

Применение при системной склеродермии отечественного препарата «Ацеллбия» – биоаналога ритуксимаба

Л.П. Ананьева¹, Л.А. Гарзанова¹, О.В. Десинова¹, Р.У. Шаяхметова¹, М.Н. Старовойтова¹, О.А. Конева¹, О.Б. Овсянникова¹, С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Ананьева Лидия Петровна, lpnana@yandex.ru
Contacts: Lidia Ananyeva, lpnana@yandex.ru

Поступила 04.04.2023
Принята 11.07.2023

Введение. Возможности современной терапии системной склеродермии (прогрессирующего системного склероза) остаются ограниченными, так как большинство применяемых при этом заболевании лекарственных препаратов не обладают болезнью-модифицирующим действием. Это побуждает к изучению новых подходов, потенциально влияющих на лежащие в основе болезни фундаментальные патологические процессы. Одним из примеров является анти-В-клеточная терапия, в частности, ритуксимабом (РТМ). Несмотря на отсутствие регистрации РТМ для лечения системной склеродермии, накоплен большой положительный опыт его применения, что нашло отражение в недавних метаанализах и ряде клинических рекомендаций. Сложные и дорогостоящие методы получения генно-инженерных биологических препаратов способствовали появлению более доступных биоаналогов, одним из которых является биоаналог РТМ – препарат Ацеллбия (ЗАО «Биокад», Россия). Биоэквивалентность Ацеллбии (АЦБ) оригинальному препарату ранее была доказана на примере ревматоидного артрита и продемонстрирована при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и переносимости Ацеллбии у пациентов с системной склеродермией.

Материал и методы. В проспективное неконтролируемое исследование были включены 20 пациентов (в т. ч. 14 женщин) в возрасте 50 ± 14 лет, с длительностью болезни $3,5 \pm 2,7$ года. Показаниями для назначения АЦБ были высокая активность заболевания и наличие факторов риска прогрессирования. У всех пациентов имелись признаки интерстициального поражения легких, 13 (65%) были позитивны по антителам к топоизомеразе-1. Ни один пациент ранее не лечился генно-инженерными биологическими препаратами. Все пациенты принимали глюкокортикоиды в низких дозах, во время исследования 15 (75%) пациентов не принимали иммуносупрессанты. Препарат АЦБ назначался по 2 г (2 приема по 1 г с интервалом в неделю) при включении в исследование и повторно по такой же схеме через 6–8 мес. – всего 4 г. Оценка основных параметров заболевания проведена до начала терапии (точка 0), перед вторым курсом АЦБ – в среднем через $7,2 \pm 1,7$ мес. (точка 1) и в конце наблюдения – через $13,4 \pm 1,6$ мес. (точка 2).

Результаты. На фоне устойчивой деплеции В-клеток в периферической крови отмечалась положительная динамика основных проявлений заболевания. При промежуточной оценке (между точками 0–1) статистически значимых различий по основным параметрам не было достигнуто, за исключением кожного счета. В конце исследования по большинству показателей также отмечено статистически значимое улучшение между точками 0–2. Статистически значимо уменьшилась активность заболевания, а кожный счет к концу наблюдения снизился вдвое (с $12,8 \pm 1,1$ до $6,2 \pm 5,6$ балла; $p=0,002$). Форсированная жизненная емкость легких (в % от должного) увеличилась с $89 \pm 18,2$ до $98,26 \pm 16,13\%$ ($p=0,0002$), а диффузионная способность легких (в % от должного) – с $56,8 \pm 15,7$ до $61,9 \pm 17,2\%$ ($p<0,019$). Отмечено статистически значимое снижение С-реактивного белка, антител к топоизомеразе-1, а также IgG (с $12,6 \pm 2,6$ до $10,2 \pm 2,2$ г/л). Восстановления нормального уровня В-лимфоцитов не произошло ни в одном случае, а полная деплеция В-лимфоцитов в конце исследования сохранялась у 83% пациентов (у 15 из 18). Статистически значимо улучшился показатель качества жизни SHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire) ($p=0,0001$), а также была снижена средняя доза преднизолона с $11,0 \pm 2,7$ до $9,4 \pm 2,3$ мг/сут. ($p=0,03$). Положительная динамика по данным компьютерной томографии легких была очевидной у 9 (45%) человек за счет уменьшения признака «матового стекла». Частота и спектр нежелательных явлений соответствовали уже известным для РТМ. Из 20 пациентов, получивших два курса АЦБ, 2 выбыли из оценки в точке 2 по причине наступления беременности (1) и развития рака легкого (1). Всего было зарегистрировано 11 (55%) нежелательных событий у 9 (45%) пациентов, большинство были отнесены к мягким. Инфекционные осложнения развились у 7 (35%) человек, в том числе респираторные инфекции верхних дыхательных путей (4), позитивность в диаскин-тесте (2), отит (1), цистит (1) и холецистит (1). У одного пациента развился тромбоз вен голени и в одном случае был выявлен рак легких.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что биоаналог ритуксимаба АЦБ может применяться для лечения системной склеродермии. В краткосрочном проспективном неконтролируемом исследовании показаны хорошая эффективность и приемлемая безопасность биоаналога АЦБ при системной склеродермии. Доказаны статистически значимое уменьшение кожного фиброза и улучшение легочных функций, отражающих подавляющее действие на системный склеродермический процесс. Клинический эффект АЦБ проявлялся к 6-му месяцу от начала терапии и достигал максимума через год после ее инициации. Профиль переносимости был удовлетворительным. В связи с хорошей эффективностью АЦБ может назначаться пациентам с системной склеродермией при неэффективности и/или непереносимости иммуносупрессантов, а также рассматриваться как препарат первого ряда. Полученные нами данные должны быть подтверждены результатами контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, ацеллбия

Для цитирования: Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Десинова ОВ, Шаяхметова РУ, Старовойтова МН, Конева ОА, Овсянникова ОБ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Применение при системной склеродермии отечественного препарата «Ацеллбия» – биоаналога ритуксимаба. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):485–492.

THE USE OF “ACELLBIA” – A BIOSIMILAR OF RITUXIMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Lidia P. Ananyeva¹, Lyudmila A. Garzanova¹, Oxana V. Desinova¹, Rushana U. Shayakhmetova¹, Mayya N. Starovoytova¹, Olga A. Koneva¹, Olga B. Ovsyannikova¹, Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Introduction. The possibilities of modern therapy for systemic sclerosis (SSc) remains limited, since most of the used drugs do not have a disease-modifying effect. This encourages the study of new approaches that potentially affect the fundamental pathological processes underlying the disease. One example is anti-B cell therapy, in particular rituximab (RTX). Until now RTX do not have a registration for the treatment of SSc, but there is a large positive experience of its use, which is reflected in recent meta-analyses and clinical recommendations. Complicated and expensive methods for obtaining genetically engineered biological preparations have contributed to the emergence of more accessible biosimilars, one of which is the RTX biosimilar, Acellbia (Biocad, Russian Federation). The “biosimilar” versions of RTX might reduce the cost of therapy and increase patients accessibility to this treatment option. The RTX biosimilar Acellbia (ACB) has received approval in Russian Federation in 2014 for all indications held by reference RTX (including rheumatoid arthritis and ANCA-associated vasculitis).

The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of Acellbia in patients with systemic sclerosis.

Material and methods. Our prospective uncontrolled study included 20 patients (14 women) aged 50 ± 14 years, with a disease duration of 3.5 ± 2.7 years. Indications for the prescribing of ACB were high disease activity and the presence of risk factors for progression. All patients had radiological signs of interstitial lung disease, 13 (65%) were positive for antibodies to topoisomerase I. None of the patients had previously been treated with biological therapy. All patients received glucocorticoids in low doses and 15 (75%) patients were not on concomitant immunosuppressants during the study. ACB was administered in doses of 2 g (two doses of 1 g with a weekly interval) at inclusion of the study and after 6–8 months according to the same scheme, cumulative dose – 4 g. An assessment of basic measurements was obtained at baseline (Point 0), before the second course (after 7.2 ± 1.7 mo, Point 1) and at the end of follow-up (13.4 ± 1.6 mo, Point 2). The results are presented in the form of mean values and standard deviations.

Results. There was a positive effect on the main manifestations of the disease, which accompanied by stable depletion of CD19⁺ B lymphocytes in the peripheral blood. At the intermediate assessment (between points 0–1), no significant changes were observed, with the exception of the skin score. At the end of the study, most of the parameters showed a significant improvement between points 0–2. The activity of the disease (EScSG-AI) decreased, and the skin score decreased from 12.8 ± 11 to 6.2 ± 5.6 ($p=0.002$). The forced vital capacity (% of predicted) increased from 89 ± 18.2 to $98.26 \pm 16.13\%$ ($p=0.0002$), and the diffusion capacity of the lungs (% of predicted) increased from 56.8 ± 15.7 to $61.9 \pm 17.2\%$ ($p<0.019$). A significant decrease in CRP, antitopoisomerase-1 antibodies, as well as IgG (from 12.6 ± 2.6 to 10.2 ± 2.2 g/l) was noted. Repopulation to normal level of B lymphocytes did not occur in any case, and complete depletion of B lymphocytes at the end of the study was maintained in 83% of patients (15 of 18). The quality of life questionnaire SHAQ improved ($p=0.0001$), and the average dose of prednisolone was reduced from 11.0 ± 2.7 to 9.4 ± 2.3 mg/day ($p=0.03$). Positive changes according to HRCT was evident in 9 (45%) patients due to a decrease in ground glass opacity. The frequency and spectrum of adverse events (AEs) corresponded to those already known for RTX. Of the 20 patients who received 2 courses of ACB, two withdrew from the evaluation at Point 2 due to pregnancy (1) and lung cancer (1). A total of 11 (55%) AEs were reported in 9 (45%) patients, most of them were classified as mild. Infectious complications developed in 7 (35%) patients: respiratory infections of the upper respiratory tract (4), positivity in the TB skin test (2), otitis (1), cystitis (1) and cholecystitis (1). One patient developed calf vein thrombosis and lung cancer was diagnosed in one case.

Conclusion. Our data suggest that Acellbia could be used for the treatment of SSc. A short-term, prospective, uncontrolled study showed good efficacy and acceptable safety of the ACB biosimilar in SSc. A significant decrease of skin fibrosis and improvement of lung functions have been proven. The clinical effect of ACB manifested by the 6th month from the start of therapy and reached its maximum one year after its initiation. Due to the positive efficacy of ACB, it can be prescribed for the patients with SSc with ineffectiveness and/or intolerance to immunosuppressants, and could be considered as a first-line therapy. Our data should be confirmed by the results of controlled clinical trials.

Key words: systemic sclerosis, rituximab, Acellbia

For citation: Ananyeva LP, Garzanova LA, Desinova OV, Shayakhmetova RU, Starovoytova MN, Koneva OA, Ovsyannikova OB, Glukhova SI, Nasonov EL. The use of “Acellbia” – a biosimilar of rituximab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):485–492 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-485-492

Введение

Основу патогенеза системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (СИРЗ) составляет сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды [1]. Фундаментальную роль в иммунопатогенезе СИРЗ играет патологическая активация В-лимфоцитов, которые реализуют свой патогенный потенциал посредством ряда известных механизмов, включающих синтез аутоантител, образование иммунных комплексов, активирующих систему комплемента, дисбаланс синтеза провоспалительных и других регуляторных цитокинов; антиген-презентирующую функцию, которая ведет в активации Т-лимфоцитов, и др. [2, 3]. Достижения в понимании патогенеза СИРЗ в последние годы способствовали созданию и исследованиям ряда новых таргетных препаратов, направленных на подавление патологической активации В-клеток. К таким препаратам относится ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов, вызывающие депле-

цию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях. Большая теоретическая база для клинического применения РТМ была суммирована в солидной российской монографии [4]. К настоящему времени РТМ успешно применяется для лечения многих СИРЗ.

К одному из тяжелых аутоиммунных заболеваний относится системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее иммуновоспалительное ревматическое заболевание, которое отличается избыточными фибропролиферативными процессами системного характера. ССД потенциально может приводить к поражению жизненно важных органов, в связи с чем сопровождается снижением качества жизни и имеет неблагоприятный прогноз [5]. В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе ССД, что создает теоретические предпосылки для применения анти-В-клеточной терапии при этом заболевании [6]. К настоящему времени накопился достаточно большой опыт клинического применения РТМ при ССД. Показано, что на фоне лечения РТМ улучшалось общее состояние, уменьшался кожный синдром, купировалось суставное и/или мышечное воспаление и тормозилось прогрессирование фиброза внутренних органов при хорошем соотношении риск/польза [7–9].

Использование РТМ при тяжелых ревматических заболеваниях значительно повысило эффективность терапии и улучшило прогноз, однако было связано с существенным удорожанием терапии. Снижение стоимости лечения дорогостоящими инновационными препаратами частично решается благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), к которым относится РТМ [10].

В 2014 г. Российская биотехнологическая компания «Биокад» воспроизвела в Российской Федерации (РФ) биоаналог РТМ — препарат Acellbia® (BCD-020). Ацеллбия (АЦБ) была авторизована в РФ и 20 других странах по тем же показаниям, что и референтный продукт MabThera®. В доклинических и клинических исследованиях BCD-020 продемонстрировал весьма сходные структурные, физико-химические, функциональные и клинические свойства, такие как иммуногенность, при прямом сравнении с референтным препаратом. Переход с эталонного РТМ на биоаналог BCD-020 и наоборот не имеет негативных последствий для эффективности и безопасности терапии.

В 2016 г. было проведено международное клиническое исследование BIORA, сравнившее препараты АЦБ и Мабтеру у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) и подтвердившее терапевтическую эквивалентность этих препаратов [11]. В последующем в российском многоцентровом рандомизированном клиническом испытании (РКИ) ALTERRA препарат АЦБ подтвердил свою эффективность и безопасность в качестве первого ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии метотрексатом [12]. Полученные результаты доказали потенциальную взаимозаменяемость препаратов Мабтера и Ацеллбии при лечении РА. Кроме того, было установлено, что применение препарата Ацеллбия в низких дозах (в том числе в качестве первого ГИБП) при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом (или другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) позволяет улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов с РА. В длительном процессе подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности биоаналогов с оригинальными ГИБП наряду с РКИ возможно использование результатов неконтролируемых исследований, которые проводятся в обычной клинической практике. В связи с вышесказанным появление биоаналога РТМ в России и убедительные доказательства его биоэквивалентности с Мабтерой на примере РА послужили основанием применить АЦБ у пациентов с ССД.

Целью исследования было проспективное изучение эффективности и переносимости Ацеллбии у наивных к биологической терапии пациентов с системной склеродермией в течение не менее 12 месяцев наблюдения.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование было включено 20 пациентов, госпитализированных в клинику НИИР им. В.А. Насоновой в 2018–2019 гг. Учитывая, что АЦБ назначалась вне официальных показаний, все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом испытании с применением АЦБ. Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ССД [13]. Показаниями для назначения АЦБ были

высокая активность заболевания и наличие факторов риска прогрессирования. Все пациенты принимали глюкокортикоиды в низких дозах, половина пациентов получали иммуносупрессанты до включения в исследование. Ни один пациент ранее не лечился каким-либо ГИБП. АЦБ назначалась по 2 г внутривенно капельно (два приема по 1 г с интервалом в неделю) при включении в исследование и повторно через 6–8 месяцев по такой же схеме; суммарно пациенты получили 4 г. Оценка основных параметров проводена до начала терапии (точка 1), перед вторым курсом АЦБ — в среднем через $7,2 \pm 1,7$ месяца (точка 2) и в конце наблюдения — через $13,4 \pm 1,6$ месяца (точка 3). Из 20 пациентов, получивших второй курс АЦБ, 2 (10%) выбыли из оценки в конечной точке 3.

Для оценки эффективности терапии РТМ наряду с рядом основных параметров, характеризующих активность заболевания [14], определяли кожный счет, косвенно отражающий процессы кожного фиброобразования и наиболее часто применяющийся в качестве первичной точки достижения эффекта в РКИ [15]. Динамические изменения легочной функции оценивали с использованием спирометрии (Master Screen PFT, Viasys, Германия), в частности с использованием показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), косвенно отражающего признаки легочного фиброобразования, а также на основании диффузионной способности легких (ДСЛ), оцениваемой методом одиночного вдоха. Результаты функциональных легочных тестов приведены в процентах от должных значений. За норму принимали значения 80–120% от должного и для ФЖЕЛ, и для ДСЛ. Диагноз интерстициальной пневмонии устанавливался на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). Для оценки качества жизни использовали опросник НАК (Health Assessment Questionnaire), модифицированный для пациентов ССД — SHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire) [16]. АНФ определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеток Нер-2 (Immco, США). За границу нормы принимали титры АНФ $< 1:160$. Антитела к топоизомеразе-1 (анти-Топо-1) и анти-центромерные антитела (АЦА) выявляли с использованием иммуноферментного метода (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Определение количества CD19⁺ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлюорометрии (анализатор Cytomics FC 500, Beckman Coulter, США). Нормальный уровень клеток в периферической крови составил 6–19%, абсолютного количества — $0,1–0,5 \times 10^9/\text{л}$. Полной деплецией CD19⁺ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови $< 0,005 \times 10^9/\text{л}$. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Результаты

На фоне проводимой терапии отмечено существенное улучшение по большинству оцениваемых параметров как через первые полгода, так и в конце исследова-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов с системной склеродермией при включении в исследование

| Параметры | Значение |
|---|----------|
| Женщины, <i>n</i> (%) | 14 (70) |
| Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 49,7±14 |
| Длительность болезни (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 3,5±2,7 |
| В том числе менее 3 лет, <i>n</i> (%) | 13 (65) |
| Диффузная форма болезни, <i>n</i> (%) | 11 (55) |
| Позитивность по АНФ, <i>n</i> (%) | 19 (95%) |
| Позитивность по анти-Топо-1, <i>n</i> (%) | 13 (65) |
| Позитивность по АЦА*, <i>n</i> (%) | 2* |
| Частота ИПЛ, <i>n</i> (%) | 20 (100) |
| Прием преднизолона при включении, <i>n</i> (%) | 20 (100) |
| Средняя суточная доза (мг/сут.), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 11,0±2,7 |
| Иммуносупрессанты до включения, <i>n</i> (%) | 9 (45) |
| Иммуносупрессанты во время исследования, <i>n</i> (%) | 5 (25) |

Примечание: *M*±*σ* – среднее значение и стандартное отклонение; АНФ – анти-нуклеарный фактор; анти-Топо-1 – антитела к топоизомеразе-1; АЦА – анти-центромерные антитела; ИПЛ – интерстициальные поражения легких; * – одна из пациенток одновременно имела позитивность и по анти-Топо-1

ния. В точке 1 хороший эффект был достигнут у 15 (75%) из 20 пациентов, удовлетворительный – у 4 (20%), не было эффекта у 1 (5%) пациентки. В точке 2 хороший эффект был отмечен в 78% случаев и удовлетворительный – в 22% случаев. Динамика показателей, отражающих количественные изменения отдельных проявлений болезни, представлена в таблице 2. При промежуточной оценке в точке 1 по срав-

нению с исходной точкой статистически значимых различий по большинству параметров не было, несмотря на отчетливую тенденцию к улучшению.

В конце исследования, в точке 2, по наиболее существенным показателям было достигнуто статистически значимое улучшение, включая снижение общего индекса активности. Показатель кожного счета к концу наблюдения снизился вдвое (разница составила 6,64 балла), причем снижение было клинически значимым ($\geq 5\%$). Существенно улучшились и показатели легочной функции: ФЖЕЛ увеличилась на 9% ($\geq 5\%$, т. е. клинически значимо), ДСЛ увеличилась на 5%. При этом снижение ФЖЕЛ $>10\%$ через 6 месяцев было отмечено только у одной пациентки (у которой в последующем был выявлен рак легкого). Снижения ФЖЕЛ $>10\%$ в конце исследования не было, увеличение ФЖЕЛ более 5% было отмечено у 13 (72%) из 18 пациентов, в то время как ухудшение $>5\%$ – только в одном случае (при положительной динамике ДСЛ). Отмечено также снижение титров, специфичных для ССД антител к топоизомеразе-1. Важно, что клиническое улучшение сопровождалось и улучшением показателя качества жизни, а также уменьшением средней дозы преднизолона. Положительная динамика по данным МСКТ (по заключению рентгенолога) была очевидной у 9 (45%) человек за счет уменьшения признака «матового стекла». При включении в исследование признаков артрита не было ни в одном случае, и они не появились до конца исследования, а мышечная слабость, изначально беспокоившая 5 пациентов, полностью купировалась. Одышка разной степени исходно беспокоила 18 человек, в конце исследования отмечалось уменьшение класса одышки (по NYHA (New York Heart Association)) у 9 из 18 пациентов.

Таблица 2. Изменение клинических и лабораторных показателей на фоне лечения

| Параметры | Точка 0 (<i>n</i> =20) | Точка 1 (<i>n</i> =20) | Точка 2 (<i>n</i> =18) | <i>p</i> ₀₋₁ * | <i>p</i> ₀₋₂ * |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Индекс активности, <i>M</i> ± <i>σ</i> | 5,1±1,0 | 1,6±0,9 | 1,3±0,86 | 0,001 | 0,001 |
| Кожный счет, <i>M</i> ± <i>σ</i> | 12,75 ± 11,1 | 8,25±7,72 | 6,16±5,7 | 0,002 | 0,002 |
| ФЖЕЛ (% от должного), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 89,1±18,2 | 92,31±19,21 | 98,26±16,1 | НЗ | 0,002 |
| ДСЛ (% от должного), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 56,67±15,7 | 58,11±17,71 | 61,86±17,2 | НЗ | 0,019 |
| СДЛА (мм рт. ст.), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 34,35±5,14 | 35,0±4,83 | 33,78±5,7 | НЗ | НЗ |
| ФИ (%), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 65,05±5,33 | 64,4±4,32 | 66,66±4,2 | НЗ | НЗ |
| Тест 6-минутной ходьбы (м), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 497,65±94,5 | 506,5±59,7 | 534,7±68,5 | НЗ | НЗ |
| SHAQ (баллы), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 1,13±0,63 | 0,98±0,68 | 0,58±0,49 | НЗ | 0,001 |
| СРБ (мг/л), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 6,24±6,72 | 4,13±4,25 | 3,59±3,42 | НЗ | НЗ |
| СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 4,35 [1,1; 9,1] | 2,26 [0,85; 6,5] | 3,6 [0,9; 4,9] | НЗ | НЗ |
| СОЭ (мм/ч), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 11,5±5,8 | 8,3±4,0 | 10,77±7,8 | 0,007 | НЗ |
| Иммуноглобулин G (г/л) <i>M</i> ± <i>σ</i> (норма 7–16 г/л) | 12,6±2,3 | 11,5±1,6 | 10,2±2,2 | НЗ | 0,002 |
| а-Топо-1 (ед/мл), <i>M</i> ± <i>σ</i> ** | 169,2±40,4 | 147±51,4 | 108,4±56,8 | НЗ | 0,003 |
| В-клетки (%), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 13,19±8,43 | 0,08±0,17 | 0,07±0,14 | 0,001 | 0,001 |
| В-клетки (%), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 14,6 [4; 19,8] | 0 [0; 0,002] | 0 [0; 0,001] | 0,001 | 0,001 |
| В-клетки (абс.), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 0,329±0,34 | 0,0016±0,003 | 0,0019±0,004 | 0,001 | 0,001 |
| В-клетки (абс.), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 0,267 [0,07; 0,4] | 0 [0; 0,002] | 0 [0; 0,001] | 0,001 | 0,001 |
| СКФ по CKD-EPI (мл/мин), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 90,3±18,1 | 89,05±15,7 | 89,4±14,3 | НЗ | НЗ |
| Преднизолон (мг/сут.), <i>M</i> ± <i>σ</i> | 11,0±2,7 | 10,75±2,0 | 9,4±2,3 | НЗ | 0,03 |

Примечание: *M*±*σ* – среднее значение и стандартное отклонение; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФИ – фракция изгнания левого желудочка; SHAQ – Scleroderma Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; а-Топо-1 – анти топоизомеразные антитела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; * – статистическая значимость изменений между точками 0 и 1, 0 и 2; НЗ – статистически не значимо; ** – у пациентов, позитивных по анти-Топо-1 (*n*=13)

Как видно из таблицы 2, в конце исследования произошло статистически значимое снижение уровня иммуноглобулина G (IgG), хотя средние значения находились в нормальных пределах. В конце исследования только у 1 (6%) пациента было снижение показателя до 6 г/л. У этого пациента через 6 месяцев от инициации АЦБ развились инфекционные осложнения (ОРВИ и отит), которые успешно купировались приемом антибактериальных препаратов. Положительная динамика основных проявлений заболевания происходила на фоне выраженной деплеции В-клеток в периферической крови, которая определялась как в точке 1, так и в точке 2. Как процентное, так и абсолютное количество В-клеток, исходно нормальное, закономерно резко снизилось на фоне лечения у всех пациентов и находилось в диапазоне полной деплеции у 18 (90%) пациентов в первой точке и у 15 (83%) — во второй. Репопуляция В-лимфоцитов началась к концу исследования; только у 3 пациентов, нормализации уровня В-клеток не произошло ни в одном случае.

Частота и спектр нежелательных явлений (НЯ) соответствовали уже известным для РТМ. Всего было зарегистрировано 11 (55%) НЯ у 9 (45%) пациентов; большинство были отнесены к мягким НЯ. Инфузионных реакций не было. Инфекционные осложнения развились у 5 (25%) человек и включали респираторные инфекции верхних дыхательных путей (4) и по одному случаю отита, цистита и холецистита. У двух пациентов была обнаружена позитивность в Диаскин-тесте, которая потребовала профилактической терапии. У одного пациента развился тромбоз вен голени, и в одном случае был выявлен рак легких.

Обсуждение

Хорошая эффективность и переносимость РТМ при ССД показана в нескольких систематических обзорах и метаанализах [17–19]. Несмотря на то, что РТМ не зарегистрирован для лечения ССД, в реальной клинической практике он достаточно широко применяется вне показаний во многих странах. Это связано с уже достаточно большим позитивным опытом его применения и включением в ряд актуальных рекомендаций. Перспективность применения РТМ при ССД подтверждается недавним сообщением о регистрации РТМ для лечения ССД в Японии [20].

В нашем проспективном исследовании показана эффективность при ССД анти-В-клеточной терапии с использованием отечественного препарата АЦБ — биоаналога РТМ. Полученные данные отражают статистически значимое улучшение большинства проявлений болезни: снижение общей активности, уменьшение кожного фиброза и улучшение легочной функции, а также уменьшение уровня специфичных аутоантител к Топо-1. Важно, что общий эффект сопровождался не только уменьшением суточной дозы преднизолона, но и улучшением качества жизни (SHAQ). Результаты применения АЦБ подтверждают гипотезу о ключевой роли В-клеток в патогенезе ССД, так как стойкая и глубокая деплеция этих клеток привела к клинически значимому улучшению основных проявлений заболевания.

Можно отметить, что включенные в данное испытание АЦБ пациенты ранее не получали ГИБП, и большая их часть (75%) не получала иммуносупрессанты во время исследования. Но и при практическом отсутствии другой терапии (кроме неэффективных ранее глюко-

кортикоидов) не произошло ухудшения, а выраженность достигнутого клинического эффекта не только не уступала опубликованным данным, но и была выше в плане влияния на легочные тесты, свидетельствуя об эффективности АЦБ в нашей группе пациентов. Эффективность АЦБ у пациентов, не получавших иммуносупрессанты, предполагает возможность применения биоаналога РТМ в виде монотерапии и как препарата первой линии в лечении ССД.

Позитивный эффект АЦБ на основные клинические и лабораторные показатели пациентов ССД оказался очень близким к оригинальному РТМ, эффективность которого что представлено в опубликованных ранее исследованиях [7, 8, 9, 21]. Большое сходство эффектов АЦБ и оригинального РТМ согласуется с предварительными данными выполненного нами ранее годичного исследования наблюдательного характера, в котором сравнивалась эффективность Мабтеры (31 пациент) и АЦБ (31 пациент) у пациентов с ССД с аналогичными клиническими характеристиками [22]. При сравнении клинико-иммунологических эффектов терапии оригинальным препаратом и его биоаналогом была выявлена сходная динамика всех анализируемых показателей (активность, кожный счет, легочные функции, степень деплеции В-клеток, уровень IgG и др.). Профиль безопасности также был сходным. Предварительные свидетельства биоэквивалентности АЦБ и оригинального РТМ, полученные нами при лечении пациентов ССД, согласуются с уже доказанной биоэквивалентностью АЦБ с оригинальным РТМ при лечении РА в рамках РКИ высокого качества (о чем было сказано во введении), а также с успешным применением АЦБ при системных васкулитах [23].

Сходный позитивный опыт применения биосимиляра РТМ (СТ-P10, Tguxima), зарегистрированного для лечения РА в Европе, был продемонстрирован в Италии у 33 пациентов с ССД, которые получили 2 г биоаналога РТМ за 6 месяцев, а две трети пациентов одновременно получали еще и глюкокортикоиды и/или иммуносупрессанты [24]. Авторы расценили новый препарат как эффективную и более экономичную опцию для лечения ССД. Интересно, что в этом 6-месячном исследовании сходный ответ на биосимиляр РТМ был получен как у получавших ранее другие ГИБП, так и у наивных пациентов. К концу исследования статистически значимое улучшение было получено только для кожного счета, скорости оседания эритроцитов и индекса DAS-28 (Disease Activity Score 28), но не для показателей легочной функции (которые оставались стабильными). В нашем исследовании мы также не получили через 6 месяцев статистически значимых различий большинства оцениваемых показателей, кроме кожного счета, но через год после того, как пациенты получили по 4 г АЦБ, отмечено отчетливое нарастание эффективности лечения (табл. 2). Очевидно, что кумулятивная доза РТМ имеет существенное значение для достижения статистически значимого улучшения, поэтому курс лечения должен быть достаточно длительным.

Особенностью группы пациентов, включенных в наше исследование, были превалирование в клинической картине интерстициальных поражений легких (ИПЛ) и высокая частота позитивности по анти-Топо-1. Предположение высокой эффективности анти-В-клеточной терапии (РТМ) у пациентов с ИПЛ, ассоциированным с ССД (ИПЛ-ССД), подтверждается выводами последних метаанализов, посвященных этой проблеме [25, 26].

В настоящее время РТМ включен в ряд рекомендаций по лечению ИЗЛ-ССД, в частности в рекомендации группы авторитетных экспертов [27]. Таким образом, интерстициальное поражение легких относится к одному из главных показаний для применения РТМ.

Одним из интересных аспектов избирательной чувствительности пациентов ССД к анти-В-клеточной терапии является позитивность по анти-Топо-1. Недавно было показано, что у пациентов с ССД, в сыновотках которых исходно выявлялись анти-Топо-1, эффективность терапии РТМ была выше, чем при лечении циклофосфамидом [28]. Эти данные были подтверждены на большой группе пациентов в отечественном исследовании, подтвердившем, что позитивные по анти-Топо-1 пациенты лучше отвечают на терапию РТМ, и показавшем, что снижение уровня анти-Топо-1 имело дозозависимый эффект [29]. Как и при лечении РТМ, применение АЦБ привело к статистически значимому снижению анти-Топо-1 антител в настоящем исследовании, причем это снижение происходило параллельно позитивным сдвигам других клинико-лабораторных параметров и легочных тестов. В совокупности эти результаты позволяют рассматривать анти-Топо-1 как биомаркер-предиктор хорошего ответа на анти-В-клеточную терапию, включая АЦБ, особенно у пациентов с ИПЛ. Таким образом, мы продемонстрировали целесообразность обогащения когорты пациентами с ИПЛ и позитивных по анти-Топо-1 в изучении эффектов АЦБ.

Важно подчеркнуть, что на фоне лечения АЦБ мы отметили улучшение по многим параметрам, включая общую активность, кожные изменения, легочный процесс, а также аутоиммунные нарушения. Такое широкое влияние на разные проявления ССД предполагает участие РТМ в разных патофизиологических механизмах болезни. В этом плане анти-В-клеточная терапия представляется перспективной в плане возможности улучшать течение болезни, т. е. оказывать базисное действие.

При оценке одного из основных иммунологических эффектов РТМ — деплеции В-клеток в периферической крови — было выявлено, что полная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов отмечалась у 90% пациентов через 6 месяцев и сохранялась через год у 83% из них. Несмотря на сохранение деплеции CD19⁺ В-лимфоцитов через 6 месяцев у большинства пациентов, всем было введено еще по 2 г АЦБ. Как оказалось, это привело к дальнейшему нарастанию общего эффекта с достижением статистически значимых различий по основным оцениваемым параметрам болезни через год от инициации терапии АЦБ. По-видимому, при ССД полная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов в периферической крови не является основанием для отказа от введения следующих доз РТМ, по крайней мере в первый год после инициации анти-В-клеточной терапии. Этот аспект применения РТМ требует дальнейшего изучения. Стойкая и продолжительная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов после однократного введения РТМ ставит вопрос о новых и более информативных лабораторных маркерах, оптимизирующих решение вопроса о продолжении лечения РТМ.

Безопасность АЦБ оказалась приемлемой и была сходной с уже известным профилем нежелательных событий при терапии РТМ как у пациентов с ССД, так и с другими аутоиммунными заболеваниями. Имеющиеся данные по безопасности РТМ при ССД свидетельствуют о том,

что общая частота нежелательных событий (НС) и серьезных НС составляет 30–46% и 10–20% соответственно [17, 25]. К известным эффектам РТМ относится снижение уровня IgG [30]. Поскольку уровень гамма-глобулинов и иммуноглобулинов при лечении пациентов ССД практически не контролируется, в литературе мало данных о влиянии РТМ на снижение этих показателей. В частности, в исследовании М. Thiebaut и соавт., где приведен анализ НЯ у 13 пациентов с ССД, получавших терапию РТМ в течение 24 месяцев, было отмечено существенное снижение уровня IgG [31]. При оценке уровня IgG в динамике у 243 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка, васкулиты, ревматоидный артрит), получавших РТМ в составе комплексной терапии и наблюдавшихся в течение ≤42 месяцев, было показано, что у 26% пациентов исходно была гипогаммаглобулинемия [32]. На фоне терапии снижение IgG было зафиксировано у 56% пациентов, из них у 30% — до 5–6,9 г/л, у 22% — до 3–4,9 г/л, у 4% — до <3 г/л. Авторы показали, что применение РТМ было связано с повышением риска гипогаммаглобулинемии, но при этом кумулятивная доза РТМ не влияла на снижение уровня IgG ниже нормы. В нашем исследовании лечение АЦБ сопровождалось статистически значимым снижением среднего уровня IgG в конце исследования (который оставался в нормальных пределах), а частота снижения показателя ниже нормы составила 5,6% (1 пациентка, 6 г/л), что близко к вышеприведенным данным. Учитывая имеющиеся сведения о повышении риска возникновения тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у получающих РТМ, целесообразен строгий мониторинг уровня IgG у пациентов с ССД для раннего выявления риска развития инфекционных осложнений. Важно следовать уже разработанным и применяющимся на практике мерам индивидуальной профилактики инфекций и регулярному вакцинированию. Изучаются также возможности доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с помощью препарата «Эвушелд» (тиксагевимаб + цилгавимаб), особенно пациентам, принимающим одновременно РТМ и иммуносупрессанты.

Применение АЦБ для лечения ССД предположительно может иметь определенный экономический эффект. Ожидаемая экономическая выгода от применения отечественного биоаналога РТМ (Ацеллбия®) по сравнению с оригинальным РТМ при РА была представлена в специальном анализе [33]. Оказалось, что снижение стоимости одного года терапии АЦБ для одного пациента РА составляет 150–140 тысяч рублей. Применение АЦБ приводит к существенному снижению затрат на терапию РА, и, в частности, в бюджете обязательного медицинского страхования это снижение составит 4–8% ежегодно. Сопоставимая эффективность и безопасность биоаналога РТМ и его более низкая стоимость предполагают дополнительный потенциал экономии средств для систем здравоохранения не только за счет РА, но и за счет пациентов с ССД.

Основными ограничениями нашего исследования были небольшое число пациентов, отсутствие контрольной группы и непродолжительный срок наблюдения. Для подтверждения взаимозаменяемости оригинального ритуксимаба и биоаналога АЦБ в лечении ССД необходимы более масштабные и специально спланированные РКИ.

Заключение

Впервые в России было проведено исследование, показавшее эффективность и приемлемую безопасность отечественного препарата АЦБ (биоаналога РТМ) у пациентов с ССД, не получавших ранее ГИБП. Показано статистически значимое уменьшение кожного фиброза и улучшение легочных функций, отражающих подавляющее действие на склеродермический легочный процесс. Достигнутый эффект терапии свидетельствует о том, что АЦБ может применяться для лечения ССД. Клинический эффект АЦБ нарастал постепенно к 6-му месяцу от начала терапии и достиг максимума через год после инициации терапии. Профиль переносимости был удовлетворительным. В связи с хорошей эффективностью АЦБ может назначаться пациентам с ССД при неэффективности и/или непереносимости иммуносупрессантов, а также рассматриваться как препарат первого ряда. Получен-

ные нами данные должны быть подтверждены результатами контролируемых клинических исследований.

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

- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ, Черняева ЕВ, Устюгов ЯЮ, Улитин А.Б., и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):201-210. [Nasonov EV, Mazurov VI, Usacheva YuV, Chernyaeva EV, Ustyugov YYu, Ulitin AB, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-210 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, 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
- Barnas J, Looney R, Anolik J. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:92-99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004
- 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.)].
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/s0140-6736(17)30933-9
- Melissaropoulos K, Daoussis D. B cells in systemic sclerosis: From pathophysiology to treatment. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2621-2631. doi: 10.1007/s10067-021-05665-z
- 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
- 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
- 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
- Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;54(6):628-640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;54(6):628-640 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
- Насонов ЕЛ, Зоннова 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
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ, Князева ЛА, Марусенко ИМ, Несмеянова ОБ, и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):351-359. [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, Knyazeva LA, Marusenko IM, Nesmeyanova OB, et al. The efficacy and safety of Rituximab Biosimilar (ACELLBIA®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of phase III (alterra) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-359 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098
- Valentini G. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592-598. doi: 10.1136/ard.60.6.592
- Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231
- Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health assessment questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated Global Assessments, symptom burden index (SBI), University of California, Los Angeles, scleroderma

- clinical trials. *Arthritis Care Res.* 2011;63(S11). doi: 10.1002/acr.20598
17. 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
 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. 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
 21. 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
 22. Garzanova L, Ananyeva LP, Koneva O, Desinova O, Ovsyannikova O, Starovoytova M, et al. Changes of lung function and skin fibrosis in patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis on Rituximab therapy — comparison of the efficacy of biosimilar Acellbia and Mabthera. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1). doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3640
 23. Новиков ПИ, Зыкова АС, Щеголева ЕМ, Буланов НМ, Смитиенко ИО, Моисеев СВ. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(2):38-42. [Novikov PI, Zyкова AS, Shchegoleva EM, Bulanov NM, Smitienko IO, Moiseev SV. Short-term efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with ANCA-associated vasculitis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;27(2):38-42 (In Russ.).]
 24. Campochiaro C, De Luca G, Lazzaroni MG, Zanatta E, Bosello SL, De Santis M, et al. Safety and efficacy of rituximab biosimilar (CT-P10) in systemic sclerosis: an Italian multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3731-3736. doi: 10.1093/rheumatology/keaa136
 25. 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
 26. 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.* 2020;60(2):557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550
 27. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheum.* 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
 28. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol.* 2019;46(11):1006-1013. doi: 10.1111/1346-8138.15079
 29. 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
 30. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, et al. Hypogammaglobulinemia after rituximab treatment—incidence and outcomes. *QJM.* 2014;107(10):821-828. doi: 10.1093/qjmed/hcu094
 31. 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
 32. 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
 33. Древалъ РО. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. *Современная ревматология.* 2018;12(2):58-63. [Dreval RO. Evaluating the effect of a Russian rituximab biosimilar used to treat patients with rheumatoid arthritis on healthcare budgets. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):58-63 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-58-63

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

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

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

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

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

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

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

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

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>