

Перспективы анти-В-клеточной терапии системной склеродермии

Е.Л. Насонов, Л.П. Ананьева

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

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

Контакты: Насонов Евгений Львович,
nasonov@iramn.ru
Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@iramn.ru

Поступила 20.04.2025
Принята 29.04.2025

Системная склеродермия (ССД) — тяжелое системное аутоиммунное ревматическое заболевание (САРЗ), патогенетически связанное с воспалением и патологическими нарушениями в микрососудистом русле, ведущими к развитию аутоиммунного фиброза и васкулопатии. Важную роль в патогенезе ССД играет патологическая активация В-клеточного иммунитета, проявляющаяся в нарушении В-клеточной сигнализации, В-клеточного гомеостаза, гиперпродукции «про-фибротических» цитокинов и «патогенных» аутоантител. Несмотря на то, что патогенетические механизмы ССД, связанные с дисрегуляцией В-клеток и синтезом «склеродермических» аутоантител, изучены недостаточно, анти-В-клеточная терапия рассматривается как одно из важных направлений лечения этого заболевания. В статье рассматриваются современные представления о месте анти-В-клеточной терапии в лечении ССД, в первую очередь в отношении прогрессирования интерстициальных заболеваний легких и поражения кожи, обсуждаются результаты применения новых типов моноклональных антител к В-клеткам и CAR-T-клеточной терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия, анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб, девосилимаб, системные аутоиммунные ревматические заболевания, CAR-T-клеточная терапия

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП. Перспективы анти-В-клеточной терапии системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):219–228.

PROSPECTS OF ANTI-B-CELL THERAPY FOR SYSTEMIC SCLEROSIS

Evgeny L. Nasonov, Lidia P. Ananyeva

Systemic sclerosis (SSc) is a severe systemic autoimmune rheumatic disease (SARD), pathogenetically associated with inflammation and pathological disorders in the microvascular bed, leading to the development of autoimmune fibrosis and vasculopathy. An important role in the pathogenesis of SSc is played by pathological activation of B-cell immunity, manifested in the disruption of B-cell signaling, B-cell homeostasis, hyperproduction of “profibrotic” cytokines and “pathogenic” autoantibodies. Despite the fact that the pathogenetic mechanisms of SSc associated with dysregulation of B cells and the synthesis of “sclerodermic” autoantibodies have not been sufficiently studied, anti-B-cell therapy is considered one of the important areas of treatment for this disease. The article examines modern concepts about the place of anti-B-cell therapy in the treatment of SSc, primarily in relation to the progression of interstitial lung diseases and skin lesions, and discusses the results of the use of new types of monoclonal antibodies to B-cells and CAR-T-cell therapy.

Key words: systemic sclerosis, anti-B-cell therapy, rituximab, devosilimab, systemic autoimmune rheumatic diseases, CAR-T-cell therapy

For citation: Nasonov EL, Ananyeva LP. Prospects of anti-B-cell therapy for systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):219–228 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-219-228

1. Введение

Аутоиммунитет — патологический процесс, в основе которого лежит дефект иммунологической толерантности к нормальным структурным компонентам организма (аутоантигенам), характеризуется активацией приобретенного (адаптивного) иммунного ответа, проявляющейся экспансией аутореактивных Т- и В-клеток и гиперпродукцией аутоантител [1–3].

Системная склеродермия (ССД; systemic sclerosis) — тяжелое системное аутоиммунное ревматическое заболевание (САРЗ), патогенетически связанное с воспалением и патологическими нарушениями микроциркуляции, приводящими к развитию аутоиммунного фиброза и васкулопатии [4]. В целом риск летального исхода при ССД выше, чем при других САРЗ. Спектр клинических проявлений ССД чрезвычайно разнообразен и включает поражение кожи (плотный отек, индурация), интерстициальные заболевания

легких (ИЗЛ), легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), определяющих неблагоприятный прогноз, а также феномен Рейно, язвы кожи, телеангиэктазии, кальциноз, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др.

Важную роль в развитии органной патологии при ССД играет неконтролируемая активация В-клеточного иммунитета, связанная с нарушениями В-клеточной сигнализации и гомеостаза, проявляющаяся синтезом «про-фибротических» цитокинов и «патогенных» аутоантител [5–9]. В сыворотках пациентов с ССД присутствует чрезвычайно широкий спектр аутоантител, которые условно подразделяются на «склеродермические» аутоантитела, аутоантитела, ассоциирующиеся с ССД, и «функциональные» аутоантитела [10–13]. Основное клиническое значение придают «склеродермическим» антинуклеарным (ядерным) аутоантителам (АНА), к которым относятся антитела к топоизомеразе I (АТА; анти-Sc170), антицентромерные антитела (АЦА) и антитела к РНК-топоизомеразе III

Таблица 1. Клинические и молекулярно-биологические ассоциации «склеродермических» антител

Тип АТ	Частота, %	Клинический фенотип	Обнаружение до начала болезни	Корреляция с клиническим фенотипом и тяжестью	Ассоциация с молекулярным субтипом
АТА	8–42	+++ (диффузная ССД, дигитальные язвы, ИЗЛ, риск ЗН)	++	+++	++
АЦА	20–40	+++ (лимитированная ССД, феномен Рейно ЛАГ, кальциноз),	++	++	++
АРА	8–14	+++ (диффузная ССД, почечный криз, поражение ЖКТ, риск ЗН)	нд	нд	+++

Примечание: АТ – антитела; АТА – антитела к топоизомеразе I; ССД – системная склеродермия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ЗН – злокачественные новообразования; АЦА – антицентромерные антитела; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; АРА – антитела к РНК-топоизомеразе III; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Таблица 2. Анти-В-клеточная терапия при аутоиммунных заболеваниях [22–27]

	Анти-CD20 моноклональные антитела			Биспецифические CD19 ТКЗ	CAR-T-клеточная терапия
	Тип I		Тип II		
	1-е поколение	2-е поколение			
Прототипы	Ритуксимаб (химерные мАТ)	Окрелизумаб (гуманизированные мАТ) Офатамумаб (полностью гуманизированные мАТ)	Обинутузумаб (полностью гуманизированное мАТ)	Блинатимомаб	CD19 CAR T-клетки
Механизм действия	АЗКЦ, КЗЦ, АЗКФ, лимитированный апоптоз	АЗКЦ (фукозилированные, активационный и ингибиторный Fc-рецептор), КЗЦ, АЗКФ, лимитированный апоптоз	Усиление АЗКЦ (афукозилированный участок Fc), АЗКФ, КЗЦ, апоптоз	IgG: ТЗКЦ, кластеризация CD3 IgM: АЗКЦ, КЗЦ	ТЗКЦ
Ограничения	Низкая деплеция В-клеток в тканях, гетерогенность клинического эффекта	Низкая деплеция В-клеток в тканях, гетерогенность клинического эффекта	Низкая деплеция В-клеток в тканях, гетерогенность клинического эффекта	Нежелательные реакции: СВЦ, ICANS	СВЦ, ICANS; очень высокая стоимость
Регистрация	РА, СВ-АНЦА, ВП	РС	Нет	Нет	Нет

Примечание: ТКЗ – Т-клеточные энгейджеры; CAR – chimeric antigen receptor; МАТ – моноклональные антитела; АЗКЦ – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; КЗЦ – комплемент-зависимая цитотоксичность; АЗКФ – антитело-зависимый клеточный фагоцитоз; ТЗКЦ – Т-зависимая клеточная цитотоксичность; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; РА – ревматоидный артрит; СВ-АНЦА – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; ВП – вульгарная пузырчатка; РС – рассеянный склероз

(АРА). В целом АНА обнаруживаются у 95% пациентов, входят в классификационные критерии ССД, ассоциируются с определенными клиническими фенотипами и молекулярными эндотипами ССД [14] и нередко обнаруживаются до клинической манифестации заболевания [15] (табл. 1).

Привлекают внимание так называемые «функциональные» аутоантитела, реагирующие со эндотелиальными клетками, клеточными рецепторами (ангиотензин II типа I, эндотелина А, G-белок), тромбоцитарным фактором роста, компонентами внеклеточного матрикса (фибрилларин, матриксные металлопротеиназы), которые (в отличие от «склеродермических» аутоантител) не являются специфичными для ССД, но могут играть важную роль в иммунопатогенезе заболевания [12]. По данным PWAS (protein-wide autoantibody screening) с использованием белковых микрочипов, позволяющих определять аутоантитела к 13 455 аутоантигенам человека (90% транскриптома) [16, 17], в сыворотках пациентов с ССД выявляются 58 типов патогенетически значимых «функциональных» аутоантител, реагирующих с мембранными белками, транспортерами, рецепторами, сопряженными с G-белком [18, 19].

2. Анти-В-клеточная терапия

Несмотря на то, что патогенетические механизмы ССД, связанные с дисрегуляцией В-клеток и гиперпродук-

цией аутоантител, изучены недостаточно, анти-В-клеточная терапия рассматривается как одно из перспективных направлений фармакотерапии этого заболевания [7, 20].

2.1. Моноклональные антитела к В-клеткам

В спектре лекарственных препаратов, обладающих анти-В-клеточными эффектами, ведущее место занимает ритуксимаб (РТМ) – химерные моноклональные антитела (МАТ) к трансмембранному В-клеточному белку CD20, индуцирующие истощение (деплецию) В-клеток [21–24]. РТМ (и его биоаналоги) зарегистрированы для лечения ревматоидного артрита, системных васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, вульгарной пузырчатки и репозиционирован для лечения (off-label) более 100 аутоиммунных заболеваний (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [25].

Наряду с РТМ, разработаны МАТ к CD20 «второго поколения» (окрелизумаб, офатамумаб, велтузумаб) и «третьего поколения» (обинутузумаб), обладающие низкой иммуногенностью и длительным периодом полувыведения, что обеспечивает более выраженную по сравнению с РТМ деплецию В-клеток [24, 26], а в последние годы – CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточная терапия [27] (табл. 2).

По механизму деплеции В-клеток МАТ к CD20 условно подразделяются на две основные категории – тип I

и тип II. МАТ типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) связываются с CD20, локализованным в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и C1q-компонентом комплемента, индуцируют комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ) и в меньшей степени — антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). МАТ типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связываются с C1q, но являются сильными «индукторами» клеточного апоптоза. Обинутузумаб — гуманизированные МАТ к CD20 — содержит гликированный участок в Fc-фрагменте МАТ, обладающий высокой афинностью к FcγRIII, экспрессирующемуся на мембране естественных киллерных (ЕК) клеток, макрофагов, нейтрофилов, что обеспечивает более выраженную деплецию В-клеток.

Напомним, что выбор мишени для МАТ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько стадий, характеризующихся экспрессией определенных мембранных белков. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток и отсутствует на стволовых, «ранних» пре-В-клетках и плазматических клетках (ПК). CD20 участвует в регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{++} (инфлюкс ионов Ca^{++} через клеточную мембрану), контролирующей активацию В-клеток. Введение РТМ не отменяет регенерацию В-клеток и не влияет на синтез естественных антител, а CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы препятствовать взаимодействию РТМ с В-клетками. РТМ индуцирует пространственную реорганизацию CD20, приводящую к деплеции В-клеток, которая реализуется за счет трех взаимосвязанных механизмов: каспазо-зависимый и каспазо-независимый апоптоз; КЗЦ, связанная с активацией комплемента и формированием мембрано-атакующего комплекса, приводящего к лизису клеток; АЗКЦ, индуцируемая при связывании РТМ с FcγRIII ЕК-клеток, приводящая к высвобождению перфорина и гранзима В, образующих поры в мембране В-клеток, и FcγR-зависимой активацией макрофагов. Эффекты РТМ в отношении В-клеточного иммунитета опосредованы модуляцией антиген-презентирующей функции В-клеток, подавлением синтеза «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли (ФНО) α и др., «патогенных» аутоантител, восстановлением функциональной активности Т-регуляторных (Трег) клеток, нормализацией гликозилирования Fc- и Fab-фрагментов IgG в направлении «антивоспалительного» потенциала аутоантител и др. Независимо от типа аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к почти полной (>90%) деплеции В-клеток в циркуляции, уровень которых восстанавливается в течение 6–10 мес. Скорость и выраженность этого процесса, определяющего клиническую эффективность терапии РТМ, варьирует у пациентов и при различных аутоиммунных заболеваниях.

Данные, касающиеся биологических характеристик РТМ, его эффективности при САРЗ [23, 24, 28, 29] и ССД [20, 30–34], суммированы в наших предыдущих публикациях и обзорах других авторов.

По данным метаанализа, лечение РТМ ССД ассоциируется с улучшением показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (средняя разница — 3,3;

95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,37–5,90) и модифицированного кожного счета Роднана (МКСР) (–7,01; 95% ДИ: 11,46–2,56) через 24–48 нед. терапии [34]. Получены данные об эффективности терапии РТМ в отношении ЛАГ, проявляющейся в улучшении показателей теста 6-минутной ходьбы ($25,9 \pm 8,8$ в группе РТМ и $0,4 \pm 7,7$ в группе контроля) [35]. Важное значение имеют результаты наших исследований, свидетельствующие об эффективности наших исследований, свидетельствующие об эффективности при ССД российского биоаналога РТМ — Ацеллбия (BIOCAD, Россия) [32].

Выше уже обсуждались данные, касающиеся использования белковых микрочипов для определения спектра «функциональных» аутоантител при ССД [18]. В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) DESIRES (фаза II) [36, 37] было установлено, что клиническая эффективность терапии РТМ ассоциировалась с высоким базальным уровнем «функциональных» аутоантител и снижением их уровня на фоне терапии. Результаты экспериментальных исследований у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием свидетельствуют о том, что деплеция В-клеток в «пре-аутоиммунный» период болезни оказывает глобальное нормализующее влияние на нарушенный иммунный гомеостаз и замедляет развитие системного аутоиммунитета [38], что обосновывает проведение анти-В-клеточной терапии в «пре-склеродермической» стадии заболевания [39]. Представляют интерес полученные нами данные о снижении уровня АТА и более высокой эффективности РТМ у пациентов с АТА-позитивным субтипом ССД [31]. У пациентов с диффузной формой ССД, получавших РТМ в течение 5 лет, увеличение ФЖЕЛ и уменьшение кожного счета коррелировали со снижением титров антинуклеарного фактора (АНФ) и АТА [40]. Временная отмена РТМ приводила к нарастанию уровня АТА и прогрессированию кожного фиброза, а возобновление терапии — к положительной динамике клинических проявлений ССД. По данным другого исследования, у пациентов с ССД, получивших терапию РТМ, отмечено снижение уровня АНФ и «склеродермических» аутоантител, что коррелировало с положительной динамикой активности ССД и уменьшением кожного фиброза [41]. Поскольку на фоне лечения РТМ уменьшение титров АТА не ассоциируется с параллельным снижением концентрации IgM- и IgG антител к вирусу Эпштейна — Барр [40], это свидетельствует об относительной специфичности эффекта РТМ в отношении подавления синтеза «склеродермических» аутоантител. Обнаружена связь между прогрессированием ССД и увеличением концентрации АТА как IgG-, так и IgM-изотипов, в то время как выявление только IgG АТА не коррелировало с тяжелым течением заболевания [42], титры IgG АТА не зависели от активности ССД, в то время как титры IgM АТА существенно колебались в сторону как повышения, так и снижения. Это может отражать развитие двух типов иммунного ответа к Топо 1 при ССД, первый из которых связан с Т-клеточной активацией длительно живущих ПК, синтезирующих IgG АТА в отсутствии дополнительных антигенных стимулов, а второй обусловлен перманентной активацией Toll-подобных рецепторов короткоживущих ПК, синтезирующих IgM АТА, и более адекватно отражает текущий иммуновоспалительный процесс. Однако природа внешних стимулов, индуцирующих активацию Toll-подобных рецепторов, не ясна

и требует специального изучения. На основании этих данных можно предположить, что точкой приложения РТМ при ССД является субпопуляция аутологичных аутоантитело-синтезирующих короткоживущих В-клеток с фенотипом CD20⁺ CD19^{med+} IgD-CD27^{hi} CD39^{hi} и/или активированных «переключенных» (switch) В-клеток памяти (CD19⁺ IgD-CD27⁺ CD38-CD95⁺) [43], которые «чувствительны» к деплеции РТМ [44]. Примечательно, что увеличение уровня этих В-клеток в периферической крови ассоциируется с высокой концентрацией АТА и развитием легочного фиброза [43]. Другой потенциальный механизм действия РТМ может быть связан с подавлением Т-клеточного иммунного ответа. Уровень аутореактивных к Топо 1 CD4⁺ Т-клеток выше у пациентов с ССД, в сыворотках которых были обнаружены АТА, чем у пациентов с отрицательными результатами определения АТА [45]. При этом Топо 1+ Т-клетки имеют Th17-«провоспалительный» фенотип, а увеличение их уровня ассоциируется с развитием ИЗЛ, снижением ФЖЕЛ и диффузионной способности легких (ДСЛ). В связи с этим представляют интерес данные о том, что при ИВРЗ экспрессия CD20 наблюдается не только на В-клетках, но и на Т-клетках [46] и Th17-клетках [47], а РТМ индуцирует деплецию Т-клеток [46], Th17-клеток и подавлением Th17-клеточного иммунного ответа, проявляющегося снижением синтеза ИЛ-22 и ИЛ-17 [48]. Поскольку у пациентов с ССД синтез ИЛ-6 Топо 1-специфичными Т-клетками участвует в активации и продукции АТА аутологичными В-клетками [49], можно предположить, что снижение уровня АТА на фоне лечения РТМ может быть связано с деплецией В-клеток, синтезирующих ИЛ-6 [50, 51]. Следует напомнить, что ИЛ-6 обладает выраженной «профибротической» активностью [52], а его ингибция рассматривается как перспективный метод терапии ССД [53–59]. Можно предположить, что терапия РТМ особенно эффективна при субтипе ССД, ассоциирующемся с гиперпродукцией АТА.

Особый интерес представляет применение при ССД нового отечественного препарата дивозилимаб (divozilimab), представляющего собой гуманизированные МАТ к CD20 (IgG1) с модифицированной схемой гликозилирования, заключающейся в получении нефукозилированного антитела (BIOCAD, Россия). Благодаря отсутствию корового фукозилирования Fc-фрагмента дивозилимаб обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности ЕК-клеток, макрофагов и моноцитов [60]. По сравнению с РТМ дивозилимаб, относящийся к III поколению анти-CD20 антител, более эффективно индуцирует АЗКЦ и АЗКФ. В рамках клинического исследования LIBERIUS была доказана эффективность дивозилимаба (по сравнению с плацебо) при лечении пациентов с ССД в отношении поражения кожи ($p < 0,0001$), а также улучшения легочной функции и тенденции к снижению числа пациентов с высоким уровнем АТА [61].

Потенциальной «мишенью» для анти-В-клеточной терапии является CD19, мембранная экспрессия и функциональная активность которого отличаются от CD20. CD19 экспрессируется на всех популяциях CD20-позитивных В-клеток, а также CD20-негативных пре-В клетках, CD20-негативных плазмабластах и CD20-негативных ПЛ. CD19-гликопротеин, образующий мультимолекулярный комплекс с CD21 и CD81, участвующий

в регуляции порога и интенсивности сигнализации В-клеточных рецепторов, влияя тем самым на дифференцировку В-клеток, синтез антител и формирование В-клеток памяти. CD19⁺CD20[–] ПК обладают более высокой способностью к пролиферации, чем CD19-CD20[–] ПК. При САРЗ, включая ССД, наблюдается усиление экспрессии и функциональной активности CD19 [62], а генетические дефекты CD19 ассоциируются с развитием первичного иммунодефицита [63], усилением экспрессии CD19 и определенными фенотипами ССД [64]. На лабораторной модели ССД было показано, что лигирование CD19 индуцирует усиление фосфорилирования тирозина и выброс Ca⁺⁺, обеспечивающих сигнализацию В-клеток, а ослабление экспрессии CD19 предотвращает развитие склероза кожи и фиброза легких [65]. В настоящее время разработаны гуманизированные МАТ (инебилизумаб) и полностью человеческие МАТ (обекселимаб) к CD19. Инебилизумаб продемонстрировал эффективность при заболеваниях спектра оптического нейромиелита, в том числе резистентных к РТМ [66, 67], но в РПКИ (фаза II) обекселимаба при СКВ были получены отрицательные результаты [68]. По данным РПКИ фазы I, у пациентов с ССД терапия обекселимабом вызывает выраженную деплецию В-клеток и хорошо переносится, однако данные об его эффективности при ССД отсутствуют [69]. Недавно разработаны МАТ к CD19 (LY3541860), не вызывающие деплецию, но ингибирующие активацию, пролиферацию и дифференцировку В-клеток памяти в плазмабласты, которые продемонстрировали высокую эффективность на экспериментальных моделях В-клеточных аутоиммунных заболеваний [70].

В перспективе представляет интерес применение нового класса препаратов, так называемых би-специфических Т-клеточных энгейджеров (bispecific T-cell engager), связывающихся с CD19 на В-клетках и CD3, экспрессирующийся на Т-клетках, в результате чего формируется «иммунологический синапс», позволяющий активированным CD3⁺ Т-клеткам вызывать деплецию аутореактивных В-клеток [71, 72]. В настоящее время би-специфические МАТ (блинатумаб) используются для лечения В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Описана пациентка (35 лет) с тяжелой быстро прогрессирующей АТА-позитивной формой ССД, характеризующейся выраженным феноменом Рейно, кожными язвами и диффузным поражением кожи, несмотря на лечение высокими дозами циклофосфамида (ЦФ), у которой на фоне инфузии блинатумаба отмечена выраженная деплеция В-клеток и положительная динамика клинических симптомов [73].

2.2. CAR-T-клеточная терапия

Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR-T-клеточной терапии [27, 74–76], разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей [77]. Напомним, что CAR-T-клетки экспрессируют генно-инженерный CD19 клеточный рецептор, представляющий собой одноцепочечный вариативный фрагмент антител (scFv, single-chain variable fragment), взаимодействующий с CD19 В-клеток. В отличие от МАТ, CD19 CAR-T-клетки совмещают распознавание клеточного антигена-мишени и эффекторную функцию, вызывающую деплецию В-клеток, независимо от АЗКЦ и КЗЦ, активно мигрируют в органы-мишени, что обеспечивает эффективную деплецию

В-клеток как в кровяном русле, так и в лимфатических узлах и тканях [78]. Хотя клиническая эффективность терапии РТМ при САРЗ в определенной степени коррелирует с выраженностью деплеции В-клеток в периферической крови, однако на фоне лечения этим препаратом не наблюдается значимой деплеции В-клеток в лимфатических узлах и тканях [79]. Предполагается, что недостаточная эффективность терапии РТМ (а возможно, и другими МАТ к В-клеткам) может быть связана с персистенцией «аутоиммунных» В-клеток в зоне локальной иммунной активации (immunological niches), не доступной для взаимодействия с МАТ [80–83], а также с участием в развитии аутоиммунной патологии коротко живущих и длительно живущих ПК, не экспрессирующих CD20. Кроме того, необходимо принимать во внимание ряд биологических факторов, нивелирующих способность МАТ к В-клеткам, в первую очередь РТМ, индуцировать деплецию В-клеток. К ним относятся интернализация РТМ, дефицит компонентов комплемента и функциональной активности ЕК-клеток и макрофагов, синтез нейтрализующих анти-лекарственных антител и др. Например, при СКВ развитие РТМ-индуцированной АЗКЦ, коррелирующее с выраженностью деплеции В-клеток и эффективностью терапии, ассоциируется с полиморфизмом FcγRIII-макрофагов и ЕК-клеток (генотип FCGR3A) [84].

В настоящее время получены предварительные данные об эффективности CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с ССД (табл. 3)

Особый интерес представляют данные об эффективности и безопасности CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с ССД, наблюдавшихся в Университетской клинике (Эрланген, Германия) под руководством профессора Д. Шетта [85]. В исследование было включено 6 пациентов с диффузной кожной ССД (4 мужчины, 2 женщины; средний возраст 42 (35–53) года). Средняя длительность заболевания (начиная с развития феномена Рейно) составила 36 мес. Показаниями для проведения CD19 CAR-T-клеточной терапии был риск прогрессирования ИЗЛ, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности, отсутствие эффекта стандартной иммуносупрессивной и антифиброзной терапии. У всех пациентов имело место поражение кожи; среднее значение МКСР составило 26 (18–34) и ИЗЛ, подтвержденное компьютерной томографией

высокого разрешения (КТ-ВР). Среднее значение ДСЛ составило 48% (34–60%). У одной пациентки за 6 мес. до начала CD19 CAR-T-клеточной терапии имел место склеродермический почечный криз, у 3 пациентов наблюдалось поражение сердца. У всех пациентов в сыворотке выявлялись «склеродермические» антитела, у 1 – АРА (субъединица RP11), у 5 – АТА.

После проведения CD19 CAR-T-клеточной терапии отмечено снижение активности ССД по индексу EUSTAR (The European Scleroderma Trials and Research group) на 47,5% или на 2,1 (1,6–3,4) пункта, значений МКСР – на 31% или 8 (7–13) пунктов. Не отмечено прогрессирования органных проявлений ССД в среднем в течение 487 (342–585) дней проспективного наблюдения и улучшения индекса ACR-CRISS (American College of Rheumatology Composite Response Index). При исследовании легких (КТ-ВР) отмечено уменьшение симптомов «матового стекла», ассоциирующихся с активностью ИЗЛ при ССД. Распространенность ретикулярных изменений легочного рисунка, отражающего ремоделирование фиброзной ткани, оставалась стабильной. Это свидетельствует о способности CD19 CAR-T-клеточной терапии предотвращать прогрессирование ИЗЛ при ССД. В то же время следует принимать во внимание, что хотя прогрессирующее течение ИЗЛ наблюдается у большинства пациентов с ССД, у части из них отмечаются периоды спонтанной стабилизации поражения легких, не связанные с терапией [89]. Не отмечено ухудшения показателей фракции выброса левого желудочка, однако базальный уровень этого показателя у всех пациентов был в пределах нормы. Отмечена быстрая положительная динамика МКСР, выраженности дигитальных язв и снижение титров АНА (в среднем в 10 раз в течение 3 мес.), АТА (на 90%) и исчезновение АРА (у 1 пациентки), полная периферическая деплеция В-клеток (к концу первой недели), сохранявшаяся в течение 57–184 дней.

Представляют интерес данные W. Merkt и соавт. [86], применивших CD19 CAR-T-клетки «третьего поколения» (CD3ζ, CD28, 41BB) у пациентки 38 лет с АТА-позитивной ССД с быстропрогрессирующей неспецифической интерстициальной пневмонией, не контролирующейся ЦФ, МФМ и антифиброзным препаратом нинтеданибом. Развитие клинического эффекта наблюдалось медленно, что послужило основанием для продолжения терапии МФМ

Таблица 3. Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии при системной склеродермии

Авторы	Характеристика пациентов	Основные клинические проявления и предшествующая неэффективная терапия	Результаты
Auth J. et al. [85]	6 (4 М, 2 Ж)	Диффузная ССД, ИЗЛ, фиброз миокарда (3); феномен Рейно (6). Лечение: ГК (2), ГХ (1), МТ (2) и МФМ (6), РТМ (3), ЦФ (2), ТЦЗ (1), НИН (1).	Регрессия кожного фиброза, уменьшение выраженности и стабилизация ИЗЛ, снижение титров АНФ, АТА, АРА
Merkt W. et al. [86]	1 (Ж, 38 лет)	ССД-ИЗЛ, прогрессирующий фиброз легких, кожный фиброз (анти-ScI70+) Лечение: ЦФ, МФМ, нинтеданиб.	Регрессия кожного фиброза, КТ-признаков легочного фиброза; снижение титров АНФ
Feng J. et al. [87]	3 (фаза I)	Рефрактерная ССД	Уменьшение КТ-признаков легочного фиброза
Henes J. et al. [88]	3 (1 М, 2 Ж)	Лимитированная ССД (2), диффузная ССД (1), поражение легких (3), сердца (1), ЖКТ (1). Лечение: МФМ (2), РТМ (1), МТ (1), ЦФ (1), ТЦЗ (1), НИН (1), АТГСК.	Регрессия кожного фиброза, улучшение функции легких

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; ССД – системная склеродермия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ГК – глюкокортикоиды; ГХ – гидроксихлорохин; МТ – метотрексат; МФМ – микофенолата мофетил; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид; ТЦЗ – тоцилизумаб; НИН – нинтеданиб; АНФ – антинуклеарный фактор; АТА – антитела к топоизомеразе; АРА – антитела к РНК-топоизомеразе III; КТ – компьютерная томография; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

и нинтеданибom. Через 6 мес. отмечено уменьшение кожного фиброза, регрессия легочного фиброза (КТ-ВР), активации фибробластов по данным ^{68}Ga -FA-PI-PET/CT (^{68}Ga -fibroblast activation protein-inhibitor positron emission tomography), отражающей выраженность фиброза, нормализация концентрации С-реактивного белка, тропонина Т, титров АНА и АТА. Положительный эффект сохранялся в течение 11 мес. Установлено также, что CD19 CAR-T-клеточная терапия приводила к положительной динамике уровня CD16⁺ ЕК-клеток и CD16-активирующих АТА иммунных комплексов, участвующих в патогенезе ССД и ИЗЛ [90, 91].

3. Обсуждение

Данные клинических исследований, свидетельствующие об эффективности РТМ при ССД, послужившие основанием для включения этого препарата в международные и национальные рекомендации по лечению ССД [92–96], не только имеют большое клиническое значения, но и позволяют расширить представления о дисфункции В-клеток как фундаментального механизма, определяющего взаимосвязь между патологией иммунной системы, фиброзом и васкулопатией. В то же время патогенетические механизмы ССД весьма разнообразны, а показания к анти-В-клеточной терапии в целом и к ее интенсификации с использованием CAR-T-клеточной терапии носят предварительный характер и основаны на субъективном мнении исследователей.

Следует особо подчеркнуть, что наряду с анти-В-клеточной терапией, эффективный метод лечения ССД связан с блокированием ИЛ-6 с использованием МАТ [53]. При оценке В-клеточного молекулярного «автографа» в биоптатах легочной ткани с использованием секвенирования РНК у пациентов с ССД-ИЗЛ, выделено две группы пациентов – с высоким и низким содержанием В-клеточных транскриптов [97]. Пациенты были разделены на две группы, получавшие терапию РТМ или МАТ к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб; ТЦЗ). Исходные значения ФЖЕЛ не зависели от содержания В-клеток и не отличались у пациентов с ССД, получавших ТЦЗ или РТМ ($p=0,52$). Однако положительная динамика ФЖЕЛ у пациентов с низким содержанием В-клеток была более выражена на фоне лечения ТЦЗ (63%), чем на фоне лечения РТМ (36%) ($p=0,035$), а у пациентов с высоким содержанием В-клеток, напротив, эффективность в отношении динамики ФЖЕЛ у пациентов, получавших РТМ (70%), была выше, чем у пациентов, получающих лечение ТЦЗ (21%; $p=0,021$). По данным другого исследования, более высокая эффективность РТМ по сравнению с ТЦЗ в отношении прогрессирования кожного фиброза ассоциировалась с низким содержанием плазмобластов в периферической крови ($p=0,0033$)

и не зависела от содержания эффекторных CD4⁺ Т-клеток, Th1-, Th17- и CD16⁺ ЕК-клеток [56]. Примечательно, что при ревматоидном артрите, для лечения которого с успехом применяются РТМ и МАТ к ИЛ-6, установлена связь между особенностями патотипа синовиальной ткани в отношении содержания В-клеток и эффективностью анти-В-клеточной терапии и ТЦЗ [98, 99]. При ССД снижение концентрации ИЛ-6 на фоне иммуносупрессивной терапии ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой ФЖЕЛ [55]. Установлено также, что увеличение концентрации АТА ассоциируется с эффективностью ТЦЗ в отношении динамики ФЖЕЛ [59]. Наконец, несмотря на положительные результаты CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с ССД, по данным экспериментальных исследований, у Fga-2-трансгенных мышей, рассматривающихся как «преклиническая» модель ССД, введение CD19 CAR-T-клеток ассоциируется с тяжелой токсичностью, проявляющейся в усилении отложения коллагена в легких, нарастании легочного фиброза, увеличении давления в правом желудочке и летальностью, несмотря на полное исчезновение CD19⁺ В-клеток в периферической крови [100]. Предполагается, что поражение легких может быть связано с аккумуляцией CD19 CAR-T-клеток в легочной ткани, а инфузия МАТ к CD20 (и иммунодеплеция цитотоксическими препаратами) перед проведением CD19 CAR-T-клеточной терапии может снизить риск легочной токсичности. Применение МАТ к ИЛ-6 снижает риск нежелательных реакций CD19 CAR-T-клеточной терапии, включая синдром высвобождения цитокинов и ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) [101]. Кроме того, прогрессирование и неблагоприятный прогноз при ССД ассоциируются с биомаркерами (концентрация хемокинов CCL2, CCL8, CCL19, CXCL9, CXCL10, CXCL11), отражающими активацию синтеза интерферона (ИФН) типа I [102, 103], что позволяет обсуждать участие ИФН в иммунопатогенезе ССД. В связи с этим особенно большой интерес представляют данные о том, что эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии коррелирует с нормализацией показателей, отражающих активацию синтеза ИФН типа I при системной красной волчанке [104]. Все это вместе взятое диктует необходимость дальнейших исследований, направленных на персонализацию терапии ССД, изучение эффективности и безопасности комбинированной анти-В-клеточной и анти-ИЛ6-терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716–724. doi: 10.1038/ni.3731
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397–420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(5):303–315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Beesley CF, Goldman NR, Taher TE, Denton CP, Abraham DJ, Mageed RA, et al. Dysregulated B cell function and disease pathogenesis in systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2023;13:999008. doi: 10.3389/fimmu.2022.999008

6. Melissaropoulos K, Iliopoulos G, Sakkas LI, Daoussis D. Pathogenetic aspects of systemic sclerosis: A view through the prism of B cells. *Front Immunol.* 2022;13:925741. doi: 10.3389/fimmu.2022.925741
7. Scaletti C, Pratesi S, Bellando Randone S, Di Pietro L, Campochiaro C, Annunziato F, et al. 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
8. van Oostveen WM, Huizinga TWJ, Fehres CM. Pathogenic role of anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis: Insights from other rheumatic diseases. *Immunol Rev.* 2024;328(1):265–282. doi: 10.1111/immr.13390
9. Chepy A, Bourel L, Koether V, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V. Can antinuclear antibodies have a pathogenic role in systemic sclerosis? *Front Immunol.* 2022;13:930970. doi: 10.3389/fimmu.2022.930970
10. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):86–99. [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):86–99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
11. Chepy A, Collet A, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V. Autoantibodies in systemic sclerosis: From disease bystanders to pathogenic players. *J Transl Autoimmun.* 2025;10:100272. doi: 10.1016/j.jtauto.2025.100272
12. Rosa I, Romano E, Fioretto BS, Manetti M. Autoantibodies as putative biomarkers and triggers of cell dysfunctions in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2025;37(1):51–63. doi: 10.1097/BOR.0000000000001035
13. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic sclerosis-specific antibodies: Novel and classical biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(3):412–430. doi: 10.1007/s12016-022-08946-w
14. Rouvière B, Le Dantec C, Bettacchioli E, Beretta L, Foulquier N, Cao C, et al.; PRECISEADS Clinical Consortium; PRECISEADS Metabolomic Study Group. Stratification according to autoantibody status in systemic sclerosis reveals distinct molecular signatures. *Ann Rheum Dis.* 2024;ard-2024-225925. doi: 10.1136/ard-2024-225925
15. Burbelo PD, Gordon SM, Waldman M, Edison JD, Little DJ, Stitt RS, et al. Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214202. doi: 10.1371/journal.pone.0214202
16. Kuzumi A, Norimatsu Y, Matsuda KM, Ono C, Okumura T, Kogo E, et al. Comprehensive autoantibody profiling in systemic autoimmunity by a highly-sensitive multiplex protein array. *Front Immunol.* 2023;14:1255540. doi: 10.3389/fimmu.2023.1255540
17. Fukuda E, Tanaka H, Yamaguchi K, Takasaka M, Kawamura Y, Okuda H, et al. Identification and characterization of the antigen recognized by the germ cell mAb TRA98 using a human comprehensive wet protein array. *Genes Cells.* 2021;26(3):180–189. doi: 10.1111/gtc.12832
18. Matsuda KM, Ebata S, Iwadoh K, Kotani H, Hisamoto T, Kuzumi A, et al. Deciphering autoantibody landscape of systemic sclerosis through systems-based approach: Insights from a B-cell depletion clinical trial. *medRxiv.* 2024;07.30.24311212. doi: 10.1101/2024.07.30.24311212
19. Akbarzadeh R, Müller A, Humrich JY, Riemekasten G. When natural antibodies become pathogenic: Autoantibodies targeted against G protein-coupled receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1213804. doi: 10.3389/fimmu.2023.1213804
20. Zugmaier G, Klinger M, Subklewe M, Zaman F, Locatelli F. B-cell-depleting immune therapies as potential new treatment options for systemic sclerosis. *Sclerosis.* 2025;3(1):5. doi: 10.3390/sclerosis3010005
21. 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.)].
22. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179–199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
23. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1–40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solov'yev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1–40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
24. Robinson WH, Fiorentino D, Chung L, Moreland LW, Deodhar M, Harler MB, et al. Cutting-edge approaches to B-cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2024;15:1454747. doi: 10.3389/fimmu.2024.1454747
25. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal NJ. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *FASEB J.* 2024;38(5):e23536. doi: 10.1096/fj.202302259RR
26. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2022;12:788830. doi: 10.3389/fimmu.2021.788830
27. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(3):262–279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(3):262–279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
28. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990
29. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol.* 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
30. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):199–206 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-199-206
31. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):57–63 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63
32. Ananyeva LP, Garzanova LA, Desinova OV, Shayakhmetova RU, Starovoytova MN, Koneva OA, et al. The use of “Acellbia” — A biosimilar of rituximab in systemic sclerosis. *Dokl Biochem Biophys.* 2024;517(1):140–147. doi: 10.1134/S1607672924700844
33. Гарзанова ЛА. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):466–474. [Garzanova LA. Rituximab in the treatment of systemic scler-

- rosis. Literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):466-474 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2023-466-474
34. Macrea M, Ghazipura M, Herman D, Barnes H, Knight SL, Silver RM, et al. Rituximab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(2):317-327. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-055OC
 35. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, Pinckney A, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:209-221. doi: 10.1164/rccm.202009-3481OC
 36. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): A double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):e489-e497. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00107-7
 37. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): Open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):e546-e555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
 38. Werner A, Schäfer S, Zaytseva O, Albert H, Lux A, Krištić J, et al. Targeting B cells in the pre-phase of systemic autoimmunity globally interferes with autoimmune pathology. *iScience*. 2021;24(9):103076. doi: 10.1016/j.isci.2021.103076
 39. Lescoat A, Bellando-Randone S, Campochiaro C, Del Galdo F, Denton CP, Farrington S, et al. Beyond very early systemic sclerosis: Deciphering pre-scleroderma and its trajectories to open new avenues for preventive medicine. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(11):e683-e694. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00212-6
 40. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, Meilinger M, Demel U, Stradner MH, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: A promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):519-520. doi: 10.3109/03009742.2015.1069888
 41. Bonroy C, Smith V, Descheppe E, De Keyser F, Devreese K. Specific antinuclear antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis are associated with improvement of skin thickening. *J Rheumatol*. 2016;43(1):247-249. doi: 10.3899/jrheum.150105
 42. Boonstra M, Bakker JA, Grummels A, Ninaber MK, Ajmone Marsan N, Wortel CM, et al. Association of anti-topoisomerase I antibodies of the IgM isotype with disease progression in anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1897-1904. doi: 10.1002/art.41403
 43. Simon D, Balogh P, Erdő-Bonyár S, Böröcz K, Minier T, Czirájk L, et al. Increased frequency of activated switched memory B cells and its association with the presence of pulmonary fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis patients. *Front Immunol*. 2021;12:686483. doi: 10.3389/fimmu.2021.686483
 44. Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 1):S3. doi: 10.1186/ar3908
 45. Fava A, Cimbri R, Wigley FM, Liu QR, Rosen A, Boin F. Frequency of circulating topoisomerase-I-specific CD4 T cells predicts presence and progression of interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):99. doi: 10.1186/s13075-016-0993-2
 46. Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalipke K, Scholz K, et al. Depletion of functionally active CD20⁺ T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3563-3571. doi: 10.1002/art.24998
 47. Eggleton P, Bremer E, Tarr JM, de Bruyn M, Helfrich W, Kendall A, et al. Frequency of Th17 CD20⁺ cells in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients is higher compared to healthy subjects. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R208. doi: 10.1186/ar3541
 48. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1507-1516. doi: 10.1002/art.30314
 49. Kuwana M, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of soluble and cell surface factors regulating anti-DNA topoisomerase I autoantibody production demonstrates synergy between Th1 and Th2 autoreactive T cells. *J Immunol*. 2000;164(12):6138-6146. doi: 10.4049/jimmunol.164.12.6138
 50. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2006;169(3):954-966. doi: 10.2353/ajpath.2006.060205
 51. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spanò C, Angelucci C, Tolu-so B, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: Safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R54. doi: 10.1186/ar2965
 52. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41420-021-00437-9
 53. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):632-640. [Ananyeva LP. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632-640 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
 54. Shima Y. The benefits and prospects of interleukin-6 inhibitor on systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):294-301. doi: 10.1080/14397595.2018.1559909
 55. Volkman E, Tashkin D, Wilhalme H, Lyons M, Kim G, Goldin J, et al. C-reactive protein and interleukin-6: Potential biomarkers of disease activity and treatment response in systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:723-724. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1374
 56. Kubo S, Satoh-Kanda Y, Todoroki Y, Kanda R, Tanaka H, Ueno M, et al. Effectiveness of rituximab and tocilizumab in managing skin fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:180. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1988
 57. 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
 58. Ghazipura M, Macrea M, Herman D, Barnes H, Knight SL, Silver RM, et al. Tocilizumab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(2):328-337. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-056OC
 59. Goldman NR, Nihtyanova SI, Beesley CF, Wells AU, Denton CP, Renzoni EA, Mageed R, et al. Tocilizumab and rituximab for systemic sclerosis interstitial lung disease: A real-world cohort analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Jan 3:keaf006. doi: 10.1093/rheumatology/keaf006
 60. 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*. 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 I 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/nevro201911910287
 61. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зонина ЕВ, Елисеева ЛВ, и др. Эффективность и безопасность дивозилиумаба 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. [Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gayduko-va IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, et al. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):158-167 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167
62. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol*. 2000;165(11):6635-6643. doi: 10.4049/jimmunol.165.11.6635
 63. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noessel CJ, van Tol MJ, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1901-1912. doi: 10.1056/NEJMoa051568
 64. Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, et al. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):4002-4007. doi: 10.1002/art.20674
 65. Tedder TF, Poe JC, Fujimoto M, Haas KM, Sato S. The CD19-CD21 signal transduction complex of B lymphocytes regulates the balance between health and autoimmune disease: Systemic sclerosis as a model system. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:55-90. doi: 10.1159/000082087
 66. Frampton JE. Inebilizumab: First approval. *Drugs*. 2020;80(12):1259-1264. doi: 10.1007/s40265-020-01370-4
 67. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs*. 2022;36(10):1133-1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7
 68. Merrill JT, Guthridge J, Smith M, June J, Koumpouras F, Machua W, et al. Obixelimab in systemic lupus erythematosus with exploration of response based on gene pathway co-expression patterns: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2185-2194. doi: 10.1002/art.42652
 69. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, Flor A, Cimbora D, Patra K, et al. Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: A phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):131. doi: 10.1186/s13075-016-1021-2
 70. Boyles JS, Sadowski D, Potter S, Vukojicic A, Parker J, Chang WY, et al. A nondepleting anti-CD19 antibody impairs B cell function and inhibits autoimmune diseases. *JCI Insight*. 2023;8(13):e166137. doi: 10.1172/jci.insight.166137
 71. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol*. 2024;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031
 72. Perico L, Casiraghi F, Sônego F, Todeschini M, Corna D, Cerullo D, et al. Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998
 73. Subklewe M, Magno G, Gebhardt C, Bücklein V, Szelinski F, Arévalo HJR, et al. Application of blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T-cell engager, in treating severe systemic sclerosis: A case study. *Eur J Cancer*. 2024;204:114071. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114071
 74. Schett G, Mackensen A, Mouggiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
 75. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol*. 2023;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675
 76. Chung JB, Brudno JN, Borie D, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(11):830-845. doi: 10.1038/s41577-024-01035-3
 77. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: The history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1188049. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049
 78. Tur C, Eckstein M, Velden J, Rauber S, Bergmann C, Auth J, et al. CD19-CAR T-cell therapy induces deep tissue depletion of B cells. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):106-114. doi: 10.1136/ard-2024-226142
 79. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: Successes, failures and future perspectives. *Kidney Int*. 2020;97(5):885-893. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025
 80. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: Mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):917-925. doi: 10.1136/ard.2007.080960
 81. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1503-1511. doi: 10.1111/ajt.12220
 82. Anolik JH, Barnard J, Owen T, Zheng B, Kemsheiti S, Looney RJ, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3044-3056. doi: 10.1002/art.22810
 83. Ramwadhoebe TH, van Baarsen LGM, Boumans MJH, Bruijnen STG, Safy M, Berger FH, et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):1075-1085. doi: 10.1093/rheumatology/key428
 84. Robinson JJ, Md Yusof MY, Davies V, Wild D, Morgan M, Taylor JC, et al.; MATURA Consortia; MASTERPLANS Consortia. Comprehensive genetic and functional analyses of Fc gamma receptors influence on response to rituximab therapy for autoimmunity. *EBioMedicine*. 2022;86:104343. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104343
 85. Auth J, Müller F, Völkl S, Bayerl N, Distler JHW, Tur C, et al. CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: A case series. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(2):e83-e93. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00282-0
 86. Merkt W, Freitag M, Claus M, Kolb P, Falcone V, Röhrich M, et al. Third-generation CD19 CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):543-546. doi: 10.1136/ard-2023-225174
 87. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. Safety and efficacy of CD19 CAR-T cells for refractory systemic sclerosis: A phase I clinical trial. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):10335-10336. doi: 10.1182/blood-2022-169265
 88. Henes J, Pecher AC, Hensen L, Klein R, Stanger A, Faul C, et al. anti-CD19 CAR T cell therapy in systemic sclerosis – experiences from Tuebingen in 3 patients. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:1038. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1746
 89. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al.; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455
 90. Cruz T, Jia M, Sembrat J, Tabib T, Agostino N, Bruno TC, et al. Reduced proportion and activity of natural killer cells in the lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(5):608-610. doi: 10.1164/rccm.202012-4418LE
 91. Padilla CM, Valenzi E, Tabib T, Nazari B, Sembrat J, Rojas M, et al. Increased CD8+ tissue resident memory T cells, regulatory T cells and activated natural killer cells in systemic sclerosis lungs. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):837-845. doi: 10.1093/rheumatology/kead273
 92. 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
 93. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Evidence-based recommendations. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(2):137-152. doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST

94. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(8):1201-1213. doi: 10.1002/art.42860
95. Kayser C, Oliveira Delgado SM, Zimmermann AF, Horimoto AMC, Del Rio APT, de Souza Müller C, et al. 2023 Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis. *Adv Rheumatol.* 2024;64(1):52. doi: 10.1186/s42358-024-00392-w
96. Denton CP, De Lorenzis E, Roblin E, Goldman N, Alcaccer-Pitarch B, Blamont E, et al. The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(11):2956-2975. doi: 10.1093/rheumatology/keae394
97. Hassanien M, Elsonbaty A, Hetta H, Moshirif A. Rituximab VE H SUS tocilizumab in patients with systemic sclerosis: 52-week outcomes of a stratified biopsy-driven, open-label, randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(Suppl 1):179.1-180. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.190
98. Rivellesse F, Nerviani A, Giorli G, Warren L, Jaworska E, Bombardieri M, et al.; STRAP collaborative group. Stratification of biological therapies by pathobiology in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): Two parallel, open-label, biopsy-driven, randomised trials. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(11):e648-e659. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00241-2
99. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellesse F, et al.; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10271):305-317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2
100. Avouac J, Cauvet A, Orvain C, Boulch M, Tilotta F, Tu L, et al. Effects of B cell depletion by CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells in a murine model of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):268-278. doi: 10.1002/art.42677
101. Caimi PF, Pacheco Sanchez G, Sharma A, Otegbeye F, Ahmed N, Rojas P, et al. Prophylactic tocilizumab prior to anti-CD19 CAR-T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Front Immunol.* 2021;12:745320. doi: 10.3389/fimmu.2021.745320
102. Hinchcliff M, Khanna D, De Lorenzis E, Di Donato S, Carriero A, Ross RL, et al. Serum type I interferon score as a disease activity biomarker in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2025 Mar 31:S2665-9913(24)00403-X. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00403-X
103. Di Donato S, Ross R, Karanth R, Kakkar V, De Lorenzis E, Bissell LA, et al. Serum type I interferon score for prediction of clinically meaningful disease progression in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2025 Jan 29. doi: 10.1002/art.43120
104. Wilhelm A, Chambers D, Müller F, Bozec A, Grieshaber-Bouyer R, Winkler T, et al. Selective CAR T cell-mediated B cell depletion suppresses IFN signature in SLE. *JCI Insight.* 2024;9(12):e179433. doi: 10.1172/jci.insight.179433

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

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