

Ритуксимаб в лечении системной склеродермии

Л.А. Гарзанова



Л.А. Гарзанова – младший научный сотрудник лаборатории системного склероза ФГБНЦу НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель – д.м.н., профессор Л.П. Ананьева

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 11.05.2023
Принята 11.07.2023

Системная склеродермия (ССД) является одним из самых тяжелых системных ревматических заболеваний. Она характеризуется развитием прогрессирующего фиброза кожи и поражением внутренних органов, сопровождается снижением качества жизни и высокой смертностью. Лечение ССД остается трудной клинической задачей в связи со сложным патогенезом, поэтому в настоящее время терапия носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа. Однако стандартные методы лечения недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза ССД, а зачастую их применение может вызывать развитие нежелательных явлений. В этой связи остаются актуальными изучение и внедрение новых подходов к лечению ССД, одним из которых является анти-В-клеточная терапия. Данные о ключевой роли В-клеток в регуляции воспалительных и фиброзных изменений при ССД стали основанием для использования в терапии этого заболевания ритуксимаба (химерное моноклональное антитело к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20), который все более широко изучается и применяется в клинической практике. В настоящем обзоре собраны и проанализированы актуальные данные об эффективности, безопасности и влиянии ритуксимаба на разные проявления ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, интерстициальное поражение легких, фиброз кожи, нежелательные явления

Для цитирования: Гарзанова Л.А. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):466–474.

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS. LITERATURE REVIEW

Liudmila A. Garzanova

Systemic sclerosis (SSc) is one of the most severe systemic rheumatic diseases, characterized by the development of progressive skin fibrosis and damage to internal organs, accompanied by a decrease in the quality of life and high mortality. The treatment of SSc remains a difficult clinical task due to the complex pathogenesis. Nowadays therapy is complex and based on the dominant clinical and pathogenetic phenotype of SSc. However, standard therapy have limited potential to radically improve the prognosis of SSc, and often their use can lead to the development of intolerance and adverse events. In this connection, it remains relevant to study and introduce new approaches for the treatment of SSc, one of which is anti-B-cell therapy. Based on the data on the key role of B cells in the regulation of inflammatory and fibrotic processes in SSc, rituximab (chimeric monoclonal antibody to B-lymphocyte surface receptors – CD20) is increasingly being studied and used in clinical practice for the treatment of this disease. This review collects and analyzes data on the efficacy, safety and impact of rituximab on various manifestations of SSc.

Key words: systemic sclerosis, rituximab, interstitial lung disease, skin fibrosis, adverse events

For citation: Garzanova L.A. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis. Literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):466–474 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-466-474

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, представляет собой системное заболевание соединительной ткани, характеризуется генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов, развитие которого связано

с процессами воспаления и микрососудистого повреждения [1]. В прогрессировании заболевания участвуют генетические, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды, оказывающие влияние на иммунную и сосудистую системы и способствующие

возникновению фиброзного ремоделирования [2]. В популяции ССД гораздо чаще встречается у женщин; соотношение заболеваемости у женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 8:1 [3]. Последние данные показывают, что распространенность ССД во всем мире среди мужчин составляет 6 на 100 000, а среди женщин — 28 на 100 000 человек [4]. Несмотря на то что мужчины менее склонны к развитию ССД, у них наблюдаются более тяжелое течение заболевания и более высокая частота преждевременной смерти [3]. Тяжесть течения обуславливается поражением внутренних органов (легкие, сердце, почки, желудочно-кишечный тракт), которое снижает качество жизни и может потенциально привести к летальному исходу. Проявления, возникшие в первые пять лет болезни, являются предикторами развития основных исходов ССД (интерстициальное поражение легких (ИПЛ), легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), склеродермический почечный криз и т. д.) [5]. ССД остается одним из самых тяжелых системных ревматических заболеваний и сопровождается высокой смертностью, несмотря на данные о повышении выживаемости пациентов с диффузной формой [6, 7]. Через 5 лет с момента установления диагноза выживают 74,9% больных, а через 10 лет — только 62,5% [8]. Почти 50% смертей связаны с сердечно-сосудистым и легочным поражением, но наиболее частой причиной смерти является развитие ИПЛ, ассоциированного с ССД (35% смертей) [9].

Несмотря на расширение современных представлений об этиологии ССД, патогенез заболевания остается сложным и не до конца изученным. Течение ССД сопровождается развитием воспаления, фиброзообразования, сосудистых и иммунологических нарушений, изменением реологии крови. Действие повреждающего фактора может привести к дисфункции эндотелиальных клеток сосудов, вызывая их гиперактивацию [10–12]. У пациентов с ССД описаны различные иммунные нарушения; в сыворотке крови почти всегда обнаруживаются специфичные аутоантитела. Определение аутоантител широко используется в диагностических целях, но их роль в патогенезе до сих пор не ясна [13, 14]. В то же время было доказано участие в патогенетических процессах при ССД различных клеток: фибробластов, эндотелиальных клеток, В- и Т-лимфоцитов [15]. Современные данные свидетельствуют о том, что при ССД наблюдается гиперактивация В-клеток, которая способствует фиброзообразованию посредством высвобождения цитокинов, образования аутоантител и регулирования межклеточных связей [16]. Помимо продукции аутоантител, В-клетки вырабатывают профибротические и провоспалительные цитокины и взаимодействуют посредством прямого контакта с фибробластами и другими иммунными клетками. Это связано с нарушением гомеостаза субпопуляций В-клеток, мембранной и внутриклеточной передачи сигналов [17]. Важная роль В-клеток в патогенезе обосновывает их использование в качестве терапевтической мишени при ССД.

Терапия ССД остается трудной клинической задачей в связи со сложным патогенезом, поэтому она носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинко-патогенетического фенотипа (диффузная форма, ИПЛ, ЛАГ, и др.). Стандартные методы лечения, применяемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза ССД, в связи с чем остается

актуальной задача изучения и внедрения новых подходов к лечению. Одним из них является анти-В-клеточная терапия, для применения которой имеется большое количество теоретических предпосылок, а также клинических данных. Первоначально зарегистрированный для лечения лимфопролиферативных злокачественных новообразований, ритуксимаб (РТМ), являющийся химерным моноклональным антителом к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20, был успешно распространен в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, включая ревматоидный артрит, васкулиты, системную красную волчанку [18–20]. Данные о ключевой роли В-клеток в регуляции воспалительных и фиброзных изменений при ССД стали основанием для назначения РТМ таким больным, и сейчас препарат все более широко изучается и применяется в клинической практике для лечения этого заболевания [21–27].

До недавнего времени публикации на данную тему в основном представляли собой описания серий случаев или открытых неконтролируемых испытаний длительностью 6–12 месяцев, включавших небольшое число больных, одновременно получавших стандартную базисную терапию. В большинстве из этих исследований были получены позитивные результаты: уменьшение выраженности фиброза кожи и интерстициальных изменений в легких, торможение прогрессирования заболевания и хорошая переносимость терапии [28–31]. РТМ, применяющийся в клинической практике большинства стран для лечения ССД без соответствующей регистрации, рекомендуется некоторыми экспертами в качестве терапии ИПЛ, ассоциированного с ССД, как препарат третьей-первой линии при неэффективности базисной терапии (нинтеданиб, микофенолата мофетил или циклофосфамид (ЦФ)), а также при наличии противопоказаний для ее назначения, тяжелом течении заболевания с высокой активностью и неблагоприятными факторами прогноза [32–34]. В одних из последних рекомендаций экспертов РТМ фигурирует как вариант терапии ИПЛ с наличием внелегочных проявлений (кожных и скелетно-мышечных) [35]. Однако в настоящее время нет стандартных схем применения РТМ при ССД, не сформулированы точные показания для его назначения, недостаточно данных о воздействии РТМ на внелегочные проявления, качество жизни, а также мало длительных наблюдений.

В большинстве работ, посвященных эффективности и безопасности РТМ при ССД, оценивалось его влияние только на фиброз кожи и ИПЛ. РТМ продемонстрировал позитивный эффект в ряде исследований — от серий клинических случаев и открытых неконтролируемых исследований до многоцентровых, рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (табл. 1).

В исследовании М. Elhai и соавт. [28] на группе 254 пациентов с ССД, выбранных из Европейской международной базы EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research Group), с длительностью наблюдения 24 месяца было отмечено существенное уменьшение фиброза кожи (снижение модифицированного кожного счета по Роднану (КС) с 22,7 до 14,03 балла; $p=0,002$). Кроме того, наблюдалось улучшение результатов функциональных легочных тестов (форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ)), однако эта динамика не отличалась от соответствующих изменений в группе сравнения (пациенты,

Таблица 1. Исследования, посвященные эффективности ритуксимаба при системной склеродермии

Авторы, год, ссылка	План исследования. Форма ССД	n	Схема терапии	Результаты	Период наблюдения
Jordan S. et al., 2015 [29]	Наблюдательное. Лимитированная и диффузная формы ССД	88 (63 пациента на РТМ, 25 – контрольная группа)	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.)	Улучшение кожного счета, стабилизация ФЖЕЛ и ДСЛ	6 мес.
Bosello S.L. et al., 2015 [36]	Открытое, проспективное. Диффузная форма ССД	20	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.)	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ, стабилизация ДСЛ, снижение индекса активности, стабилизация по КТВР (80% пациентов)	48,5±20,4 мес.
Lepri G. et al., 2016 [37]	Открытое, многоцентровое. Диффузная и лимитированная формы ССД с ИПЛ	23	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.)	Улучшение ФЖЕЛ, стабилизация ДСЛ	24 мес.
Daoussis D. et al., 2017 [23]	Открытое, многоцентровое. Диффузная и лимитированная формы ССД	51	РТМ 375 мг/м ² 1 раз в 4 нед. (2–5 курсов)	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ	48 мес.
Thiebaut M. et al., 2018 [22]	Открытое, ретроспективное. Диффузная форма ССД	39 (13 пациентов на РТМ, 26 – на стандартной терапии)	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.) при включении и через 6 мес.	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ, ДСЛ	6 мес.
Sircar G. et al., 2018 [38]	Открытое, рандомизированное, контролируемое. Диффузная форма ССД	60 (30 пациентов на РТМ, 30 – на ЦФ)	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.) ЦФ 500 мг/м ² 1 раз в мес.	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ, теста 6-минутной ходьбы, снижение СДЛА в группе РТМ. Лучший профиль безопасности в группе РТМ	6 мес.
Elhai M. et al., 2019 [28]	Наблюдательное, открытое, когортное. Лимитированная и диффузная формы ССД	254 (58% – с ИПЛ)	РТМ 500–1000 мг 1 раз в 6–12 мес.	Снижение кожного счета, дозы глюкокортикоидов, увеличение ФЖЕЛ и ДСЛ, но статистически не значимо по сравнению с контролем	24 мес.
Ананьева Л.П. и др., 2019 [25]	Открытое, проспективное. Лимитированная и диффузная формы ССД	71	РТМ 500–1000 мг 1 раз в 6–12 мес.	Увеличение ФЖЕЛ, стабилизация ДСЛ, снижение кожного счета и общей активности болезни, стероидсберегающий эффект. Хороший профиль безопасности	13±2 мес.
Zamanian R.T. et al., 2021 [39]	Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое. Лимитированная форма ССД в сочетании с ЛАГ	57	РТМ 1000 мг №2 или плацебо (с интервалом 2 нед.)	Улучшение теста 6-минутной ходьбы, показателей по катетеризации правого желудочка. Хороший профиль безопасности	6 мес.
Ebata S. et al., 2021 [40]	Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое. Диффузная и лимитированная формы ССД	56 (28 пациентов на РТМ, 28 – на плацебо)	РТМ 375 мг/м ² или плацебо 1 раз в нед. в течение 4 нед.	Снижение кожного счета в группе РТМ. Увеличение ФЖЕЛ. Хороший профиль безопасности	6 мес.
Maier T.M. et al., 2023 [41]	Рандомизированное, двойное слепое. Пациенты с ИПЛ, ассоциированным с ССД, ИВМ или СЗСТ.	101	РТМ (1000 мг на 0-й и 2-й неделях внутривенно) или ЦФ (600 мг/м ² каждые 4 нед. внутривенно, всего шесть курсов)	Улучшение ФЖЕЛ и качества жизни в обеих группах. В группе РТМ – статистически значимо больший стероидсберегающий эффект и меньшее количество нежелательных явлений	12 мес.

Примечание: ССД – системная склеродермия; РТМ – ритуксимаб; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, в % от должных значений; ДСЛ – диффузионная способность легких, в % от должных значений; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ЦФ – циклофосфамид; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани

получавшие стандартную терапию), что могло быть обусловлено наблюдательным дизайном исследования. Были отмечены стероидсберегающий эффект и хороший профиль безопасности терапии РТМ. У большинства пациентов (70%) не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ), у 43 (17%) были легкие НЯ, а у 36 (14%) – серьезные НЯ (СНЯ), что привело к прекращению лечения у 24 (9%) больных. За время наблюдения авторами было зарегистрировано 6 смертей (2%) и 5 случаев развития

злокачественных новообразований (2%). Несмотря на ряд преимуществ, таких как большая группа пациентов, наличие контрольной группы, данная работа имела свои ограничения – гетерогенность включенных больных, разная длительность заболевания и схемы терапии РТМ, обусловленные реальной клинической практикой, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

В работе D. Daoussis и соавт. [23] было проведено сравнение эффективности РТМ и стандартной терапии

при длительности наблюдения около 4 лет. В группе РТМ отмечалось статистически значимо большее увеличение ФЖЕЛ (с $80,60 \pm 21,21$ до $86,90 \pm 20,56\%$), чем в группе сравнения ($p=0,041$). ДСЛ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения, в то время как в группе сравнения продолжалось неуклонное снижение этого параметра. Уменьшение фиброза кожи было отмечено в обеих группах, однако при сравнении в группе РТМ изменения были более существенными ($p<0,01$). Это показывает, что терапия РТМ приводила к более быстрому разрешению кожного фиброза по сравнению со стандартным лечением. Профиль безопасности в обеих группах был сопоставим, т. е. терапия РТМ не вызывала увеличения числа НЯ. Были зарегистрированы 2 (4%) легкие инфузионные реакции и 5 инфекционных осложнений (3 пневмонии, мочевиная инфекция и случай реактивации гепатита В), составивших 50% от всех НЯ. Сообщалось о 5 смертях (10%) за 7 лет наблюдения, ни одна из которых не могла быть статистически значимо связана с РТМ. Причинами смерти в этой работе были прогрессирование ИПЛ ($n=3$), внезапная смерть во время сна ($n=1$) и рак легких, диагностированный примерно через 1 год после начала лечения РТМ ($n=1$). Большим достоинством этой работы были длительный срок наблюдения и наличие группы сравнения, однако ее открытый характер и небольшое количество пациентов обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований.

Интересным было открытое проспективное исследование S.L. Bosello и соавт. [36], в котором эффективность РТМ оценивалась у 20 пациентов с диффузной формой ССД в среднем за период $48,5 \pm 20,4$ месяца. На фоне терапии было отмечено уменьшение КС с $22,4 \pm 9,5$ до $10,8 \pm 7,2$ балла к концу наблюдения ($p<0,0001$). По результатам функциональных легочных тестов ФЖЕЛ увеличилась с $87,4 \pm 19,5$ до $90,7 \pm 17,9\%$ ($p=0,024$), а ДСЛ оставалась стабильной. Наблюдались также снижение индекса активности заболевания и стабилизация ИПЛ у 80% пациентов по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). В заключение авторы отмечают эффективность анти-В-клеточной терапии для лечения фиброза кожи и стабилизации легочной функции, что позволяет обсуждать возможную роль РТМ в качестве модифицирующей терапии при ранней диффузной форме ССД.

В исследование S. Jordan и соавт. [29] было включено 63 пациента с ССД, получавших РТМ. Эффективность терапии оценивалась через 6 месяцев в сравнении с контрольной группой, получавшей стандартную терапию (25 пациентов). На фоне лечения РТМ наблюдалось статистически значимое уменьшение кожного фиброза (КС снизился с $26,6 \pm 1,4$ до $20,3 \pm 1,8$ балла; $p=0,0001$), которое было существенно больше, чем в контрольной группе (ΔКС на фоне применения РТМ — $24,0 \pm 5,2$, на фоне стандартной терапии — $7,7 \pm 4,3$; $p=0,03$). В группе РТМ у больных с ИПЛ ($n=9$) было отмечено существенное замедление снижения ФЖЕЛ по сравнению с контролем (ΔФЖЕЛ в группе РТМ — $0,4 \pm 4,4\%$, в группе стандартной терапии — $-7,7 \pm 3,6\%$; $p=0,02$). РТМ показал хороший профиль безопасности, сходный с соответствующими показателями в предыдущих исследованиях, в том числе и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях. В работе не было отмечено СНЯ и развития острого почечного криза. Инфекционные осложнения были выявлены у 21% пациентов, поражение сердца (аритмия) и почек — у 1%, общая слабость — у 25%, тошнота — у 4%, озноб — у 6%,

сывороточная болезнь/реакция гиперчувствительности — у 4%. Смертей зафиксировано не было.

В рандомизированном исследовании G. Sircag и соавт. [38] сравнивалась эффективность РТМ и ЦФ на 60 больных ССД (30 пациентов в группе РТМ и 30 — в группе ЦФ); длительность наблюдения составила 6 месяцев. В группе РТМ было отмечено статистически значимое увеличение ФЖЕЛ (с $61,3 \pm 11,28$ до $67,52 \pm 13,59\%$), в то время как в группе ЦФ ФЖЕЛ снизилась с $59,25 \pm 12,96$ до $58,06 \pm 11,23\%$ ($p=0,003$). При назначении РТМ отмечалось более выраженное уменьшение фиброза кожи и статистически значимо меньшее количество СНЯ, чем при использовании ЦФ. Профиль безопасности у РТМ оказался лучше, чем у ЦФ: общее количество пациентов с НЯ в группе РТМ было меньше, чем в группе ЦФ — 9 (30%) и 21 (70%) соответственно ($p=0,02$). СНЯ, в том числе требующие госпитализации, наблюдались только в группе ЦФ. Таким образом, РТМ показал себя безопасным и эффективным альтернативным вариантом первичной терапии поражения легких и кожи при ССД.

В двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) S. Ebata и соавт. [40] было включено 56 пациентов с ССД; длительность наблюдения составила 6 месяцев. В группе РТМ динамика КС была статистически значимо более благоприятной, чем в группе плацебо ($-6,30$ и $2,14$ соответственно; $p<0,0001$). При оценке изменения функции легких по сравнению с исходным уровнем в группе плацебо наблюдалось ухудшение ФЖЕЛ на 2,87%, в то время как в группе РТМ ФЖЕЛ улучшилась на 0,09% (разница между группами — 2,96; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): $0,08-5,84$; $p<0,04$). НЯ были сопоставимы в обеих группах и наблюдались у 28 (100%) пациентов в группе РТМ и у 23 (88%) из 26 пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей, отмечавшиеся у 11 (39%) пациентов в группе РТМ и у 10 (38%) — в группе плацебо. Летальных исходов за время наблюдения не было. Достоинствами этой работы были наличие равнозначной контрольной группы и плацебо-контроль, хотя длительность наблюдения невелика, и необходимы более продолжительные исследования. Тем не менее, по результатам этой работы в Японии в сентябре 2021 г РТМ был зарегистрирован для лечения ССД, что является неоспоримым шагом вперед для расширения спектра возможностей терапии ССД. Примечательно также, что в исследовании S. Ebata и соавт. [40], в отличие от результатов других авторов, ФЖЕЛ не ухудшилась в группе, получавшей исследуемый препарат [42–44]. В этой работе были выявлены предикторы лучшего ответа кожного фиброза на РТМ: исходный уровень В-клеток в периферической крови $\leq 57/\text{мкл}$, КС ≤ 17 баллов, уровень сывороточного сурфактанта D ≤ 151 нг/мл. Таким образом, у пациентов с более высокими КС и уровнем В-клеток наблюдалось более выраженное улучшение на фоне терапии РТМ [40]. В дальнейшем по данным 24-недельного открытого расширенного исследования, в котором все пациенты получали РТМ после двойного слепого этапа, было продемонстрировано устойчивое улучшение ФЖЕЛ, профиль безопасности не изменился [45]. Это подтвердило предположение о том, что РТМ эффективен в отношении ИПЛ, ассоциированно-го с ССД, и относительно безопасен в течение как минимум двух курсов продолжительностью 48 недель.

В недавно завершившемся рандомизированном двойном слепом исследовании Т.М. Maher и соавт. [41] длительностью наблюдения 48 недель сравнивалась эффективность РТМ и ЦФ. В исследование был включен 101 пациент с ИПЛ, ассоциированным с ССД, идиопатическими воспалительными миопатиями или смешанным заболеванием соединительной ткани. На фоне терапии было отмечено статистически значимое улучшение ФЖЕЛ на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем в обеих группах. Разница между группами составила 40 мл и была статистически не значимой (95% ДИ: от -153 до 74; $p=0,49$). Также отмечено статистически значимое улучшение качества жизни на 24-й неделе в обеих группах, а в группе РТМ — статистически значимо больший стероидсберегающий эффект. Общая выживаемость между группами существенно не различалась. Во время исследования у всех пациентов ($n=101$) отмечалось хотя бы одно НЯ. В группе РТМ было зарегистрировано 445, в группе ЦФ — 646 НЯ. Наиболее частыми НЯ в обеих группах были желудочно-кишечные и респираторные расстройства. Таким образом, РТМ и ЦФ статистически значимо улучшали функцию легких (увеличение ФЖЕЛ) и качество жизни пациентов. Терапия РТМ сопровождалась меньшим количеством НЯ и большим стероидсберегающим эффектом по сравнению с применением ЦФ. Авторы рассматривают РТМ как вариант монотерапии у пациентов с тяжелым или быстро прогрессирующим течением ИПЛ, ассоциированным с ССД, идиопатическими воспалительными миопатиями или смешанным заболеванием соединительной ткани.

Интересные данные были опубликованы в работе R. Zamanian и соавт. [39], которые изучали эффективность РТМ на группе пациентов с ССД и ЛАГ. В исследование было включено 57 больных, длительность наблюдения составила 12 месяцев. У пациентов не было интерстициальных изменений в легких или они были незначительными; большинство из пациентов были позитивны по антицитотромерным антителам; не выявлено пациентов с антителами к топоизомеразе-1 (а-топо-1). На фоне терапии было отмечено увеличение теста 6-минутной ходьбы к 24-й неделе на $23,6 \pm 11,1$ м в группе РТМ и на $0,5 \pm 9,7$ м в группе плацебо, хотя различия были статистически не значимыми ($p=0,12$). Однако к 48-й неделе в группе РТМ улучшение теста 6-минутной ходьбы достигло статистически значимых значений ($25,1 \pm 11,5$ м; $p=0,03$). Вторая конечная точка в виде изменения легочного сосудистого сопротивления не была достигнута. Однако в группе РТМ количество пациентов, нуждающихся в дополнительной терапии ЛАГ через 24 недели, было значительно меньше, чем в группе плацебо. Было выявлено, что низкие концентрации ревматоидного фактора, интерлейкина (ИЛ) 12 и ИЛ-17 оказались высокочувствительными (80–100%) и специфичными (83,3–94,4%) в качестве предикторов ответа на РТМ. Лечение РТМ было безопасным и хорошо переносилось. Результаты этой работы показывают, что В-клетки, вероятно, вносят свой вклад в развитие ЛАГ и дальнейшее изучение влияния анти-В-клеточной терапии представляется перспективным.

В проспективном открытом исследовании российских авторов была оценена эффективность и безопасность РТМ на группе из 71 пациента; период наблюдения составлял в среднем 13 ± 2 мес. [25]. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение КС с $11,3 \pm 9,6$ до $8,0 \pm 6,6$ ($p=0,001$), увеличение ФЖЕЛ с $77,35 \pm 19,9$ до $82,6 \pm 20,7\%$

($p=0,001$), однако ДСЛ оставалась стабильной. Был отмечен стероидсберегающий эффект РТМ. Профиль безопасности терапии был расценен как хороший, сравнимый как с профилем безопасности иммуносупрессантов, так и с соответствующими показателями, полученными при использовании РТМ в других исследованиях. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, зарегистрированные у 15% пациентов. При последующем более длительном (27 мес.) наблюдении на большей группе ($n=88$) была показана более выраженная эффективность РТМ у пациентов, позитивных по а-топо-1 [46]. В конце исследования статистически значимо уменьшилась выраженность кожного фиброза (КС снизился в среднем с $11,21 \pm 9,33$ до $6,19 \pm 4,74$; $p=0,001$), улучшились показатели легочной функции (ФЖЕЛ увеличилась с $76,35 \pm 19,65$ до $84,37 \pm 21,04\%$; $p=0,001$), сохранялся стероидсберегающий эффект. Обращало на себя внимание статистически значимое увеличение ДСЛ с $45,56 \pm 17,72$ до $47,62 \pm 16,96\%$ ($p=0,019$), что не было отмечено при меньшей длительности наблюдения. Статистически значимо уменьшилось число пациентов с высокими титрами антинуклеарного фактора (АНФ), снизился уровень а-топо-1, а у пациентов, позитивных по а-топо-1, отмечалось снижение концентрации этих антител с $174,2 \pm 50,1$ до $148,1 \pm 66,1$ ед/мл ($p=0,0009$). При этом между АНФ и а-топо-1 выявлена умеренная положительная статистически значимая корреляция ($r=0,403$). В группе пациентов, позитивных по а-топо-1, снижение индекса активности, увеличение ФЖЕЛ и ДСЛ, деплеция В-лимфоцитов были статистически значимо более выраженными по сравнению с негативными по а-топо-1 больными [46]. При сравнении эффективности и безопасности 12-месячной терапии РТМ и ЦФ также было показано, что в группе РТМ ($n=71$) больные лучше переносили лечение, чем в группе ЦФ ($n=36$). Так, НЯ при назначении РТМ были зафиксированы у значительно меньшей части пациентов ($n=11$ — 14%) чем в группе ЦФ ($n=19$ — 53%; $p=0,0001$) [47].

В недавнем метаанализе проведена оценка влияния РТМ на функцию легких у пациентов с ИПЛ, ассоциированным с ССД [48]. Через 6 месяцев после назначения РТМ было зафиксировано увеличение ФЖЕЛ на 4,49% (95% ДИ: 0,25–8,73) и ДСЛ — на 3,47% (95% ДИ: 0,99–5,96). Через 1 год ФЖЕЛ увеличилась на 7,03% (95% ДИ: 4,37–9,7), а ДСЛ — на 4,08% (95% ДИ: 1,51–6,65). В двух исследованиях, включенных в этот метаанализ, сравнивалась эффективность РТМ и других иммуносупрессантов. В группе РТМ через 6 месяцев было выявлено увеличение ФЖЕЛ на 1,03% (95% ДИ: 0,11–1,94) — больше, чем при использовании другой иммуносупрессивной терапии, но через 12 месяцев динамика этого показателя статистически значимо не различалась. Изменения ДСЛ были сопоставимы в обеих группах. В группе РТМ отмечалась более низкая частота инфекционных осложнений.

Как можно заметить, в большинстве исследований оценивалось только влияние РТМ на фиброз кожи и ИПЛ. В то же время необходима оценка воздействия РТМ и на другие, не менее тяжелые проявления заболевания, такие как поражение почек, сосудистые нарушения, поражение сердца и опорно-двигательного аппарата. Работ, посвященных оценке функции почек на фоне терапии РТМ, практически нет. Например, в исследовании B. Odler и соавт. [49] были ретроспективно проанализированы 35 пациентов с ССД, получавшие РТМ в низких дозах короткими курсами (по схеме 500 мг в 0-й и 14-й дни и далее дважды

каждые 3 месяца). Функция почек оценивалась с использованием формулы расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)) перед каждым введением РТМ [50]. Исходно только у одного пациента наблюдалось снижение функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Средний период наблюдения составил 3,4 (0,6–9,5) года. За год СКФ снизилась на 1,98 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ: от 2,24 до –1,72; $p < 0,001$). В конце периода наблюдения медиана СКФ составила 88,4 [76,7; 99,4] мл/мин/1,73 м², а уровня креатинина в сыворотке – 0,8 [0,6; 0,9] мг/дл. В течение периода наблюдения ни у одного пациента не отмечалось развития острого почечного криза или значительного снижения функции почек. Таким образом, можно высказать предположение, что терапия короткими курсами РТМ была безопасна и не вызывала ухудшения функции почек.

Первичное поражение сердца при ССД может встречаться достаточно часто, в основном характеризуется диастолической дисфункцией желудочков, сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости и ритма сердца, миокардитом и перикардитом [51]. Данных о влиянии РТМ на поражение сердца при ССД мало: в литературе представлены только описания отдельных случаев или серий случаев. Например, R. Dinser и соавт. [52] описали пациентку с давностью заболевания около 5 лет, у которой наблюдались выраженная одышка (класс III по NYHA (New York Heart Association)), увеличение уровня сердечных ферментов (креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонина), боли за грудиной и полная блокада левой ножки пучка Гиса по данным электрокардиографии (ЭКГ). При выполнении коронароангиографии была исключена ишемическая болезнь сердца, по данным эхокардиографии выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 30%, плевральный и перикардиальный выпот. Пациентке был назначен ЦФ, который она получала в течение 3 месяцев; затем в связи с неэффективностью к лечению был добавлен РТМ по 500 мг 1 раз в 3 месяца. На фоне комбинированной терапии отмечались снижение уровня тропонинов и КФК-МВ, уменьшение одышки и стабилизация функции сердца по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. В то же время встречаются единичные сообщения о развитии острого коронарного синдрома у пациентов, получавших РТМ при аутоиммунных заболеваниях. К. Sharif и соавт. [53] наблюдали пациента 58 лет с диагнозом перекрестного синдрома (ревматоидный артрит в сочетании с ССД), у которого развился инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST при проведении пятого курса лечения РТМ. Механизм ишемии миокарда после введения РТМ не до конца понятен. Поскольку большинство НЯ связаны с повышенным уровнем цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли α), развитие инфаркта миокарда также может быть связано с этими факторами. Введение РТМ первоначально приводит к повышению уровня цитокинов, что в свою очередь может вызывать сужение коронарных артерий, активацию тромбоцитов или разрыв бляшки [54]. В европейском исследовании РТМ фазы II было высказано предположение, что аритмии, наблюдаемые на фоне лечения РТМ, можно объяснить пожилым возрастом пациентов и тяжелым режимом терапии [55]. V. Smith и соавт. [56] отмечали, что фракция изгнания левого желудочка по данным эхокардиографии на фоне терапии РТМ увеличивалась, но изменения

не были статистически значимыми. В российском исследовании частота нарушений ритма и проводимости сердца, диастолической дисфункции на фоне терапии РТМ в течение 13±2 мес. не изменилась [57]. Отмечалось статистически значимое увеличение фракции изгнания левого желудочка (с 62,1±7,5 до 63,6±7,3%; $p=0,02$) и уменьшение выраженности одышки, что сопровождалось улучшением легочной функции (статистически значимое увеличение ФЖЕЛ). В работе приводится описание трех больных с преимущественным поражением сердца. У них отмечалась отчетливая положительная динамика в виде нарастания фракции изгнания левого желудочка, уменьшения выраженности нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности, улучшения качества жизни. Судя по этим данным, РТМ не ухудшает функцию сердца, а при склеродермической кардиопатии может оказывать положительное влияние. Тем не менее, всех пациентов с клиническими симптомами ишемической болезни сердца перед началом терапии РТМ рекомендуется предварительно обследовать для исключения сердечно-сосудистой патологии [53].

В настоящее время данные о лечении скелетно-мышечных проявлений, связанных с ССД, ограничены. Из представленных в литературе исследований не было ни одного, где специально оценивалось бы влияние РТМ на поражение суставов. В работе M. Elhai и соавт. [28] отмечалось уменьшение числа болезненных суставов (в среднем с 7,6±8,6 до 2,4±4,7; $p=0,0001$), числа припухших суставов (с 3,1±5,2 до 0,7±2,2; $p=0,0001$), длительности утренней скованности (с 78,9±72,1 до 32,1±46,3 мин; $p=0,0001$), числа пациентов с крепитацией сухожилий (с 26,3% до 10,5%; $p=0,021$); в то же время выраженность контрактур существенно не изменилась. Однако полноценный анализ результатов провести не удалось из-за большого количества отсутствующих данных в контрольной группе. S. Bosello и соавт. [58] наблюдали значительное уменьшение выраженности воспалительных изменений суставов и снижение уровня КФК у одного из пациентов на протяжении всего лечения.

Влияние РТМ на периферические сосудистые трофические нарушения при ССД практически нигде не освещено. В одном открытом пилотном исследовании описана стабилизация сосудистых проявлений на фоне лечения РТМ у пациентов с ранней диффузной формой ССД. У них также было достигнуто уменьшение КС и улучшение функции легких за период наблюдения до 2 лет [56]. Таким образом, вопрос о влиянии РТМ на функцию почек, сосудистые нарушения, поражение сердца, желудочно-кишечного тракта и мышечно-скелетные проявления остается открытым и требует дальнейшего изучения.

ССД остается одним из самых тяжелых системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, требующим назначения иммуносупрессивной терапии для замедления прогрессирования и снижения активности. Однако не во всех случаях иммуносупрессанты эффективны, а зачастую их применение сопровождается НЯ. Поэтому альтернативные варианты терапии могут представлять большой интерес. РТМ при ССД пока применяется off-label. Тем не менее, в настоящее время этот вид лечения находит все большее распространение в клинической практике, и его уже начинают включать в рекомендации по лечению ССД.

Во всех крупных исследованиях отмечалось значительное улучшение кожных проявлений в виде уменьшения КС. Раннее назначение РТМ может улучшить прогноз

и качество жизни больных ССД, поскольку выраженность фиброза кожи является важным прогностическим фактором, отражающим вовлечение внутренних органов и выживаемость [16]. У пациентов с ИПЛ терапия РТМ улучшала функцию легких, которая оценивалась по ФЖЕЛ и ДСЛ. В то время как в когортных исследованиях была отмечена только стабилизация легочных объемов [23, 28, 29, 36], в трех РКИ изменения ФЖЕЛ были статистически значимыми [38, 40, 41]. Надо отметить, что в исследованиях, где пациенты получали стандартную терапию, в том числе ЦФ, динамика фиброза кожи и легочных объемов была статистически значимо менее выраженной, а в некоторых работах отмечалось прогрессирующее снижение ФЖЕЛ и ДСЛ [23, 29, 38]. Хотя работ, посвященных изучению влияния анти-В-клеточной терапии на функцию сердца, немного, имеющиеся в них данные позволяют предположить позитивное действие РТМ на поражение сердца, ассоциированное с ССД. Сообщения о развитии НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения РТМ, вероятнее всего, связаны с сопутствующей кардиальной патологией [53]. Данных о влиянии РТМ на другие проявления ССД очень мало. В имеющихся единичных работах показано, что РТМ не ухудшает функцию почек и сосудистые проявления. Многообещающими выглядят сообщения о положительном влиянии РТМ на скелетно-мышечные проявления, что требует дальнейшего изучения. Немаловажным положительным фактором терапии РТМ является стероидсберегающий эффект, отмеченный в ряде исследований.

Вопрос безопасности терапии РТМ при ССД остается одним из самых важных, так как В-клеточная деплеция способна приводить к изменению функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что может вызвать НЯ, связанные с терапией [59]. В ряде обзоров и метаанализов, где освещались данные по безопасности РТМ при ССД, общая частота НЯ составляла 30–46%, а СНЯ – 10–20% [60, 61]. Таким образом, профиль безопасности РТМ в большинстве исследований был благоприятным. Важно отметить, что иммуносупрессанты широкого спектра действия (ЦФ, микофенолата мофетил) могут привести к снижению количества как В-, так и Т-лимфоцитов и увеличить риск серьезных инфекций. С другой стороны, РТМ избирательно сни-

жает количество В-лимфоцитов до стадии плазмобластов и не изменяет количество Т-лимфоцитов или В-клеток памяти [62]. При анализе подгрупп в работах, где проводилось сравнение эффективности РТМ и ЦФ, оказалось, что в группах РТМ отмечалось меньше инфекционных осложнений, чем в группах сравнения, получавших ЦФ [38, 41, 47].

Наличие у пациентов ИПЛ, ассоциированного с ССД, вне зависимости от длительности и тяжести течения заболевания при недостаточном эффекте от предыдущего лечения может быть показанием для назначения анти-В-клеточной терапии. Длительное курсовое лечение РТМ может быть лучшим вариантом терапии, чем однократное введение препарата. Обсуждаемым вопросом остается возможность применения РТМ в качестве монотерапии как препарата первой линии, не дожидаясь отсутствия эффекта от стандартной базисной терапии, или в рамках комбинированной терапии с иммуносупрессантами [63].

Большинство опубликованных исследований отличаются многофакторной гетерогенностью параметров: отмечаются различия по продолжительности заболевания, предшествующей и текущей терапии, распространенности и характеру ИПЛ, отсутствие четко определенных пороговых значений показателей функциональных легочных тестов, таких как ФЖЕЛ и ДСЛ, а также нестандартизованная система оценки поражения легких по КТВР. Несмотря на все вышеупомянутые ограничения, РТМ показал себя эффективным средством для терапии кожных и легочных проявлений ССД с благоприятным профилем безопасности. Выявленное положительное влияние РТМ на другие проявления заболевания требует дальнейшего изучения.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал 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
- Kowalska-Kepczynska A. Systemic scleroderma – definition, clinical picture and laboratory diagnostics. *J Clin Med*. 2022;11:2299. doi: 10.3390/jcm11092299
- Hughes M, Pauling J, Armstrong-James L, Denton CP, Galdas PM, Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102494. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102494
- Bairdkar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121–3133. doi: 10.1093/rheumatology/keab190
- Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: The first five years. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):228–237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000711
- Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2020;51:1017–1026. doi: 10.1093/rheumatology/ker269
- Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study. *QJM*. 2010;103(2):109–115. doi: 10.1093/qjmed/hcp174
- Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón-Aznar CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208–219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
- Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7
- Crunkhorn S. Epigenetic mechanism of systemic sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(8):584. doi: 10.1038/d41573-019-00112-w
- Allanore Y. Pathophysiology of systemic sclerosis. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(2):183–191. doi: 10.1051/medsci/20163202012
- 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
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology

- logy/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737-2747. doi: 10.1002/art.38098
14. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12:340-354. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011
15. 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
16. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett*. 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
17. 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
18. 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
19. 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.)].
20. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина Р.Р., 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
21. Smith V, Piette Y, van Praet JT, Decuman S, Deschepper E, Elewaut D, 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
22. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Hachulla 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
23. 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
24. Аняева 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, 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
25. Аняева 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
26. Аняева 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
27. Аняева ЛП, Гарзанова ЛА, Десинова ОВ, Конева ОА, Старовойтова МН, Овсянникова ОБ, и др. Оценка краткосрочной динамики общего числа В-лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):395-400. [Ananieva LP, Garzanova LA, Desinova OV, Koneva OA, Starovoytova MN, Ovsyannikova OB, et al. Short-term absolute B-cell counts monitoring in systemic sclerosis patients treated with rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):395-400 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-395-400
28. 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
29. 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
30. Аняева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ, Васильев ВИ, Антеева ОА, Александрова ЕН, и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506. [Ananieva 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
31. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Аняева 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, Solovyev 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
32. 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
33. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
34. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: Evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:71-83. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4
35. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: How to incorporate two food and drug administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(1):13-27. doi: 10.1002/art.41933
36. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, 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
37. Lepri G, Avouac J, Airò 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; 34(Suppl 100):181-185.
38. 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
39. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, Pinckney A, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(2):209-221. doi: 10.1164/rccm.202009-3481OC
40. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): A double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):489-497. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00107-7
41. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al.; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): A double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9
42. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
43. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
44. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): A phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4
45. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): Open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):546-555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
46. Ананьева 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
47. 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
48. 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*. 2021;60:557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550
49. Odler B, Hebesberger C, Hoeflechner L, Pregartner G, Gressenberger P, Jud P, et al. Effect of short-interval rituximab and high-dose corticosteroids on kidney function in systemic sclerosis: Long-term experience of a single centre. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14069. doi: 10.1111/ijcp.14069
50. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
51. Bournia VK, Tountas C, Protogerou AD, Panopoulos S, Mavrogeni S, Sfrikakis PP. Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(1):53-65. doi: 10.1177/2397198317747441
52. Dinser R, Frerix M, Meier FMP, Klingel K, Rolf A. Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis – is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine*. 2013;80(3):320-323. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.009
53. 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
54. Braun F, Behrend M. Drugs that act on the immune system: Cytokines and monoclonal antibodies. *Side Effects of Drugs Annual*. 2008;30:435-451. doi: 10.1016/s0378-6080(08)00037-8
55. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):317-324. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.317
56. Smith V, Pizzorni C, Riccieri V, Decuman S, Brusselle G, DE Pauw M, et al. Stabilization of microcirculation in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement following rituximab treatment: An open-label study. *J Rheumatol*. 2016;43(5):995-986. doi: 10.3899/jrheum.151018
57. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):709-715. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):709-715 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-709-715
58. 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
59. 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):1195-201. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204544
60. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafarani 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
61. 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
62. St Clair EW. Good and bad memories following rituximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):1-5. doi: 10.1002/art.25039
63. McMahan ZH, Volkmann ER. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(16):2041-2056. doi: 10.1080/14656566.2020.1793960