к топоизомеразе 1, n (%)	89 (59)
Позитивность по АЦА, n (%)	4 (3)
Доза преднизолона (мг/сут.), М±σ	11,6±4,8
Использование иммуносупрессантов при включении, n (%)	73 (48%)
Циклофосфамид, n (%)	39 (26)
Циклофосфамид в анамнезе, n (%)	77 (51)
Суммарная доза циклофосфамида (г), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,1 [3; 25]
Микофенолата мофетил, n (%)	32 (21)
Микофенолата мофетил в анамнезе, n (%)	23 (15)
Метотрексат, n (%)	10 (7)
Метотрексат в анамнезе, n (%)	27 (18)
Азатиоприн, n (%)	7 (5)
Азатиоприн в анамнезе, n (%)	11 (7)

Примечание: ССД – системная склеродермия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АНФ – антинуклеарный фактор; АЦА – антицентромерные антитела.

Особенностью обследованной группы было преобладание диффузной формы, интерстициального поражения легких (ИПЛ) и позитивности по антителам к топоизомеразе 1. Первичная легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) не выявлена ни у одного больного. Все пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) и половина из них — предшествующую терапию иммуносупрессантами (ИС).

РТМ назначался в соответствии со следующими показаниями: неэффективность стандартной терапии ГК и ИС или невозможность их применения; ранняя стадия заболевания (первые 3 года) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14), мужской пол, позитивность по антителам к топоизомеразе 1, быстрое прогрессирование со значительным снижением форсированной жизненной емкости легких и/или диффузионной способности легких. Для лечения пациентов использовались оригинальный препарат Мабтера и отечественный биоаналог РТМ Ацеллбия. Совокупная регистрация НЯ представилась нам возможной, поскольку биоэквивалентность Ацеллбии была доказана при ревматоидном артрите в большом международном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) высокого качества [25]. РТМ назначался в дозе 500–1000 мг на одно введение с премедикацией (125–250 мг метилпреднизолона). Суммарная доза РТМ составила в среднем $3,2 \pm 2,4$ г ($0,5–11$ г); количество курсов лечения — $3,4 \pm 2,6$; интервал между курсами — $12,7 \pm 11,8$ мес.; продолжительность наблюдения за больными после первого введения — $5,6 \pm 2,6$ года (845,6 пациенто-лет (ПЛ)).

При определении НЯ использовалась общепринятая дефиниция [26]. Под НЯ подразумевалось любое неблагоприятное медицинское событие, которое может наблюдаться во время лечения данным препаратом в дозах, обычно применяемых у людей для профилактики и лечения болезни, и не обязательно имеющее причинно-следственную связь с ним. НЯ оценивались и фиксировались врачом в стационаре сразу после инфузии РТМ, а затем путем опроса пациентов в течение всего периода наблюдения. НЯ оценивались как легкие, если они были бессимптомными или имели транзиторную симптоматику (менее 1 недели), не влияли на повседневную деятельность, не требовали приема лекарств или купировались приемом безрецептурных препаратов. Умеренные НЯ констатировались при наличии симптомов, продолжительностью до 1–2 недель, повлиявших на повседневную деятельность, купировавшихся на фоне приема лекарственных препаратов; серьезные НЯ — при появлении длительных, но обратимых симптомов, вызвавших серьезные функциональные нарушения, потребовавшие назначения терапии и/или госпитализации длительностью менее 24 часов, временной и полной отмены препарата. Тяжелыми, жизнеугрожающими считались НЯ, связанные с риском летального исхода, вызвавшие инвалидизацию, госпитализацию продолжительностью более 24 часов, полную отмену препарата. Инфузионные реакции определялись как НЯ, возникающие в течение 24 часов после введения РТМ [27]. Каждое НЯ рассчитывалось как событие на 100 пациенто-лет терапии РТМ.

Определение числа В-лимфоцитов проводилось через 2–3 дня после введения РТМ, затем через 6, 12 месяцев и далее 1 раз в 6–12 месяцев до проведения очередного курса лечения РТМ. Количество CD19⁺ В-клеток в периферической крови определялось методом проточной цитометрии на анализаторе Navios (Beckman Coulter,

США). Уровень иммуноглобулина G (IgG) оценивался у 78 пациентов в следующих точках: исходно (точка 0); через 12–18 месяцев (точка 1); через 24–60 месяцев (точка 2); через 66–84 месяца (точка 3) после начала терапии РТМ. Уровень IgG определялся с помощью нефелометрического метода с использованием коммерческого набора реагентов (Siemens, Германия); нормальные значения — в пределах 7–16 г/л.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 10 от 03.06.2021). Все участники исследования подписали информированное согласие. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для анализа статистической значимости различий показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена.

Результаты

Всего за период наблюдения было зарегистрировано 85 (56%) НЯ, их общая частота составила 10/100 ПЛ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 8–12). Наибольшая частота всех НЯ наблюдалась в первые 6 месяцев после первого курса лечения РТМ, однако по степени тяжести это были в основном легкие и умеренные НЯ (71%). Всего после первого курса терапии наблюдалось 32 (21%) НЯ, после второго курса — 16 (11%) НЯ. Серьезные НЯ (СНЯ) были зафиксированы в 27 (18%) случаях. Спектр НЯ представлен в таблице 2.

Таблица 2. Спектр нежелательных явлений, n (%)

Нежелательные явления	Общее количество НЯ (n=85)	Серьезные НЯ (n=27)
Инфузионные	12 (14)	5 (18,5)
Инфекционные	60 (72)	13 (48)
Сердечно-сосудистые:	4 (5)	4 (15)
– острый коронарный синдром	1 (1)	1 (1)
– тромбоз вен нижних конечностей	1 (1)	1 (1)
– острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1)	1 (1)
– тромбоэмболия легочной артерии	1 (1)	1 (1)
Кожные:	1 (1)	–
– сыпь	1 (1)	–
Желудочно-кишечные:	1 (1)	–
– диарея	1 (1)	–
Лабораторные изменения:	2 (1)	–
– тромбоцитопения	1 (1)	–
– лейкопения и нейтропения	1 (1)	–
Другие:	5 (6)	5 (18,5)
– острый панкреатит	1 (1)	1 (1)
– гиперчувствительный пневмонит	1 (1)	1 (1)
– пародонтит	2 (2)	2 (7,4)
– лимфома гортани	1 (1)	1 (1)

Примечание: НЯ – нежелательные явления

Инфузионные реакции возникли у 8% больных (у 12 из 151 пациента) (1,4/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,8–2,4). В основном они наблюдались при первом введении РТМ и были представлены бронхоспазмом, головной болью, повышением артериального давления, крапивницей и отеком Квинке (в 2 случаях). Частота серьезных инфузионных реакций составила 3% ($n = 5$) – 0,6/100 ПЛ (95% ДИ: 0,2–1,5). Отмена препарата из-за инфузионных реакций потребовалась только у двух пациентов, в остальных случаях они были купированы дополнительным введением антигистаминных препаратов или ГК с последующим продолжением терапии РТМ.

Наиболее частыми НЯ были инфекции – они наблюдались в 40% случаев (у 60 из 151 пациента). Общая частота всех инфекций составила 7,1/100 ПЛ (95% ДИ: 5,5–9), серьезные инфекции наблюдались в 13 случаях (1,5/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,9–2,6). Среди инфекционных осложнений отмечались инфекции верхних и нижних дыхательных путей (острая респираторная вирусная инфекция, гайморит, бронхит, пневмония), отит, инфекции кожи и мягких тканей (фурункул и флегмона стопы), мочевиная и герпетическая инфекция. Серьезных оппортунистических инфекций не было.

НЯ, связанные с сердечно-сосудистой системой, наблюдались у 4 (2,6%) пациентов (0,4/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,1–1,2). В единичных случаях были зафиксированы другие НЯ: транзиторная неспецифическая кожная сыпь; желудочно-кишечные нарушения (тошнота, диарея); лабораторные изменения. Сыпь на голенях возникла у пациентки 69 лет через 2 недели после введения РТМ в дозе 1000 мг. При осмотре отмечалась точечная эритематозная сыпь, местами сливающаяся в эритематозные очаги. На фоне местного применения ГК в течение недели сыпь полностью купировалась. Другие НЯ, в том числе 3 серьезных (см. ниже), отмечены у 5 (3%) больных (0,6/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,3–1,4), среди них – пародонтит у двух пациентов.

Общее число СНЯ составило 27 (18%) – 3,2/100 ПЛ (95% ДИ: 2,2–4,6). Инфузионные СНЯ были выявлены у 5 (3%) пациентов – 0,6/100 ПЛ (95% ДИ: 0,2–1,5), инфекционные – у 13 (9%) – 1,5/100 ПЛ (95% ДИ: 0,9–2,6), другие – у 9 (6%) – 1,1/100 ПЛ (95% ДИ: 0,5–2). Они были представлены острым коронарным синдромом ($n=1$), гиперчувствительным пневмонитом ($n=1$), острым панкреатитом ($n=1$), пародонтитом ($n=2$), лимфомой гортани ($n=1$), тромбозом вен нижних конечностей ($n=1$), острым нарушением мозгового кровообращения ($n=1$), тромбозом большой легочной артерии (ТЭЛА; $n=1$).

У всех пациентов после введения РТМ отмечалась депляция В-лимфоцитов, которая сохранялась длительное время. При изучении изменения уровня IgG у 78 пациентов на фоне терапии РТМ было отмечено его статистически значимое снижение, однако средние уровни оставались в рамках нормальных значений. Содержание IgG меньше нижней границы нормы исходно отмечалось у 9 (6%) пациентов, в точке 1 – у 12 (15%), в точке 2 – у 12 (15%), в точке 3 – у 5 (6%). Сравнение концентрации IgG в точках 2 и 3 не выявило статистически значимых различий. В точке 0 ($n=78$) уровень IgG в среднем составил $12,3 \pm 4,2$ г/л; в точке 1 ($n=78$) – $10,6 \pm 3,4$ г/л (при суммарной дозе РТМ $1,8 \pm 0,5$ г); в точке 2 ($n=76$) – $9,6 \pm 2,8$ г/л (при суммарной дозе РТМ $3,9 \pm 1,3$ г); в точке 3 ($n=27$) – $9,6 \pm 2,6$ г/л (при суммарной дозе РТМ $4,8 \pm 2,1$ г). Изменения содержания IgG между точками 0–1, 0–2 и 0–3 были статистически значимыми ($p < 0,01$).

Между исходным уровнем IgG и дозой преднизолона была выявлена умеренная отрицательная статистически значимая корреляция ($r = -0,45$; $p = 0,001$). Выявлены статистически значимые корреляции между приемом циклофосфамида (ЦФ) и частотой НЯ ($r = 0,567$; $p = 0,001$); приемом ИС и частотой инфекций ($r = 0,69$; $p = 0,005$); между уровнем IgG и приемом ЦФ в анамнезе ($r = -0,255$; $p = 0,001$). Корреляции между снижением уровня IgG и суммарной дозой РТМ обнаружено не было.

Зафиксировано 17 (11%) летальных исходов (2/100 ПЛ; 95% ДИ: 1,3–3,2). В большинстве случаев больные умерли от прогрессирования недостаточности функций жизненно важных органов, возникшей до начала лечения РТМ. Причиной смерти были: ИПЛ ($n=4$); сердечная недостаточность на фоне склеродермической кардиопатии ($n=2$); хроническая почечная недостаточность ($n=4$); дыхательная недостаточность на фоне ЛАГ в сочетании с легочным фиброзом ($n=2$); острая пневмония ($n=3$); сепсис после хирургического вмешательства ($n=1$); ТЭЛА ($n=1$). Пациенты, умершие от прогрессирования хронической почечной недостаточности, в анамнезе перенесли склеродермический почечный криз. Лечение РТМ у них было инициировано в связи с ИПЛ, в это время у всех уже были признаки хронической болезни почек 4–5-й стадии, и лечение РТМ не предотвратило прогрессирования почечной недостаточности. Развитие сепсиса после хирургического вмешательства (экстракция зуба) отмечалось у пациентки 65 лет с торпидным течением заболевания, получившей в анамнезе 48 г ЦФ и 7 г РТМ, при этом между последним введением РТМ и развитием сепсиса прошло 6 месяцев.

3 (2%) пациентам терапия РТМ была прервана из-за НЯ (инфузионные реакции и развитие гиперчувствительного пневмонита в 1 случае). За время наблюдения не было выявлено повышения концентрации печеночных ферментов и статистически значимого изменения уровня гематокрита после введения РТМ. Не было случаев развития туберкулеза или реактивации гепатита В.

Обсуждение

Профиль безопасности является важнейшим параметром при назначении РТМ пациентам с ССД. Депляция В-лимфоцитов изменяет функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что может привести к появлению НЯ, связанных с терапией [28]. Накопившиеся данные по безопасности РТМ при ССД были представлены в ряде обзоров и метаанализов [29, 30]. В совокупности они свидетельствуют о том, что общая частота НЯ и СНЯ составляет 30–46% и 10–20% соответственно.

В одном из самых крупных проспективных оригинальных исследований по лечению РТМ, основанном на Европейской базе данных пациентов с ССД и включившем 254 больных с длительностью наблюдения 2 года, у 175 (70%) из них не было зарегистрировано НЯ, у 43 (17%) были выявлены легкие НЯ, у 36 (14%) – СНЯ, что привело к прекращению лечения в 24 (9%) случаях [11]. За время наблюдения авторами было зарегистрировано 6 (2%) летальных исходов, связанных с сепсисом, развившимся на фоне пролежней ($n=1$), прогрессированием сердечной недостаточности ($n=1$), дыхательной недостаточностью на фоне рака легкого ($n=2$); в 2 случаях отмечалась внезапная смерть. Всего за время наблюдения было зарегистрировано 5 случаев рака. Связи между возникновением

инфекций и предшествующим или сопутствующим лечением ИС или гипогаммаглобулинемией выявлено не было.

В нашем проспективном исследовании, проведенном на большой группе больных ССД в течение длительного периода наблюдения (в среднем более 5 лет), общая частота НЯ была существенно выше — 56%, при этом частота СНЯ была сопоставима — 18%. Важно подчеркнуть, что лечение было прекращено всего в 2% случаев. В одном из последних метаанализов, где рассматривался профиль безопасности РТМ при ССД, частота СНЯ, связанных с РТМ, варьировала от 6 до 23%, что авторы считают приемлемым результатом в клинической практике для ревматологов и онкологов [18]. В нашей работе у 151 пациента зарегистрировано 17 (11%) летальных исходов, что сопоставимо с данными других авторов. Так, в исследовании D. Daoussis и соавт. [9] за 7 лет наблюдения погибли 5 из 51 пациента (10%), ни в одном из этих случаев смерть не могла быть достоверно связана с РТМ. Ее причинами были прогрессирование ИПЛ ($n=3$), внезапная смерть во время сна ($n=1$) и рак легких, диагностированный примерно через 1 год после начала лечения РТМ ($n=1$).

Спектр НЯ, связанных с терапией РТМ, хорошо известен. В работе S. Jordan и соавт. [8] инфекционные осложнения были отмечены у 11 из 53 (21%); поражение сердца, почек и аритмия — у 1; общая слабость — у 14 из 56 (25%); тошнота — у 2 из 48 (4%); озноб — у 3 из 48 (6%) пациентов. Сывороточная болезнь/реакция гиперчувствительности наблюдалась у 2 из 54 (4%) больных. Летальных исходов, СНЯ и развития острого почечного криза зафиксировано не было. В работе D. Daoussis и соавт. [9] были зарегистрированы две легкие инфузионные реакции (4%) и 5 инфекционных осложнений (3 пневмонии, мочевиная инфекция и случай реактивации гепатита В).

Спектр и частота НЯ в нашей работе были близки к описанным в литературе (табл. 2). Так, частота инфузионных реакций (8%) сопоставима с данными процитированных выше авторов (4–10%). Инфузионные реакции в большинстве случаев были легкими, возникали только при первом введении препарата, полностью купировались и потребовали отмены терапии всего в 2 случаях. Известно, что частота инфузионных реакций выше при первой инфузии РТМ, и риск их развития снижается при последующих введениях, что также наблюдалось в нашем исследовании [31]. Полагают, что инфузионные реакции чаще наблюдаются у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания [32].

Помимо инфузионных реакций, в большинстве исследований наиболее часто возникающими НЯ, связанными с РТМ, были инфекционные осложнения, для купирования которых, в зависимости от их тяжести, могут потребоваться проведение антибиотикотерапии и госпитализация [9, 24, 33, 34]. Суммарная частота инфекционных НЯ в этих работах составила 13,9% (95% ДИ: 7,8–20; $p=0,91$). Из них наиболее часто встречались инфекции дыхательных путей (75% от всех инфекционных НЯ), кроме того, встречались инфекция мочевыводящих путей, реактивация опоясывающего герпеса и вируса гепатита В [24].

Самыми частыми НЯ, по нашим данным, также были инфекционные осложнения, которые развились в 40% случаев и составили 72% от всех возникших НЯ. В основном они наблюдались в первые 6 месяцев от начала терапии и по тяжести течения были легкими или умеренными. В исследовании D. Daoussis и соавт. [9] было отмечено всего 8%

инфекционных НЯ, составивших 50% от всех НЯ. В работах S. Jordan и соавт. [8] и G. Lepri и соавт. [35] было выявлено 17% (85% от всех НЯ) и 26% (75% от всех НЯ) инфекционных НЯ соответственно. У M. Thiebaut и соавт. [10] среди 13 пациентов, получивших РТМ, было 13 случаев инфекционных НЯ, что составило 81% от всех НЯ. По сравнению с другими работами, частота инфекционных НЯ в нашем исследовании была примерно в 2 раза выше (40%). Вероятнее всего, это связано с большей длительностью и проспективным характером исследования, предполагающим более тщательное наблюдение за развитием НЯ. Также это может объясняться размером когорты, включившей 151 пациента, тяжелой органной патологией большинства из них (включая ИПЛ) и высоким процентом больных, получавших ИС (48%). Следует отметить, что одним из СНЯ при лечении РТМ может быть нейтропения с поздним началом, которая является фактором развития тяжелых инфекций. Однако в нашем исследовании у пациентов с ССД практически не наблюдалось развития нейтропении, в отличие от других аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как АНЦА-ассоциированные васкулиты и системная красная волчанка [36].

Еще одним важным фактором, связанным с развитием инфекционных осложнений, может быть снижение уровня IgG. В нашем исследовании статистически значимое снижение уровня IgG было отмечено у больных ССД в течение первых 5 лет терапии РТМ, однако в дальнейшем его концентрация стабилизировалась и оставалась в пределах нормы. Снижение содержания IgG в первый год после начала терапии РТМ сопровождалось увеличением частоты инфекционных НЯ, однако статистически значимой корреляции между применением РТМ и снижением уровня IgG не выявлено. При увеличении кумулятивной дозы РТМ увеличения числа инфекционных НЯ не наблюдалось. Работ, в которых оценивалась динамика IgG при ССД на фоне терапии РТМ, очень мало. Например, в исследовании M. Thiebaut и соавт. [10], где приведен анализ НЯ у 13 пациентов, получавших РТМ и наблюдавшихся до 24 месяцев, было также отмечено снижение уровня IgG, что соответствует нашим результатам.

Помимо анти-В-клеточной терапии, другие ИС также могут вызывать гипогаммаглобулинемию и ассоциированный с ней повышенный риск инфекций. В работе J.R. Curtis и соавт. [37] у пациентов с ревматоидным артритом была выявлена статистически значимая связь приема преднизолона в дозе $>7,5$ мг/сут. с увеличением частоты инфекций по сравнению с РТМ и другими генно-инженерными биологическими препаратами. В исследовании D.M. Roberts и соавт. [38] оценивался уровень IgG в динамике у 243 пациентов с другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) (системная красная волчанка, васкулиты, ревматоидный артрит), получавших РТМ и наблюдавшихся не менее 42 месяцев. В среднем они получили по 6 г ЦФ до включения в исследование и суммарно 6 г РТМ в течение периода наблюдения. У 26% пациентов гипогаммаглобулинемия была выявлена исходно, у 56% — на фоне терапии: у 30% — до 5–6,9 г/л, у 22% — до 3–4,9 г/л, у 4% — до <3 г/л. Была выявлена корреляция между предшествующим применением ЦФ и снижением концентрации IgG. При этом кумулятивная доза РТМ не влияла на снижение уровня IgG ниже нормы. Применение РТМ было связано с повышением риска гипогаммаглобулинемии, но при дальнейшем наблюдении отмечались случаи восстановления уровня IgG.

Кроме частых инфекционных и инфузионных, нами были зарегистрированы и другие НЯ, встречавшиеся в единичных случаях: сердечно-сосудистые нарушения (острый коронарный синдром, тромбоз вен нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА), кожные высыпания, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, лабораторные изменения (тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения). В литературе очень мало сообщений о развитии острого коронарного синдрома у пациентов, получавших РТМ при аутоиммунных заболеваниях. Есть единичные описания случаев, например К. Sharif и соавт. [39] наблюдали пациента 58 лет с диагнозом перекрестного синдрома (ревматоидный артрит и ССД), у которого развился инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST при проведении пятого курса лечения РТМ. Механизм ишемии миокарда после введения РТМ остается малопонятным. Несмотря на то, что инфаркт миокарда является редким осложнением после инфузии РТМ, во время первого введения нельзя исключать возникновение данного НЯ, и поэтому рекомендуется всех пациентов с клиническими симптомами ишемической болезни сердца предварительно обследовать для исключения сердечно-сосудистой патологии перед началом терапии РТМ.

Различия переносимости РТМ в сравнении со стандартной терапией представляют особый интерес. Важные данные приведены в метаанализе N.S. Xing и соавт. [30], показавших, что в целом частота инфекций и лабораторных отклонений на фоне лечения РТМ была ниже, чем при использовании стандартной терапии, а частота летальных исходов и инфузионных реакций в обеих группах была сопоставима. Интересные данные получены в рамках открытого контролируемого РКИ, в котором оценивалась эффективность и переносимость РТМ в сравнении с ЦФ (в обеих группах было по 30 пациентов) в течение 6 месяцев [24]. В группе РТМ у 3 (10%) пациентов развились легкие инфузионные реакции, в 2 (6,6%) случаях — инфекции верхних дыхательных путей и по 1 случаю пневмонии и мочевого инфекции. У 1 пациента развилась тяжелая ЛАГ с летальным исходом через 5 месяцев после завершения исследования. В группе ЦФ отмечено 4 (13%) случая пневмонии и по 2 случая инфекции верхних дыхательных путей и мочевого инфекции. В единичных случаях было отмечено развитие склеродермического почечного криза, аденокарциномы молочной железы и гангрены. СНЯ, в том числе требующие госпитализации, наблюдались только в группе ЦФ. Общее количество пациентов с НЯ было ниже в группе РТМ (9 из 30 (30%)) в сравнении с группой ЦФ (21 из 30 (70%); $p=0,02$) [24]. В нашей предыдущей работе [40], где сравнивалась эффективность и безопасность РТМ и ЦФ за 12 месяцев, было показано, что в группе РТМ ($n=71$) переносимость терапии оказалась лучше, чем в группе ЦФ ($n=36$). Так, НЯ в группе РТМ были зафиксированы у значительно меньшей части пациентов ($n=11$ (14%)) чем в группе ЦФ ($n=19$ (53%); $p=0,0001$).

Важно отметить, что ИС широкого спектра действия (ЦФ, микрофенолата мофетил) могут привести к снижению количества как В-, так и Т-лимфоцитов, и увеличить риск серьезных инфекций. С другой стороны, РТМ избирательно снижает количество В-лимфоцитов до стадии плазмобластов и не изменяет количество Т-лимфоцитов или В-клеток памяти [41]. Таким образом, частота инфекционных НЯ на фоне терапии РТМ может быть меньше, чем при использовании ИС широкого спектра действия, что подтвердилось в клинических испытаниях [9, 24].

РТМ длительное время применяется при различных ИВРЗ (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, АНЦА-ассоциированные васкулиты, дермато- и полимиозит), показав хороший профиль безопасности, сопоставимый с данными, полученными при лечении ССД [21–23, 28, 42–46].

Заключение

В нашем исследовании общий профиль безопасности РТМ при ССД оценен как благоприятный. Он оказался сходным с профилем НЯ при назначении РТМ пациентам с другими ИВРЗ. При увеличении кумулятивной дозы РТМ увеличения частоты НЯ не наблюдалось. Летальность была сравнима с таковой при других тяжелых аутоиммунных заболеваниях в наблюдательных исследованиях. Снижение уровня IgG, отмеченное в начале терапии РТМ, не выходило за пределы нормальных значений и было временным; в отдаленном периоде уровень IgG восстанавливался до исходного. Мониторинг концентрации IgG полезен для раннего выявления риска развития инфекционных осложнений у пациентов с ССД, получающих РТМ. РТМ можно рассматривать как относительно безопасный препарат в комплексной терапии ССД, когда стандартная терапия неэффективна или невозможна. Целесообразны рандомизированные контролируемые клинические испытания для дальнейшего подтверждения безопасности РТМ у пациентов с ССД.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания №1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
2. Stern EP, Denton CP. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):367–382. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.002
3. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(3):310–321. doi: 10.1111/cei.13238
4. Thoreau B, Chaigne B, Mouthon L. Role of B-cell in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:933468. doi: 10.3389/fimmu.2022.933468
5. Ананьева ЛП. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):520–531. [Ananieva LP. Current therapy of interstitial pneumonia associated

- with systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):520-531 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2020-520-531
6. Yoshizaki A. B lymphocytes in systemic sclerosis: abnormalities and therapeutic targets. *J Dermatol*. 2016;43(1):39-45. doi: 10.1111/1346-8138.13184
 7. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefèvre G, Labalette M, Forestier A, 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
 8. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, 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):1188-1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
 9. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, 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
 10. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Nachulla E, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):582-587. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
 11. 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
 12. Анянueva ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, и др. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):57-63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, et al. Anti-topoisomerase I 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
 13. Анянueva 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, Starovoytova 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
 14. Анянueva 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. [Ananyeva LP, Desinova OV, Koneva OA, Starovoytova 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
 15. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-B-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.)].
 16. Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. New era in systemic sclerosis treatment: Recently approved therapeutics. *J Clin Med*. 2022;11(15):4631. doi: 10.3390/jcm11154631
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990
 22. Анянueva ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ, Васильев ВИ, Антелева ОА, Александрова ЕН, и др. Анти-B-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506. [Ananyeva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, Vasiliev VI, Antelava OA, Aleksandrova EN, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
 23. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Анянueva ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-B-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasiliev VI, Soloviyev 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
 24. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: Open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:2106-2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213
 25. Насонов ЕЛ, Зонина ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 26. Woodworth T, Furst DE, Alten R, Bingham CO 3rd, Yocum D, Sloan V, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: The Rheumatology Common Toxicity Criteria v. 2.0. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1401-1414.
 27. Stach CM, Sloan VS, Woodworth T, Kilgallen B, Furst DE. Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC): An update reflecting real-world use. *Drug Saf*. 2019;42(12):1499-1506. doi: 10.1007/s40264-019-00864-9
 28. Vital EM, Dass S, Buch MH, Rawstron AC, Emery P. An extra dose of rituximab improves clinical response in rheumatoid arthritis patients with initial incomplete B cell depletion: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1195-1201. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204544
 29. 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

30. Xing NS, Fan GZ, Yan F, Liu YP, Zhang R. Safety and efficacy of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107524. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107524
31. Vogel WH. Infusion reactions: Diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(2):E10-E21. doi: 10.1188/10.CJON.E10-E21
32. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(11):1072-1078. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
33. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: Results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-280. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
34. Sari A, Guven D, Armagan B, Erden A, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Rituximab experience in patients with long-standing systemic sclerosis associated interstitial lung disease: A series of 14 patients. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(8):411-415. doi: 10.1097/RHU.0000000000000584
35. Lepri G, Avouac J, Airo P, Anguita-Santos F, Bellando-Randone S, Blagojevic J, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;100(5 Suppl 34):181-185.
36. Zonozi R, Wallace ZS, Laliberte K, Huizenga NR, Rosenthal JM, Rhee EP, et al. Incidence, clinical features, and outcomes of late-onset neutropenia from rituximab for autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):347-354. doi: 10.1002/art.41501
37. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among U.S. Veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):990-997. doi: 10.1002/acr.22281
38. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2015;57:60-65. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.009
39. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Asher E, Abu-Much A, Horowitz Y, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):356-362. doi: 10.1111/jcpt.12522
40. Koneva O, Ananyeva L, Garzanova L, Desinova O, Ovsyannikova O, Starovoytova M. Rituximab and cyclophosphamide comparison for efficacy and safety in the patients with systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:169. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6816
41. St Clair EW. Good and bad memories following rituximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):1-5. doi: 10.1002/art.25039
42. Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL (ed.). Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (In Russ.)].
43. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
44. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143-1149. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
45. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
46. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-324. doi: 10.1002/art.37754

Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Десинова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Овсянникова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Шаяхметова Р.У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>