

Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS

Л.П. Ананьева¹, М.Н. Старовойтова¹, И.З. Гайдукова^{2,3}, Г.В. Лукина⁴, Е.В. Зонина⁵, Л.В. Елисеева⁶, Г.Ф. Фатхуллина⁷, Д.И. Абдулганиева^{8,9}, Д.Г. Кречикова¹⁰, Т.В. Кропотина¹¹, О.Б. Несмеянова¹², И.Б. Виноградова¹³, Е.С. Жугрова^{3,14}, Л.В. Иванова¹⁵, Н.Е. Никуленкова¹⁶, О.Р. Зиганшин¹⁷, Т.В. Плаксина¹⁸, М.В. Злобин¹⁸, Ю.Ю. Грабовецкая¹⁹, Н.Ф. Сорока²⁰, О.Б. Ершова²¹, Т.В. Поварова²², О.Н. Аношенкова²³, А.А. Луцкий²⁴, А.В. Зинкина-Орихан²⁴, Ю.Н. Линькова²⁴, Е.А. Фокина²⁴, А.А. Порозова²⁴, П.С. Пухтинская²⁴, А.В. Еремеева²⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41А
⁴ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1
⁵ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52
⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и иммуногенности дивозилимаба (ДИВ), анти-CD20 моноклонального антитела, у пациентов с системной склеродермией (ССД).

Материалы и методы. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с ССД, соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г., со значением модифицированного кожного счета по Rodnan (mRSS, modified Rodnan skin score) 10–20 баллов и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) $\geq 40\%$ от должного. Инфузии ДИВ осуществлялись в дозе 250 мг на неделях 0 и 2 и в дозе 500 мг на неделе 24 с последующим введением ДИВ в открытом режиме, начиная с недели 48. В данной публикации представлены данные, полученные за 48 недель исследования (до инфузии ДИВ на неделе 48). Первичной конечной точкой являлось изменение значения mRSS на неделе 48 относительно исходного уровня. В качестве вторичной конечной точки учитывалось изменение ФЖЕЛ на неделе 48. Показатели безопасности включали в себя частоту и профиль нежелательных явлений и нежелательных реакций (НР). Оценка иммуногенности проводилась путем определения связывающих (САТ) и нейтрализующих антител на неделях 2, 24 и 48.

Результаты. 151 пациент рандомизирован в группы ДИВ ($n=76$) и плацебо ($n=75$). Большинство участников были женского пола; медиана длительности заболевания составила около 3–4 лет. Исходно в группах ДИВ и плацебо mRSS составлял в среднем 14 и 13 баллов, а его изменение на неделе 48 составило $-5,8 \pm 1,1$ и $-2,7 \pm 1,0$ соответственно (разница скорректированных средних $-3,1$; 95%-й доверительный интервал: $-4,5$; $-1,7$; $p<0,0001$). На фоне терапии ДИВ наблюдалась стабилизация функции легких. Продемонстрирован сопоставимый профиль безопасности ДИВ и плацебо. Наиболее частыми НР были инфузионные реакции и снижение числа лимфоцитов. В группе ДИВ тяжелых и серьезных НР не зарегистрировано. Все НР были 1–2-й степени тяжести. У 5,3% (4/76) пациентов в группе ДИВ выявлены САТ без нейтрализующей активности.

Заключение. ДИВ продемонстрировал статистически значимое снижение выраженности кожного фиброза, положительное влияние на функцию внешнего дыхания и благоприятный профиль безопасности, что позволяет рассматривать его в качестве актуальной терапевтической опции при ССД.

Ключевые слова: дивозилимаб, системный склероз, системная склеродермия

Для цитирования: Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зонина ЕВ, Елисеева ЛВ, Фатхуллина ГФ, Абдулганиева ДИ, Кречикова ДГ, Кропотина ТВ, Несмеянова ОБ, Виноградова ИБ, Жугрова ЕС, Иванова ЛВ, Никуленкова НЕ, Зиганшин ОР, Плаксина ТВ, Злобин МВ, Грабовецкая ЮЮ, Сорока НФ, Ершова ОБ, Поварова ТВ, Аношенкова ОН, Луцкий АА, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Фокина ЕВ, Порозова АА, Еремеева АВ. Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):158–167.

THE EFFICACY AND SAFETY OF DIVOZILIMAB IN PATIENT WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: 48-WEEK RESULTS OF THE RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED PHASE III CLINICAL STUDY LIBERIUS

Lidia P. Ananyeva¹, Mayya N. Starovoytova¹, Inna Z. Gaydukova^{2,3}, Galina V. Lukina⁴, Elena V. Zonova⁵, Larisa V. Eliseeva⁶, Gulshat F. Fatkhullina⁷, Diana I. Abduganieva^{8,9}, Diana G. Krechikova¹⁰, Tatiana V. Kropotina¹¹, Olga B. Nesmeyanova¹², Irina B. Vinogradova¹³, Elena S. Zhugrova^{3,14}, Larisa V. Ivanova¹⁵, Natalya E. Nikulenkova¹⁶, Oleg R. Ziganshin¹⁷, Tatiana V. Plaksina¹⁸, Maksim V. Zlobin¹⁸, Yulia Yu. Grabovetskaya¹⁹, Nikolay F. Soroka²⁰, Olga B. Ershova²¹, Tatyana V. Povarova²², Olga N. Anoshenkova²³, Anton A. Lutckii²⁴, Arina V. Zinkina-Orikhan²⁴, Yulia N. Linkova²⁴, Ekaterina A. Fokina²⁴, Anastasiia A. Porozova²⁴, Polina S. Pukhtinskaia²⁴, Anna V. Eremeeva²⁴

Минздрава России
634050, Российская
Федерация, г. Томск,
Московский тракт, 2
ГБУЗ Республиканская
клиническая больница
имени Г.Г. Куватова
450005, Российская
Федерация, Уфа,
ул. Достоевского, 132
ГБУЗ «Республиканская
клиническая больница
Министерства
здравоохранения
Республики Татарстан»
420064, Российская
Федерация, Казань,
Оренбургский
тракт, 138
ФГБОУ ВО «Казанский
государственный
медицинский
университет»
420012, Российская
Федерация, Казань,
ул. Бултерова, 49
ЧУЗ «Клиническая
больница «РЖД-
Медицина» города
Смоленск»
214025, Российская
Федерация, Смоленск,
1-й Краснофлотский
пер., 15
БУЗ Омской
области «Областная
клиническая больница»
644012, Российская
Федерация, Омск,
Березовая ул., 3
ГБУЗ «Челябинская
областная клиническая
больница»
454048, Российская
Федерация, Челябинск,
ул. Воровского, 70
ГБУЗ Ульяновская
областная
клиническая
больница
432063, Российская
Федерация, Ульяновск,
ул. III Интернационала, 7
ОО «Медико-
санитарная часть № 157»
196066, Российская
Федерация,
Санкт-Петербург,
ул. Варшавская, 100
ОО «МЕДСИ-Ижевск»
426000, Российская
Федерация, Ижевск,
ул. Карла Маркса, 453а
ОО «БиоМед»

The aim of the study is to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of divozilimab (DIV), anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with systemic sclerosis (SS).

Materials and methods. Patients with SS according to ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 criteria with modified Rodnan skin score (mRSS) ≥ 10 and ≤ 20 and forced vital capacity (FVC) $\geq 40\%$ from the due took part in the study. Infusions of DIV 250 mg were administered on weeks 0 and 2, and DIV 500 mg – on week 24 with the subsequent use in open mode, starting from week 48. This publication presents data obtained for 48 weeks of trial (before the DIV infusion at week 48). Primary endpoint was the change in the mRSS from baseline to week 48. The dynamic of FVC was estimated as the secondary endpoint. The safety evaluation included the frequency and profile of adverse events and adverse reactions (ARs). Immunogenicity was assessed by detection of binding and neutralizing anti-drug antibodies on weeks 2, 24 and 48.

Results. 151 patients were randomized into two groups: DIV ($n=76$) and Placebo ($n=75$). The most were female; the median duration of the disease was about 3–4 years. The initial value of the mRSS was 14 and 13 points in DIV and PBO groups, respectively. The change of mRSS from baseline to week 48 was -5.8 ± 1.1 points in DIV group and -2.7 ± 1.0 points in Placebo group (adjusted mean difference (AMD) with 95% confidence interval -3.1 (-4.5 ; -1.7); $p < 0.0001$). The lung function was stable in patients treated with DIV. A comparable safety profile of DIV and PBO was demonstrated. The most frequent ARs were infusion reactions and a decrease in the number of lymphocytes. There were no severe and serious ARs in DIV group. All infusion reactions were mild and moderate. 5.3% (4/76) patients in DIV group had binding antibodies without neutralizing activity.

Conclusion. Divosilimab has demonstrated a significant decrease in severity of skin fibrosis, a positive effect on the respiratory function and a favorable safety profile, which allows to consider it as a promising therapeutic option for SS.

Key words: divozilimab, systemic sclerosis, systemic scleroderma

For citation: Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gaydukova IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, Fatkhullina GF, Abdulganieva DI, Krechikova DG, Kropotina TV, Nesmeyanova OB, Vinogradova IB, Zhugrova ES, Ivanova LV, Nikulenkov NE, Ziganshin OR, Plaksina TV, Zlobin MV, Grabovetskaya YuYu, Soroka NF, Ershova OB, Povarova TV, Anoshenko ON, Lutskii AA, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Fokina EA, Porozova AA, Ereemeeva AV. The efficacy and safety of divozilimab in patient with systemic sclerosis: 48-week results of the randomized double-blind placebo-controlled phase III clinical study LIBERIUS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):158–167 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием сосудистых нарушений и фиброза кожи и внутренних органов, в основе которых лежат иммунные механизмы [1–3]. ССД проявляется васоспастическими сосудистыми реакциями по типу феномена Рейно, а также воспалением и активацией фиброобразования в тканях с нарушением их функции [1, 2]. Степень вовлечения различных структур, прежде всего жизненно важных органов, может существенно влиять на прогноз и качество жизни пациентов [3–5]. С учетом многообразия патогенетических нарушений и клинических проявлений для терапии ССД предложен широкий спектр лекарственных препаратов, оказывающих иммуносупрессивное, противовоспалительное, антифиброзное или вазоактивное действие. Выбор тактики ведения пациентов с ССД и приоритетность назначения препаратов определяются преобладающими симптомами, что отражено в международных [2] и национальных [6] клинических рекомендациях. Возможность таргетного воздействия на элементы иммунопатогенеза представляет большой интерес. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов при ССД активно изучается, при этом их роль в терапии отдельных доменов заболевания становится приоритетной [2, 7]. Так, в клинических ситуациях с преобладанием фиброза кожи и/или интерстициального поражения легких рассматривается применение анти-В-клеточной терапии

(ритуксимаба) и ингибитора интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаба) [2].

В основе развития ССД лежат нарушения как приобретенного, так и врожденного иммунитета, приводящие к изменению иммунологической толерантности и продукции специфических аутоантител (аутоАТ) [8, 9]. Дисрегуляция В-клеток памяти и плазматических клеток является центральным механизмом развития аутоиммунных реакций. Важно, что В-клетки не только являются предшественниками антителопродуцирующих клеток, но и выполняют ряд иммунорегуляторных функций, в частности активируют процессы фиброобразования, включающие повышенное накопление коллагена и компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях [10, 11]. Также В-клетки обеспечивают синтез таких провоспалительных и профиброзных цитокинов, как ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β и ИЛ-13, что способствует воспалению, эндотелиальной дисфункции, синтезу внеклеточного матрикса, рекрутированию и активации фибробластов и иммунных клеток, а в конечном итоге приводит к прогрессированию фиброза [9]. Ключевая роль В-лимфоцитов в иммунопатогенезе ССД позволяет рассматривать их деплецию в качестве перспективного терапевтического подхода [2, 4, 9].

Дивозилимаб (ДИВ) – гуманизированное моноклональное антитело (АТ) класса IgG1, обладающее специфичностью к антигену CD20. Особенностью структуры ДИВ является модификация профиля гликозилирования

600005, Российская Федерация, Владимир, ул. Никитина, 6
¹⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Яблочкина, 24
¹⁸ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» 603093, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
¹⁹ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» 236041, Российская Федерация, Калининград, ул. Александра Невского, 14
²⁰ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» 220087, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8
²¹ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева» 150003, Российская Федерация, Ярославль, Загородный сад, 11
²²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов» 410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7а, стр. 2
²³ООО «Неббиоло» 634009, Российская Федерация, Томск, пер. Островского, 23
²⁴АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

Fc-фрагмента молекулы. Это обеспечивает повышенную аффинность к FcγRIIIa рецепторам эффекторных иммунных клеток (НК-клеток, моноцитов, макрофагов) с более эффективной реализацией антителозависимой клеточной цитотоксичности и фагоцитоза. ДИВ обеспечивает более выраженное истощение (деплецию) пула В-клеток по сравнению с ритуксимабом, не имеющим подобную модификацию [12].

В данной статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности применения препарата ДИВ у взрослых пациентов с ССД.

Пациенты и методы

BCD-132-5/LIBERIUS — международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы у пациентов с ССД (ClinicalTrials.gov: NCT05726630). Исследование проводится в 26 центрах на территории Российской Федерации и в 1 центре на территории Республики Беларусь. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (good clinical practice) и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Перед включением все пациенты подписывали форму информированного согласия (ИС).

Критерии отбора. В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ССД, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [13], со значением модифицированного кожного счета по Rodnan (mRSS, modified Rodnan skin score) 10–20 баллов и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) $\geq 40\%$ от должной величины. Допускалось включение пациентов с mRSS=7–9 баллов при условии активного прогрессирования заболевания (увеличение mRSS на 25% или на 5 баллов за 6 месяцев до скрининга).

В исследование не включали лиц с индуцированной склеродермией, объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) $< 50\%$ и ОФВ1/ФЖЕЛ $< 0,7$; отсутствием IgG АТ к вирусу Varicella zoster.

Дизайн исследования. Пациенты с ССД, соответствующие критериям включения, были подвергнуты блоковой рандомизации в соотношении 1:1 в группу ДИВ или в группу плацебо. Была использована система IWRS (Interactive Web Response System). ДИВ вводился в виде однократной внутривенной инфузии в дозе 250 мг на неделях 0 и 2 и далее в дозе 500 мг на неделе 24. Начиная с недели 48 все пациенты будут получать препарат в открытом режиме. В данной публикации представлены данные, полученные за 48 недель исследо-

вания (до инфузии ДИВ на неделе 48). Плацебо использовалось в те же сроки в объеме, аналогичном объему ДИВ. Все пациенты получали премедикацию блокаторами гистаминовых рецепторов, метилпреднизолоном в дозе 100 мг и парацетамолом. Заслеплены были члены исследовательской команды, субъекты, спонсор исследования. Для сохранения заслепления ДИВ/плацебо поставлялись в центры в идентичных упаковках.

Параметры оценки. В ходе исследования оценивались эффективность, безопасность, иммуногенность и фармакодинамика ДИВ.

Параметры эффективности. Первичной конечной точкой исследования являлось изменение mRSS на неделе 48 относительно исходного значения [14]. Индекс mRSS отражает выраженность утолщения кожи в 17 анатомических областях. Оценка у каждого пациента выполнялась одним врачом на протяжении всего исследования. Все оценивающие врачи прошли соответствующее обучение до включения первого пациента. Вторичной конечной точкой являлось изменение ФЖЕЛ на неделе 48 относительно исходного значения. К другим конечным точкам относились изменения ФЖЕЛ (% от должного), ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и качества жизни. Спирометрия выполнялась по стандартной методике без применения бронхолитика. Качество жизни оценивалось по опросникам FACIT-dyspnea (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea) [15], SF-36 (Short Form (36) Health Survey) [16], Европейскому опроснику качества жизни EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) [17], шкале депрессии Бека, индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index).

Параметры фармакодинамики. Образцы крови для оценки фармакодинамики забирались до первого введения ДИВ/плацебо и далее на неделях 24 и 48. Исследовались наличие и уровень АТ к Scl-70 (анти-Scl-70) и анти-центромерных аутоАТ, АТ к РНК-полимеразе III (RP11 и RP155). Образцы анализировали с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА).

Параметры безопасности. Нежелательное явление (НЯ) — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. НЯ регистрировали в соответствии с Общими терминологическими критериями для обозначения нежелательных явлений (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0 и обобщали с использованием медицинского словаря MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), версия 25.1. Нежелательная реакция (НР) определялась как НЯ, связанное с применением исследуемой терапии.

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

²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41A
⁴Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Department of Healthcare of Moscow 111123, Russian Federation, Moscow, Novogireevskaya str., 1, корпус 1

⁵Novosibirsk State Medical University 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52
⁶Siberian State Medical University 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 2
⁷Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvатов 450005, Russian Federation, Ufa, Dostoevskogo str., 132

⁸Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgsky trakt, 138

⁹Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49

¹⁰Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-й Krasnoflotsky lane, 15

Параметры иммуногенности. Образцы крови для анализа иммуногенности забирались до первого введения ДИВ/плацебо и далее на неделях 2, 24 и 48. Образцы анализировали с использованием валидированного метода ИФА (связывающие АТ (САТ)) и клеточного метода (нейтрализующие АТ (НАТ)). Оценивалось относительное число пациентов с наличием САТ и НАТ к препарату.

Статистические методы. Гипотезой исследования являлось превосходство ДИВ над плацебо по первичной конечной точке. Критерием эффективности являлась разница изменения mRSS на неделе 48 по сравнению с исходными значениями между группами. На основании доступных литературных данных об эффективности терапии ССД [18–21] было рассчитано, что для выявления размера эффекта в 3,31 (изменения относительно исходного значения –5,81 балла в группе ДИВ и –2,5 балла в группе плацебо) и доказательства гипотезы исследования с мощностью 90% и уровнем статистической значимости 0,025 выборка должна включать не менее 121 пациента.

Анализ эффективности проводили в популяции ИТТ (intention-to-treat), представленной всеми рандомизированными пациентами.

Проверка основной гипотезы исследования, оценка первичной и вторичной конеч-

ных точек эффективности осуществлялись с помощью смешанной линейной модели с применением подхода к вменению пропущенных значений treatment policy. Другие конечные точки проанализированы в смешанных моделях с повторными измерениями (MMRM, mixed effects model for repeated measures) без замены пропущенных значений. Опросники качества жизни оценивались по визитной описательной статистикой.

Анализ безопасности выполняли в популяции безопасности, включавшей всех пациентов, получивших хотя бы одно введение ДИВ/плацебо. Оценивались доли пациентов с НЯ, НР, серьезными НЯ (СНЯ), серьезными НР, тяжелыми НЯ и НР, инфузионными реакциями.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc., США).

Результаты

Исходные характеристики

С ноября 2022 г. по сентябрь 2023 г. 151 взрослый пациент был рандомизирован в группу ДИВ ($n=76$) или плацебо ($n=75$). 133 пациента завершили 48 недель исследования. Наиболее частой причиной выбывания в обеих группах стал отзыв ИС (рис. 1).

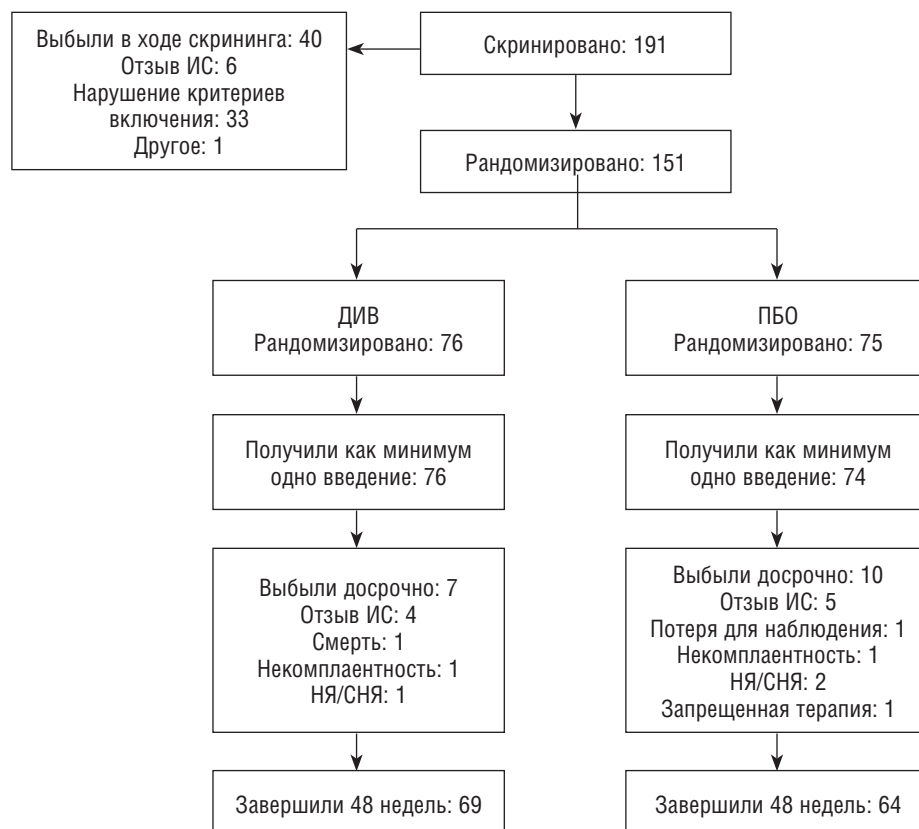


Рис. 1. Распределение пациентов: ИС – информированное согласие; ДИВ – дивосилимаб; ПБО – плацебо; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление

¹¹Omsk Regional Clinical Hospital 644012, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3
¹²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70
¹³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432063, Russian Federation, Ulyanovsk, III Internatsionala str., 7
¹⁴Medical Unit No. 157 196066, Russian Federation, Saint Petersburg, Varshavskaya str., 100
¹⁵MEDSI-Izhevsk 426000, Russian Federation, Izhevsk, Karla Marksa str., 453A
¹⁶BioMed LLC 600005, Russian Federation, Vladimir, Nikitina str., 6
¹⁷Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Yablochkina str., 24
¹⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko 603093, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190
¹⁹Immanuel Kant Baltic Federal University 236041, Russian Federation, Kaliningrad, Aleksandra Nevskogo str., 14
²⁰Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology 220087, Republic of Belarus, Minsk, Semashko str., 8
²¹Yaroslavl Clinical Emergency Care Hospital named after N.V. Solovyov 150003, Russian Federation, Yaroslavl, Zagorodny sad, 11

Исходные характеристики пациентов были сопоставимы в обеих группах (табл. 1). Большинство рандомизированных больных были женского пола; медиана длительности заболевания составляла 3–4 года. Исходное значение mRSS в группах ДИВ и плацебо составляло в среднем 14 и 13 соответственно. Параметры функции внешнего дыхания соответствовали норме. В качестве сопутствующей терапии более половины пациентов получали системную терапию глюкокортикоидами, а также иммуносупрессанты (табл. 1)

Таблица 1. Исходные характеристики

Показатели	Группа ДИВ (n=76)	Группа плацебо (n=75)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	53,0 [43,5; 63,0]	53,0 [44,0; 61,0]
Женский пол, n (%)	66 (86,8)	65 (86,7)
Мужской пол, n (%)	10 (13,2)	10 (13,3)
Европеоидная раса, n (%)	76 (100)	74 (98,7)
Монголоидная раса, n (%)	0	1 (1,3)
Длительность заболевания на момент скрининга (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,5 [22,3; 91,5]	41,9 [11,3; 91,1]
mRSS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,0 [12,0; 16,0]	13,0 [12,0; 16,0]
ФЖЕЛ (л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [2,1; 3,5]	3,0 [2,5; 3,7]
ФЖЕЛ (% от должного), Ме [25-й; 75-й перцентили]	96,0 [75,5; 109,2]	96,0 [85,7; 109,4]
ОФВ1 (% от должного), Ме [25-й; 75-й перцентили]	92,5 [76,0; 108,0]	94,0 [85,4; 110,0]
ОФВ1/ФЖЕЛ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]
HAQ-DI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,8 [0,3; 1,3]	0,7 [0,3; 1,3]
Анти-Sci-70, n (%)	22 (28,9)	22 (29,3)
Антицентромерные АТ, n (%)	19 (25,0)	27 (36,0)
АТ к РНК-полимеразе III (RP11), n (%)	7 (9,2)	5 (6,7)
АТ к РНК-полимеразе III (RP155), n (%)	5 (6,6)	6 (8,0)
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [5,0; 14,5]	12,0 [5,0; 20,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [1,1; 6,2]	3,2 [1,5; 6,0]
Предшествующая терапия ССД, n (%)		
Глюкокортикоиды системно	21 (27,6)	21 (28,0)
Иммуносупрессанты	14 (18,4)	18 (24,0)
Метотрексат	9 (11,8)	11 (14,7)
Гидроксихлорохин	1 (1,3)	6 (8,0)
Микофенолата мофетил	4 (5,3)	2 (2,7)
Азатиоприн	3 (3,9)	1 (1,3)
Хлорохин	0	1 (1,3)
Такролимус	0	1 (1,3)
Пенициламин	11 (14,5)	13 (17,3)
Циклофосфамид	3 (3,9)	3 (4,0)
Ритуксимаб	2 (2,6)	0
Нинтеданиб	1 (1,3)	0
Сопутствующая терапия ССД, n (%)		
Иммуносупрессанты	50 (65,8)	52 (69,3)
Метотрексат	15 (19,7)	21 (28,0)
Гидроксихлорохин	18 (23,7)	15 (20,0)
Микофенолата мофетил	15 (19,7)	11 (14,7)
Азатиоприн	1 (1,3)	5 (6,7)
Глюкокортикоиды системно	47 (61,8)	41 (54,7)

Примечание: ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan skin score); ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; АТ – антитела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ССД – системная склеродермия

Оценка эффективности

Первичная конечная точка. Скорректированное среднее изменение mRSS на неделе 48 относительно исходного значения составило $-5,8 \pm 1,1$ в группе ДИВ и $-2,7 \pm 1,0$ в группе плацебо. Разница скорректированных средних (95%-й доверительный интервал (95% ДИ)) между группой ДИВ и группой плацебо составила $-3,1$ (95% ДИ: $-4,5$; $-1,7$), что свидетельствует о доказанном превосходстве ДИВ в сравнении с плацебо по первичной конечной точке у взрослых больных ССД ($p < 0,0001$).

²²Clinical Hospital
"RZD-Medicine"
of Saratov
410004, Russian
Federation, Saratov,
1-y Stantsionny road, 7A,
building 2
²³Nebbiolo LLC
634009, Russian
Federation, Tomsk,
Ostrovskogo lane, 23
²⁴BIOCAD
198515, Russian
Federation, Saint
Petersburg, Strelna,
Svyazi str., 38, building 1

Контакты: Еремеева
Анна Викторовна,
eremeevaav@biocad.ru
Contacts: Anna Eremeeva,
eremeevaav@biocad.ru

Поступила 01.02.2025
Принята 06.02.2025

Таблица 2. Результаты оценки качества жизни ($M \pm SD$)

Показатели	Группа ДИВ ($n=76$)		Группа плацебо ($n=75$)	
	неделя 0	неделя 48	неделя 0	неделя 48
FACIT-Dyspnea				
подшкала FACIT-одышка	7,5 $\pm$ 7,0	7,4 $\pm$ 5,9	7,5 $\pm$ 6,9	7,8 $\pm$ 7,8
подшкала FACIT-функциональные ограничения	6,8 $\pm$ 6,4	6,5 $\pm$ 5,6	6,2 $\pm$ 5,9	6,8 $\pm$ 6,8
HAQ-DI	0,9 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,6	0,8 $\pm$ 0,8
EQ-5D-3L				
Индекс	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2
Оценка состояния здоровья по ВАШ	59,3 $\pm$ 16,2	64,5 $\pm$ 14,0	59,8 $\pm$ 17,4	62,6 $\pm$ 18,7
SF-36				
физический компонент	37,9 $\pm$ 9,1	38,8 $\pm$ 9,3	36,6 $\pm$ 10,9	38,8 $\pm$ 10,2
психический компонент	49,3 $\pm$ 10,0	50,1 $\pm$ 9,9	50,8 $\pm$ 10,0	49,8 $\pm$ 11,5
Шкала депрессии Бека	7,9 $\pm$ 5,6	7,0 $\pm$ 5,0	7,3 $\pm$ 5,1	6,3 $\pm$ 4,5

Примечание: ДИВ – дивозилимаб; FACIT-dyspnea – Функциональная оценка терапии хронического заболевания – одышка (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea); HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; EQ-5D-3L – Европейский опросник качества жизни (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version); ВАШ – визуальная аналоговая шкала; SF-36 – Short Form (36) Health Survey

Вторичная конечная точка. Скорректированное среднее изменение ФЖЕЛ (л) на неделе 48 относительно исходного значения составило 0,15 $\pm$ 0,08 в группе ДИВ и 0,09 $\pm$ 0,08 в группе плацебо. Разница скорректированных средних между группами составила 0,05 (95% ДИ: –0,10; 0,21; $p=0,5$).

Другие конечные точки. Скорректированное среднее изменение ФЖЕЛ (% от должного) на неделе 48 в группах ДИВ и плацебо составило 3,05 $\pm$ 2,56 и –0,53 $\pm$ 2,59 соответственно с разницей скорректированных средних 3,6 (95% ДИ: –1,4; 8,6); скорректированное среднее изменение ОФВ1 (% от должного) составило –1,98 $\pm$ 1,71 и –2,16 $\pm$ 1,74 соответственно с разницей скорректированных средних 4,1 (95% ДИ: 0,76; 7,5); скорректированное среднее изменение ОФВ1/ФЖЕЛ составило –0,015 $\pm$ 0,01 и –0,021 $\pm$ 0,01 соответственно с разницей скорректированных средних 0,006 (95% ДИ: –0,013; 0,025).

Оценка качества жизни не выявила выраженной динамики ни по одному из опросников. Для обеих подшкал опросника FACIT-Dyspnea отмечалась некоторая тенденция к улучшению в группе ДИВ и к ухудшению в группе плацебо; для визуальной аналоговой шкалы опросника EQ-5D-3L и шкалы депрессии Бека отмечена положительная динамика в обеих группах. Указанные изменения были слабо выражены (табл. 2).

Оценка динамики иммунологических показателей

У большей части пациентов аутоАТ не обнаруживались (рис. 2). На фоне терапии ДИВ отмечалась тенденция к снижению количества пациентов с высоким уровнем и к увеличению числа больных со средним уровнем анти-ScI-70, в то время как для группы плацебо выявлено увеличение количества пациентов с высоким уровнем и уменьшение количества пациентов с низким уровнем этих аутоАТ (рис. 2а).

Доля пациентов, позитивных по анти-центромерным АТ, исходно была выше в группе плацебо и оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения. При этом в обеих группах отмечалось уменьшение количества пациентов с высоким уровнем и увеличение числа больных со средним, низким и пограничным уровнями антицентромерных АТ (рис. 2б).

АТ к РНК-полимеразе III (RP11 или RP155) обнаруживались у небольшой части пациентов. В группе ДИВ более выражено уменьшилось число пациентов с АТ к RP11 (рис. 2в), а также наблюдалось снижение числа больных с высоким и средним уровнем АТ к RP155 по сравнению с группой плацебо (рис. 2г).

Оценка безопасности

На протяжении анализируемого периода профили безопасности ДИВ и плацебо были сопоставимы (табл. 3); статистически значимых различий между группами зарегистрировано не было ($p \geq 0,05$). Как минимум одно НЯ было зафиксировано у 53,9 % (41/76) пациентов в группе ДИВ и у 62,2% (46/74) в группе плацебо. Связь с терапией была отмечена в 25,0% (19/76) и 32,4% (24/74) случаев соответственно. Наиболее часто (>3%) сообщалось об отклонениях лабораторных параметров, инфузионных реакциях, инфекциях (преимущественно дыхательных путей). К самым частым НЯ, связанным с терапией, относились инфузионные реакции, снижение числа лимфоцитов и инфекции дыхательных путей. Симптомы инфузионных реакций включали озноб, боль в горле, головную боль, лихорадку и тошноту. Большинство НЯ было 1–2-й степени тяжести. Тяжелые НЯ наблюдались у 3,9% (3/76) больных в группе ДИВ и у 8,1% (6/74) в группе плацебо. Связь с терапией, по мнению исследователей, имела место для таких НЯ, как карцинома шейки матки, стадия 0 и повышение артериального

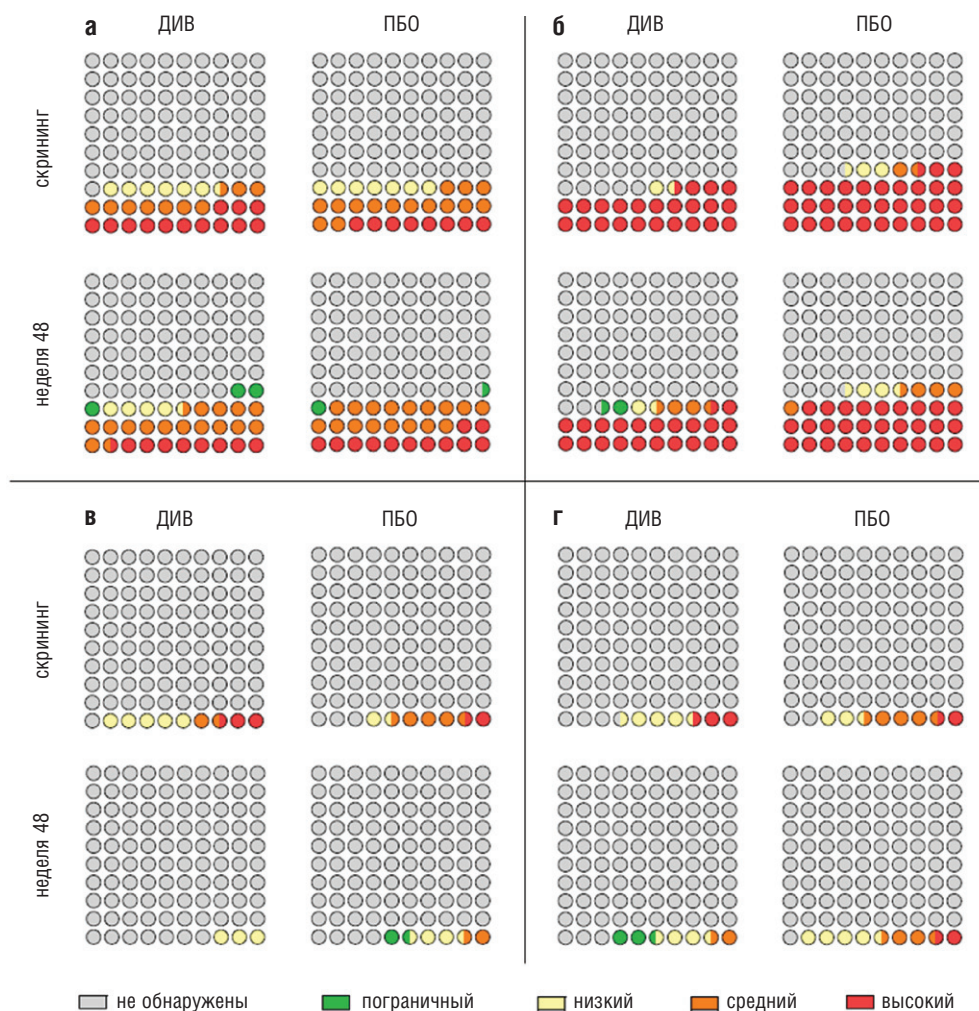


Рис. 2. Динамика иммунологических показателей: а – анти-Scl-70 антитела; б – антицентромерные антитела; в – антитела к РНК-полимеразе III (RP11); г – антитела к РНК-полимеразе III (RP155); ДИВ – дивозилимаб; ПБО – плацебо

давления, в группе плацебо. В группе ДИВ тяжелых НР не зарегистрировано. Все инфузионные реакции были легкой или умеренной степени тяжести.

У двух пациентов в каждой группе сообщалось как минимум об одном СНЯ. В группе плацебо СНЯ были представлены карциномой шейки матки, стадия 0 у одного пациента; у второго было последовательно зарегистрировано три события, имевшие критерии серьезности: транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения и ишемический инсульт. В группе ДИВ СНЯ были представлены острым инфарктом миокарда и внутрикистой папилломой молочной железы. Связь с терапией, по мнению исследователей, имела только у карциномы шейки матки, стадия 0. Острый инфаркт миокарда в группе ДИВ, не связанный с препаратом, стал единственным НЯ, завершившимся летальным исходом. Пациент с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса, желудочковой экстрасистолой 4-й градации по Лауну, пароксизмальной атриовентрикулярной узловой тахикардией получил две инфузии ДИВ. Через 3 дня после последнего введения на фоне удовлетворительного состояния пациент предъявил жалобы на одышку, ощущение нехватки воздуха, стеснение, боли в груди. Констатирована смерть, наступившая до приезда бригады скорой медицинской помощи. По заключению судеб-

но-медицинского исследования, причиной смерти явился острый инфаркт миокарда на фоне ишемической болезни сердца и системного заболевания – ССД.

В трех случаях (1 – в группе ДИВ, 2 – в группе плацебо) пациенты досрочно прекратили участие в исследовании по причине НЯ; связь с терапией отсутствовала.

Оценка иммуногенности

В рамках анализируемого периода у 5,3% (4/76) пациентов в группе ДИВ были выявлены САТ к препарату, нейтрализующая активность которых не была подтверждена.

Обсуждение

Механизм действия ДИВ заключается во взаимодействии с поверхностным антигеном CD20, что приводит к деплеции экспрессирующих его В-лимфоцитов: пре-В-клеток, зрелых В-клеток В-клеток памяти. Несмотря на отсутствие прямого воздействия ДИВ на CD27⁺CD38⁺CD20-клетки (плазмобласты и плазмочиты), их количество закономерно снижается за счет деплеции предшественников [22]. В представленном исследовании тенденция к снижению уровня специфических аутоАТ, прежде всего к топоизомеразе I (анти-Scl-70) и к РНК-полимеразе III, может косвенно свидетельствовать о положительном

Таблица 3. Показатели безопасности. Популяция безопасности, n (%)

Параметры	ДИВ (n=76)	Плацебо (n = 74)
НЯ	41 (53,9)	46 (62,2)
НР	19 (25,0)	24 (32,4)
СНЯ	2 (2,6)	2 (2,7)
СНР	0	1 (1,4)
НЯ 3-й и более степени тяжести	3 (3,9)	6 (8,1)
НР 3-й и более степени тяжести	0	2 (2,7)
НЯ, которые привели к досрочному прекращению терапии в исследовании	1 (1,3)	2 (2,7)
Инфузионные реакции	9 (11,8)	9 (12,2)
НЯ с летальным исходом	1 (1,3)	0
Наиболее частые НЯ (>3%)		
Снижение числа лимфоцитов	12 (15,8)	7 (9,5)
Инфузионная реакция	9 (11,8)	9 (12,2)
Бактериурия	6 (7,9)	7 (9,5)
Инфекция дыхательных путей	5 (6,6)	5 (6,8)
Анемия	5 (6,6)	0
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	3 (3,9)	2 (2,7)
Протеинурия	3 (3,9)	1 (1,4)
Депрессия	3 (3,9)	1 (1,4)
Бронхит	0	3 (4,1)
Тяжелые НЯ		
Повышение артериального давления (ст. 3)	0	2 (2,7)
Внутрикистозная папиллома молочной железы (ст. 3)	1 (1,3)	0
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы (ст. 3)	0	1 (1,4)
Карцинома шейки матки, стадия 0 (ст. 3)	0	1 (1,4)
Ишемический инсульт (ст. 3)	0	1 (1,4)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ст. 4)	0	1 (1,4)
Острый инфаркт миокарда (ст. 5)	1 (1,3)	0
Связанные с терапией НЯ		
Инфузионная реакция	9 (11,8)	9 (12,2)
Снижение числа лимфоцитов	9 (11,8)	4 (5,4)
Снижение числа нейтрофилов	2 (2,6)	1 (1,4)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	0	2 (2,7)
Повышение числа лейкоцитов	1 (1,3)	1 (1,4)
Повышение числа нейтрофилов	1 (1,3)	1 (1,4)
Снижение числа лейкоцитов	2 (2,6)	0
Анемия	2 (2,6)	0
Лимфаденопатия	0	1 (1,4)
Повышение артериального давления	0	2 (2,7)
Повышение уровня С-реактивного белка	0	1 (1,4)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	0	1 (1,4)
Повышение уровня гемоглобина	0	1 (1,4)
Повышение уровня креатинина в крови	1 (1,3)	0
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	1 (1,3)	0
Положительный результат анализа высвобождения интерферона γ	0	1 (1,4)
Инфекция дыхательных путей	3 (3,9)	1 (1,4)
Инфекция мочевыводящих путей	0	2 (2,7)
Бактериурия	0	1 (1,4)
Опоясывающий герпес (Herpes zoster)	0	1 (1,4)
Ринит	0	1 (1,4)
Стоматит	0	1 (1,4)
Тошнота	0	1 (1,4)
Карцинома шейки матки, стадия 0	0	1 (1,4)
Дисплазия шейки матки	0	1 (1,4)
Гипертермия	1 (1,3)	0
Кашель	0	1 (1,4)

Примечание: ДИВ – дивозилимаб; НЯ – нежелательное явление; НР – нежелательная реакция; СНЯ – серьезное нежелательное явление; СНР – серьезная нежелательная реакция

влиянии ДИВ на указанные выше иммунологические механизмы ССД.

В ходе настоящего исследования на фоне терапии ДИВ продемонстрировано статистически значимое улучшение кожного счета (mRSS) по сравнению с плацебо, что может быть предиктором уменьшения тяжести течения заболевания. Так, по данным анализа европейской когорты EUSTAR [23], включающей 17 212 пациентов, уменьшение фиброза кожи ассоциировано с более низкой вероятностью прогрессирования изменений внутренних органов и лучшей выживаемостью пациентов с ССД. При этом регрессией считалось снижение mRSS более 5 или более 25%. В нашем исследовании снижение кожного счета в основной группе составило 5,8 или 40,8%, что определяет перспективы позитивного влияния терапии ДИВ на течение заболевания у пациентов с ССД. Положительная динамика кожного счета согласуется со стабилизацией функции легких на фоне терапии ДИВ.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с ССД терапия ДИВ обладает удовлетворительным профилем безопасности, сопоставимым с соответствующими показателями для других препаратов моноклональных АТ к CD20, а также с известными данными о безопасности ДИВ. Частота и профиль НЯ были сопоставимы между группами; НЯ 3-й и более степени тяжести по СТСАЕ, а также СНЯ были единичными в обеих группах. В группе ДИВ по сравнению с группой плацебо чаще регистрировались лабораторные отклонения, связанные со снижением числа лимфоцитов, что характерно для препаратов данного класса. Ни одна из развившихся НР не привела к досрочному прекращению терапии в исследуемых группах. Анафилактические реакции в ходе исследования не зарегистрированы. Развитие инфузионных реакций обусловлено высвобождением цитокинов, хемокинов и/или других медиаторов в ходе деpleции таргетных клеток и является ожидаемой НР. При использовании ДИВ у пациентов с ССД частота инфузионных реакций составила 11,8% (9/76), а их тя-

жесть соответствовала 1–2-й степени, что отражает эффективность применяемой схемы премедикации с включением Н1- и Н2-гистаминоблокаторов, глюкокортикоида и антипиретика. Среди НЯ инфекционного генеза преобладала патология дыхательных путей. Частота таких нарушений была сопоставима в группах ДИВ и плацебо. При этом связь с терапией в группе ДИВ отмечена в единичных случаях (3,9%; $n=3$). Случаев прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии на фоне терапии ДИВ выявлено не было. Строгий контроль за острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, в том числе в анамнезе, с проведением скрининга и санации очагов позволяет минимизировать риск данных осложнений. В целом по профилю безопасности ДИВ соответствует другим препаратам из класса моноклональных антител против CD20.

Заключение

ДИВ продемонстрировал статистически значимое снижение кожного фиброза, положительное влияние на функцию внешнего дыхания и благоприятный профиль безопасности, что позволяет рассматривать его в качестве актуальной терапевтической опции при ССД.

Конфликт интересов

Финансирование для данного исследования осуществлялось АО «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):29–40. doi: 10.1136/ard-2024-226430
- Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401:304–318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0
- Ананьева ЛП. Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза). *Доктор.Ру*. 2021;20(7):32–39. [Ananieva LP. New approaches in management of generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis). *Doctor.Ru*. 2021;20(7):32–39 (In Russ)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-32-39
- Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Лиля АМ. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). *Современная ревматология*. 2021;15(1S):1–62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, Garzanova LA, Lila AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1S):1–62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62
- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
- Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Старовойтова МН, Овсянникова ОБ, и др. Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):199–206. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Starovoytova MN, Ovsyannikova OB, et al. Safety and tolerability of rituximab in the treatment of systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):199–206 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-199-206
- Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: Current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:753–764. doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915
- Scaletti C, Pratesi S, Bellando Randone S, Di Pietro L, Campochiaro C, Annunziato F, Matucci Cerinic M. The B-cells paradigm in systemic sclerosis: An update on pathophysiology and B-cell-targeted therapies. *Clin Exp Immunol*. 2025;219(1): uxae098. doi: 10.1093/cei/uxae098
- Corneth OBJ, Neys SFH, Hendriks RW. Aberrant B cell signaling in autoimmune diseases. *Cells*. 2022;11:3391. doi: 10.3390/cells11213391
- 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
- Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮН, и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20

- (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):87-95. [Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orikhan AV, Kotov SV, Linkova YuN, et al. Results of a phase 1 clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2): 87-95 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911910287
13. 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. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
 14. 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
 15. Hinchcliff M, Beaumont JL, Thavarajah K, Varga J, Chung A, Podlasky S, et al. Validity of two new patient-reported outcome measures in systemic sclerosis: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Health Profile and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea short form. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):1620-1628. doi: 10.1002/acr.20591
 16. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725
 17. Szende A, Janssen B, Cabases J (eds). Self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL):Springer;2014.
 18. 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
 19. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: Results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212-220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682
 20. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: Open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):674-684. doi: 10.1164/rccm.202103-0714OC
 21. Kuzumi A, Ebata S, Fukasawa T, Matsuda KM, Kotani H, Yoshizaki-Ogawa A, et al. Long-term outcomes after rituximab treatment for patients with systemic sclerosis: Follow-up of the DESIRES trial with a focus on serum immunoglobulin levels. *JAMA Dermatol*. 2023;159(4):374-383. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6340
 22. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ, и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37-47. [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG, et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):37-47 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202312304137
 23. Wyss A, Jordan S, Graf N, Carreira PE, Distler J, Cerinic MM, et al.; EUSTAR collaborators. Does regression of skin thickening predict improvement of internal organ involvement and survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis? A EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):187. doi: 10.1186/s13075-024-03418-2

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
 Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>
 Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
 Лукина Г.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
 Зюнова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>
 Елисеева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9089-3321>
 Фатхуллина Г.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0991-533X>
 Абдуганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
 Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
 Кропотина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
 Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Жугрова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>
 Иванова Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>
 Никуленкова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>
 Зиганшин О.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>
 Плаксина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
 Злобин М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3293>
 Грабовецкая Ю.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
 Сорока Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>
 Ершова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>
 Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
 Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
 Луцкий А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>
 Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
 Линькова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
 Фокина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2680-1909>
 Порозова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>
 Пухтинская П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>
 Еремеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>