

# Влияние клинико-демографических факторов на эффективность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: post hoc анализ рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой»

190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>5</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Л.П. Ананьева<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>1,2</sup>, И.З. Гайдукова<sup>3,4</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>5,6</sup>, М.Н. Старовойтова<sup>1</sup>, Г.В. Лукина<sup>7</sup>, А.А. Порозова<sup>8</sup>, А.В. Еремеева<sup>8</sup>, П.С. Пухтинская<sup>8</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,9</sup>**

Дивозилимаб (ДИВ) – новый препарат моноклональных антител против CD20, продемонстрировавший эффективность и безопасность у пациентов с системной склеродермией (ССД) в отношении снижения кожного фиброза и стабилизации функции легких.

**Цель исследования** – оценка динамики кожного фиброза по показателю mRSS (modified Rodnan Skin Score) на фоне терапии дивозилимабом у пациентов с системной склеродермией в зависимости от пола, длительности заболевания на момент назначения терапии и исходной функции легких.

**Материал и методы.** Проведен post hoc анализ данных 48 недель рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-132-5/LIBERIUS. В исследование включен 151 пациент с ССД с рандомизацией в группы ДИВ ( $n=76$ ) или Плацебо ( $n=75$ ). ДИВ вводился в виде внутривенной инфузии по 250 мг на неделях 0 и 2 и далее 500 мг 1 раз в 24 недели. Определена эффективность ДИВ по сравнению с плацебо в отношении уменьшения кожного фиброза по показателю mRSS в подгруппах пациентов, сформированных по полу (женский/мужской), продолжительности заболевания к моменту назначения терапии (до 3 лет, от 3 до 5 лет, 5 лет и более), а также по исходной функции легких (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – % от должного:  $>80\%$  или  $<80\%$ ).

**Результаты.** Среднее изменение и стандартное отклонение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48 у мужчин составило  $-6,1\pm2,1$  в группе ДИВ и  $1,6\pm6,2$  в группе Плацебо (разность скорректированных средних (РСС) составила  $-7,5$  (95%-й доверительный интервал (95% ДИ):  $-11,6$ ;  $-3,4$ ;  $p=0,0004$ ). В подгруппе женщин изменение mRSS составило  $-5,1\pm4,1$  и  $-2,5\pm4,4$  в группах ДИВ и Плацебо (РСС= $-2,5$  (95% ДИ:  $-4,0$ ;  $-1,0$ );  $p=0,001$ ) соответственно.

В подгруппе пациентов с продолжительностью заболевания до 3 лет динамика балла mRSS была наиболее выраженной:  $-5,6\pm4,0$  на фоне ДИВ по сравнению с  $-0,7\pm6,0$  на фоне плацебо (РСС= $-5,2$  (95% ДИ:  $-7,4$ ;  $-2,9$ );  $p<0,0001$ ). В остальных подгруппах снижение показателя было численно больше на терапии ДИВ по сравнению с плацебо:  $-5,2\pm3,5$  и  $-2,2\pm2,9$  (РСС= $-2,6$  (95% ДИ:  $-5,5$ ;  $0,3$ );  $p=0,078$ ) в подгруппе с продолжительностью от 3 до 5 лет и  $-5,0\pm4,2$  и  $-3,4\pm3,8$  (РСС= $-1,2$  (95% ДИ:  $-3,5$ ;  $1,0$ );  $p=0,285$ ) в подгруппе с длительностью ССД более 5 лет.

ДИВ показал значимый эффект как в подгруппе с исходно нормальной функцией легких, в которой динамика балла mRSS составила  $-5,4\pm3,5$  в группе ДИВ и  $-2,4\pm4,2$  в группе плацебо (РСС= $-2,8$  (95% ДИ:  $-4,4$ ;  $-1,2$ );  $p=0,0008$ ), так и у пациентов с исходной ФЖЕЛ $<80\%$  от должного, у которых снижение балла mRSS составило  $-4,9\pm4,6$  и  $-0,1\pm7,0$  на фоне ДИВ и плацебо соответственно (РСС= $-5,5$  (95% ДИ:  $-8,6$ ;  $-2,4$ );  $p=0,0006$ ).

Выявлено статистически значимое различие в эффекте препарата на динамику кожного фиброза по показателю mRSS между мужчинами и женщинами ( $p=0,024$ ). Не выявлено статистически значимых различий в эффективности ДИВ между подгруппами пациентов с различной продолжительностью заболевания ( $p=0,056$ ) и исходно нормальной и сниженной функцией легких ( $p=0,133$ ).

**Заключение.** ДИВ является перспективной и эффективной терапевтической опцией для всех пациентов с ССД вне зависимости от пола, однако у мужчин возможно ожидать более выраженный эффект в виде уменьшения кожного фиброза. Терапия ДИВ является целесообразной при любой длительности ССД, однако наибольшая эффективность препарата в отношении кожного фиброза наблюдается у пациентов с недавно развившимся заболеванием. Статистически значимое выраженное снижение кожного счета у пациентов с исходно нормальной и сниженной функцией легких определяет возможность применения ДИВ у широкой популяции пациентов с ССД. Это создает перспективы улучшения прогноза для висцеральных поражений на фоне терапии ДИВ, особенно в случае рано начатой терапии.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, дивозилимаб, моноклональное антитело к CD20, кожный счет, mRSS

**Для цитирования:** Ананьева ЛП, Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Абдулганиева ДИ, Старовойтова МН, Лукина ГВ, Порозова АА, Еремеева АВ, Пухтинская ПС, Насонов ЕЛ. Влияние клинико-демографических факторов на эффективность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: post hoc анализ рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS. Научно-практическая ревматология. 2025;63(6):619–628.

420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49  
 ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1  
 8АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1  
 9ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

<sup>3</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 named after V.A. Nasonova

190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation,

## THE IMPACT OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC FACTORS ON THE EFFICACY OF DIVOZILIMAB IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: POST HOC ANALYSIS OF THE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III CLINICAL TRIAL LIBERIUS

Lidia P. Ananyeva<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>3,4</sup>, Diana I. Abdulganieva<sup>5,6</sup>, Mayya N. Starovoytova<sup>1</sup>, Galina V. Lukina<sup>7</sup>, Anastasiia A. Porozova<sup>8</sup>, Anna V. Eremeeva<sup>8</sup>, Polina S. Pukhtinskaia<sup>8</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,9</sup>

Divozilimab (DIV) is a new monoclonal antibody drug against CD20, which has demonstrated efficacy and safety in patients with systemic sclerosis (SS) in terms of reducing skin fibrosis and stabilizing lung function.

**The aim** of the study was to assess the dynamics of skin fibrosis according to the mRSS in SSD patients treated DIV with depending on gender, disease duration and initial lung function.

**Material and methods.** A post hoc analysis of data from a 48-week randomized placebo-controlled phase III clinical trial BCD-132-5/LIBERIUS was conducted. 151 patients with SS were randomized into groups treated with DIV ( $n=76$ ) or Placebo ( $n=75$ ). DIV was administered intravenously at 250 mg on weeks 0 and 2, and then at 500 mg once every 24 weeks. The efficacy of DIV compared to placebo in terms of reducing skin fibrosis according to the mRSS was evaluated in subgroups of patients formed by gender (female/male), disease duration at the time of therapy initiation (less than 3 years, from 3 to 5 years, and more than 5 years), as well as by initial lung function (forced vital capacity (FVC) % predicted  $\geq 80\% / < 80\%$ ).

**Results.** The average change in mRSS from baseline at week 48 in men was  $-6.1 \pm 2.1$  in the DIV and  $1.6 \pm 6.2$  in Placebo (LS mean difference (LSMD)  $-7.5$  (95% CI:  $-11.6$ ;  $-3.4$ );  $p=0.0004$ ). In the subgroup of women, the change in mRSS was  $-5.1 \pm 4.1$  and  $-2.5 \pm 4.4$  in the DIV and Placebo groups respectively (LSMD =  $-2.5$  (95% CI:  $-4.0$ ;  $-1.0$ );  $p=0.001$ ).

In patients with a SS duration of up to 3 years, the mRSS dynamics was the most pronounced:  $-5.6 \pm 4.0$  in DIV compared to  $-0.7 \pm 6.0$  in placebo (LSMD =  $-5.2$  (95% CI:  $-7.4$ ;  $-2.9$ );  $p<0.0001$ ). In the other subgroups, mRSS dynamics were numerically higher under DIV treatment compared to placebo:  $-5.2 \pm 3.5$  and  $-2.2 \pm 2.9$  (LSMD =  $-2.6$  (95% CI:  $-5.5$ ;  $0.3$ );  $p=0.078$ ) in the subgroup with SS duration of 3 to 5 years and  $-5.0 \pm 4.2$  and  $-3.4 \pm 3.8$  (LSMD =  $-1.2$  (95% CI:  $-3.5$ ;  $1.0$ );  $p=0.285$ ) in patients with a disease duration of more than 5 years.

DIV demonstrated a significant effect in the subgroup with initially normal lung function, where mRSS dynamics was  $-5.4 \pm 3.5$  in DIV and  $-2.4 \pm 4.2$  in placebo (LSMD =  $-2.8$  (95% CI:  $-4.4$ ;  $-1.2$ ),  $p=0.0008$ ), as well as in patients with initial FVC  $< 80\%$  of predicted, where mRSS reduction was  $-4.9 \pm 4.6$  and  $-0.1 \pm 7.0$  in DIV and in placebo respectively (LSMD =  $-5.5$  (95% CI:  $-8.6$ ;  $-2.4$ );  $p=0.0006$ ).

A statistically significant difference in mRSS dynamics was found between male and female subgroups ( $p=0.024$ ) and a trend toward higher efficacy in patients with disease duration of less than 3 years compared to subgroups with a SS duration of 3 to 5 years and more than 5 years ( $p=0.056$ ). No differences in DIV efficacy were found between subgroups of patients with initially normal and reduced lung function ( $p=0.133$ ).

**Conclusion.** DIV is a promising and effective therapeutic option for all patients with SS, regardless of gender, although a more pronounced effect on reducing skin fibrosis can be expected in men. DIV therapy is appropriate at any SS duration, but the highest efficacy in terms of skin fibrosis is observed in patients with recently developed disease.

A significant and marked reduction in skin score in patients with initially normal and reduced lung function defines the possibility of DIV therapy in a broad population of SS patients. This is promising for improving the visceral lesions prognosis during DIV therapy, especially in the case of early therapy.

**Key words:** systemic sclerosis, divozilimab, anti-CD20 monoclonal antibody, mRSS

**For citation:** Ananyeva LP, Lila AM, Gaydukova IZ, Abdulganieva DI, Starovoytova MN, Lukina GV, Porozova AA, Eremeeva AV, Pukhtinskaia PS, Nasonov EL. The impact of clinical and demographic factors on the efficacy of divozilimab in patients with systemic sclerosis: Post hoc analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial LIBERIUS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):619–628 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-619-628

Системная склеродермия (ССД) – одно из наиболее тяжелых системных аутоиммунных ревматических заболеваний, которое проявляется аутоиммунным фиброзом и васкулопатией, обусловленными нарушениями микроциркуляции и воспалением [1, 2]. При этом развивается целый ряд прогрессирующих фиброзных изменений со стороны кожи и внутренних органов [1]. Неблагоприятное течение ССД проявляется развитием генерализованного фиброза вплоть до жизнеугрожающих состояний, обусловленных тяжелыми интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), артериальной легочной гипертензией, поражением почек. В патогенезе ССД патологическая активация В-клеточного звена и гиперпродукция аутоантител занимают ведущее место, являясь предметом всестороннего изучения [1, 3]. Роль В-клеток в иммунопатогенезе

ССД многогранна и включает в себя не только синтез широкого спектра специфических антисинкларных аутоантител, ассоциированных с тяжестью заболевания и прогнозом, но и стимуляцию синтеза провоспалительных и профибротических цитокинов, а также антигентрезентирующую функцию с индукцией дифференцировки и активации Т-лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов [3–5]. Основными аутоантителами, характерными для ССД, являются антитела к топоизомеразе I (ранее использовалось сокращение анти-Scl70), антитела к РНК-топоизомеразе III и антицентромерные антитела, которые ассоциированы с определенными фенотипами ССД, выраженнойностью фиброза кожи и вовлечением внутренних органов [1]. К профибротическим медиаторам, участвующим в патогенезе ССД, относятся трансформирующий

Saint Petersburg,  
Kirochnaya str, 41A  
<sup>5</sup>Republican Clinical  
Hospital of the Republic  
of Tatarstan  
420064, Russian  
Federation, Kazan,  
Orenburgsky trakt, 138  
<sup>6</sup>Kazan State Medical  
University  
420012, Russian  
Federation, Kazan,  
Butlerova str., 49  
<sup>7</sup>Moscow Clinical  
Scientific and Practical  
Center named after  
A.S. Loginov  
of the Department  
of Healthcare of Moscow  
111123, Russian  
Federation, Moscow,  
Novogireevskaya str., 1,  
korpus 1  
<sup>8</sup>JSC BIOCAD  
198515, Russian  
Federation, Saint  
Petersburg, Strelna,  
Svyazi str., 38, building 1  
<sup>9</sup>I.M. Sechenov First  
Moscow State Medical  
University of the Ministry  
of Health Care of Russian  
Federation (Sechenov  
University)  
119991, Russian  
Federation, Moscow,  
Trubetskaya str., 8,  
building 2

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

Поступила 10.11.2025  
Принята 11.11.2025

фактор роста бета (TGF- $\beta$ , transforming growth factor-beta), фактор роста тромбоцитов (PDGF, platelet-derived growth factor) и фактор роста соединительной ткани (CTGF, connective tissue growth factor) [6]. Модифицированный кожный счет по Rodnan (mRSS, modified Rodnan Skin Score) является универсальным инструментом для клинической оценки утолщения кожи с целью анализа выраженности фиброза при ССД. Распространенность поражения кожи лежит в основе разделения ССД на диффузную и лимитированную формы. Наличие утолщения кожи дистальнее уровня локтевых и коленных суставов с поражением лица или без него характерно для лимитированной формы ССД, а распространение плотного отека и индурации кожи не только на дистальные отделы конечностей, но и проксимально относительно локтевых и коленных суставов свидетельствует о диффузной форме заболевания [7]. Анализ когорты EUSTAR [8] продемонстрировал, что регресс фиброза кожи связан с меньшей вероятностью прогрессирования поражения легких и лучшей выживаемостью при последующем наблюдении.

Образование антинуклеарных антител, а также синтез профибротических цитокинов непосредственно связаны с дисрегуляцией функций В-лимфоцитов, что позволяет рассматривать их в качестве перспективной мишени для терапевтического воздействия. В структуре целого ряда В-клеток, от пре-В-лимфоцитов до зрелых В-клеток, имеется трансмембранный белок CD20, который регулирует клеточный цикл путем влияния на транспорт ионов кальция. Анти-CD20 моноклональные антитела с помощью апоптоза, антителозависимой и комплементзависимой клеточной цитотоксичности, а также антителозависимого клеточного фагоцитоза обеспечивают деплекцию большого пула В-клеток, блокируя таким образом ключевые звенья иммунопатогенеза ССД – синтез аутоантител и фиброзообразование [1, 4, 5].

Первым анти-CD20 препаратом явился ритуксимаб (РТМ), химерное моноклональное антитело, продемонстрировавшее клинический эффект в отношении многих аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний (ревматоидного артрита, АНЦА-ассоциированных васкулитов, системной красной волчанки, пузырчатки и других) [9]. Эффективность и безопасность РТМ в отношении ССД представлена в ряде работ зарубежных [10–13] и российских [14] специалистов. Продемонстрирован положительное влияние на кожный фиброз, стабилизацию функции легких и проявлений ИЗЛ, а также общее состояние пациентов с ССД, однако с учетом ограниченного объема доказательной базы РТМ не зарегистрирован к применению по данному показанию. В международных клинических рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциа-

ций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [15] применение РТМ рассматривается в отношении как кожного фиброза, так и ИЗЛ, ассоциированного с ССД, с уровнем доказательности 1A.

Дивозилимаб (ДИВ) представляет собой анти-CD20 моноклональное антитело класса IgG1 с высокой степенью гуманизации молекулы и модифицированным профилем гликозилирования Fc-фрагмента. За счет отсутствия фукозы Fc-фрагмент молекулы ДИВ имеет более высокое сродство к рецепторам эффекторных клеток, что обеспечивает повышение эффективности антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза. Таким образом, ДИВ обеспечивает эффективную деплекцию В-лимфоцитов и демонстрирует значимую клиническую эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность у пациентов с рассеянным склерозом [16] и ССД [17]. Применение ДИВ при ССД обеспечивает значимое снижение кожного фиброза и стабилизацию функции легких на фоне благоприятного профиля безопасности, а также способствует снижению выраженности иммунологических отклонений со снижением числа пациентов с высоким уровнем аутоантител, в частности анти-тел к топоизомеразе I [17].

Эффективность терапии ССД может зависеть от различных клинико-демографических факторов. Известно, что распространенность ССД в 5 раз выше у женщин [18], однако мужской пол ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, худшим прогнозом и более высокой смертностью [19, 20]. При этом данные по эффективности различных вариантов терапии у пациентов в зависимости от пола являются крайне ограниченными [20]. Исходная функция легких на момент назначения терапии ССД также является важным параметром для оценки прогноза и эффективности терапии [21]. Кроме того, в настоящее время существуют противоречивые данные относительно эффективности раннего назначения иммуносупрессивной терапии ССД в целом и анти-CD20 препаратов в частности [22–24].

**Целью** post hoc анализа явилась оценка динамики кожного фиброза по показателю mRSS на фоне терапии препаратом дивозилимаб у пациентов с ССД в зависимости от пола, длительности заболевания на момент назначения терапии и исходной функции легких.

## Материалы и методы

BCD-132-5/LIBERIUS представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы для изучения эффективности и безопасности ДИВ у пациентов с ССД (ClinicalTrials.gov:

NCT05726630). В исследование включен 151 пациент 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ССД в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR 2013 г. Критерием включения был показатель mRSS $\geq 10$  и  $\leq 20$  баллов. Допускалось включение пациентов с mRSS=7–9 баллов при наличии данных об активном прогрессировании заболевания с увеличением каждого счета на 25% или на 5 баллов в срок не позднее чем за 6 месяцев до скрининга. Разрешалось включение пациентов с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) не менее 40% от должной величины. В исследование не включались пациенты с индуцированной склеродермией, объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)  $<50\%$  и ОФВ1/ФЖЕЛ $<0,7$ , а также с отсутствием антител IgG к вирусу *Varicella zoster*. Первичной конечной точкой основного исследования был показатель «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48».

В период с ноября 2022 г. по август 2024 г. 151 пациент был рандомизирован в исследование в соотношении 1:1 в группу ДИВ ( $n=76$ ) или группу Плацебо ( $n=75$ ). ДИВ вводился в виде внутривенной инфузии по 250 мг на неделях 0 и 2 и далее в дозе 500 мг 1 раз в 24 недели. Плацебо использовалось в сопоставимых объемах инфузионного раствора и в том же режиме, что и препарат ДИВ. Детальное представление дизайна исследования, критерий отбора, процедур оценки параметров эффективности, а также результаты плацебо-контролируемого периода исследования были опубликованы ранее [17]. На момент написания статьи исследование продолжается, длительность наблюдения за пациентами составит 3 года.

В данной статье представлены результаты post hoc анализа для показателя эффективности «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48». Пациенты были разделены на подгруппы по следующим характеристикам: пол (мужской или женский); продолжительность заболевания на момент назначения ДИВ (до 3 лет, от 3 до 5 лет, более 5 лет); исходная функция легких (ФЖЕЛ (% от должного)  $\geq 80\%$  или  $<80\%$ ).

#### Статистический анализ

Анализ параметров эффективности проведен в популяции ITT (Intent-to-Treat), включавшей в себя всех рандомизированных субъектов. Проведенные статистические тесты были двусторонними, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Статистический анализ данных по первичной конечной точке «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48» выполнен с помощью линейной модели со смешанными эффектами (LMM, linear mixed model) с наблюдаемым (или импульсированным) изменением балла mRSS на неделе 48 относительно исходного значения в качестве зависимой переменной и группой терапии, исходным значением балла mRSS, статусом анти-Scl-70 (положительный/отрицательный), наличием интерстициального поражения легких (да/нет), сопутствующей терапии иммуносупрессантами (да/нет) в качестве фиксированных эффектов и субъектом в качестве случайного эффекта. Были рассчитаны скорректированные средние, стандартные ошибки среднего, разность скорректированных средних с двусторонним 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) для нее. В процедуру множественного вменения для значений mRSS на неделе 48 были включены следующие ковариаты: групп-

па терапии; исходное значение (baseline) балла mRSS; анти-Scl-70 (положительный/отрицательный); интерстициальное поражение легких (да/нет); сопутствующая терапия иммуносупрессантами (да/нет).

По результатам расчета размера выборки для доказательства односторонней гипотезы превосходства с границей 0 баллов по mRSS на уровне статистической значимости 0,025 и мощности 0,9 исследование должен завершить как минимум 121 субъект.

Анализ подгрупп по первичной конечной точке также был проведен с помощью LMM, включавших в себя случайный эффект субъекта и следующие фиксированные эффекты: группа терапии; подгруппа; исходное значение балла mRSS; анти-Scl-70 (положительный/отрицательный); интерстициальное поражение легких (да/нет); сопутствующая терапия иммуносупрессантами (да/нет); фактор взаимодействия подгруппы и терапии. На основе результатов построения данной модели представлены разность скорректированных средних (LS (least squares) means) для сравнения групп терапии ДИВ и Плацебо с 95% ДИ и *p*-значениями для подгрупп с разделением по полу, длительности заболевания и исходной функции легких по ФЖЕЛ (% от должного), а также *p*-значениями для взаимодействия факторов «Препарат» и «Подгруппа». Для оценки степеней свободы знаменателя использовалась аппроксимация Кенварда – Роджера (Kenward – Roger approximation). Замещение пропущенных значений для анализа подгрупп не проводили; наблюдения с отсутствующими значениями об исходе исключали из анализа.

Для подгрупп также представлены нескорректированные средние изменения балла mRSS на неделе 48 относительно исходного значения со стандартными отклонениями.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4.

#### Результаты

Анализ первичной конечной точки «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на Неделе 48» продемонстрировал превосходство ДИВ в сравнении с плацебо: скорректированное среднее изменение mRSS составило  $-5,8 \pm 1,1$  в группе ДИВ и  $-2,7 \pm 1,0$  в группе Плацебо, а разность скорректированных средних составила  $-3,1$  (95% ДИ:  $-4,5$ ;  $-1,7$ ); *p*<0,0001 (рис. 1а).

#### Подгрупповой анализ по полу

Среди рандомизированных пациентов преобладали лица женского пола, составив 86,8% (66/76) в группе ДИВ и 86,7% (65/75) в группе Плацебо. Исходные клинико-демографические характеристики в подгруппах по полу представлены в таблице 1. Возраст и исходные значения mRSS в подгруппах мужчин и женщин были сопоставимы. При этом в подгруппах женщин отмечается большая длительность заболевания, более низкая частота выявления анти-Scl-70 и уровня С-реактивного белка (СРБ), превышающего норму. В группе ДИВ большее число мужчин (60%) имело дигитальные язвы по сравнению с женщинами (25,8%). Значения ФЖЕЛ в личиках было закономерно ниже в подгруппах женщин в связи с гендерными особенностями бронхолегочной системы. Среднее значение ФЖЕЛ % от должного было сопоставимо между мужчинами и женщинами, но число пациентов с исходной ФЖЕЛ $<80\%$  было выше в подгруппах, получивших терапию ДИВ.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в подгруппах по полу

Параметры	ДИВ (N=76)		Плацебо (N=75)	
	Мужчины (n=10)	Женщины (n=66)	Мужчины (n=10)	Женщины (n=65)
Возраст, годы	48,1±16,3	54,2±11,5	48,8±12,0	53,0±9,9
Длительность заболевания, мес.	43,6±38,5	67,2±64,6	48,8±81,0	70,9±81,7
mRSS исходно, баллы	15,0±1,9	14,1±2,9	14,4±3,0	13,9±3,0
Диффузная форма	9 (90,0)	52 (78,8)	8 (80,0)	47 (72,3)
Наличие дигитальных язв, n (%)	7 (70,0)	17 (25,8)	3 (30,0)	19 (29,2)
Позитивность по анти-Scl-70, n (%)	6 (60,0)	16 (24,2)	6 (60,0)	16 (24,6)
СРБ исходно, мг/л	6,6±8,9	4,7±5,9	7,4±9,0	5,3±6,9
Доля пациентов с СРБ, превышающим норму, n (%)	3 (30,0)	11 (16,7)	2 (20,0)	11 (16,9)
ФЖЕЛ, л	4,1±1,4	2,8±0,9	4,8±0,7	3,0±1,0
ФЖЕЛ, % от должного	91,5±21,7	93,8±25,8	101,9±12,8	100,4±30,8
ОФВ1, % от должного	88,0±19,1	93,9±22,7	104,0±15,7	97,8±23,5
Доля пациентов с исходной ФЖЕЛ<80%, n (%)	3 (30,0)	22 (33,3)	1 (10,0)	11 (16,9)

Примечание: данные представлены как  $M\pm SD$ , если не указано иначе; ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan Skin Score); СРБ – С-реактивный белок; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Среднее изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48 у мужчин составило  $-6,1\pm2,1$  в группе ДИВ и  $1,6\pm6,2$  в группе Плацебо с разностью скорректированных средних  $-7,5$  (95% ДИ:  $-11,6$ ;  $-3,4$ );  $p=0,0004$  (рис. 1б). Улучшение по показателю модифицированного кожного счета также наблюдалось в подгруппе женщин – среднее изменение балла mRSS составило  $-5,1\pm4,1$  и  $-2,5\pm4,4$  группах ДИВ и Плацебо соответственно; разность скорректированных средних составила  $-2,5$  (95% ДИ:  $-4,0$ ;  $-1,0$ );  $p=0,001$  (рис. 1б).

#### Подгрупповой анализ по продолжительности заболевания

В изучаемой популяции относительное число пациентов с длительностью ССД менее трех лет составило 40,4% (61/151), при этом процент участников исследования с продолжительностью заболевания от 3 до 5 лет и более 5 лет составил 23,2% (35/151) и 36,4% (55/151) соответственно. В таблице 2 указаны исходные клинико-демографические характеристики в подгруппах по продолжительности заболевания. Возраст и исходный балл mRSS в изучаемых подгруппах были сопоставимы. Относительное число женщин в подгруппах с продолжительностью заболевания от 3 до 5 и старше 5 лет было выше, чем в подгруппе с ССД продолжительностью менее 3 лет, что согласуется с длительностью заболевания в подгруппах по полу (табл. 1). В подгруппе с длительностью ССД от 3 до 5 лет наблюдалось меньшее относительное число пациентов с дигитальными язвами, наличием аутоантител к топоизомеразе I, а также с исходным уровнем СРБ выше нормы. Закономерности между длительностью заболевания и средним исходным уровнем СРБ не выявлено. Обращает внимание большее относительное число пациентов с исходной ФЖЕЛ<80% во всех подгруппах, получивших терапию ДИВ.

Среднее изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48 в подгруппе пациентов с продолжительностью заболевания до 3 лет было

наиболее выраженным:  $-5,6\pm4,0$  на фоне ДИВ по сравнению с  $-0,7\pm6,0$  на фоне плацебо с разностью скорректированных средних  $-5,2$  (95% ДИ:  $-7,4$ ;  $-2,9$ );  $p<0,0001$  (рис. 1в).

В подгруппах пациентов с продолжительностью заболевания от 3 до 5 лет и более 5 лет среднее изменение балла mRSS на неделе 48 на фоне терапии ДИВ было численно больше по сравнению с плацебо (рис. 1б). Так, в подгруппе от 3 до 5 лет изменение составило  $-5,2\pm3,5$  на фоне ДИВ и  $-2,2\pm2,9$  на фоне плацебо с разностью скорректированных средних  $-2,6$  (95% ДИ:  $-5,5$ ;  $0,3$ );  $p=0,078$ . В группе с продолжительностью ССД более 5 лет изменение балла mRSS составило  $-5,0\pm4,2$  и  $-3,4\pm3,8$  в группах ДИВ и плацебо соответственно, а разность скорректированных средних составила  $-1,2$  (95% ДИ:  $-3,5$ ;  $1,0$ );  $p=0,285$  (рис. 1в).

#### Подгрупповой анализ по исходной функции легких по ФЖЕЛ % от должного

В группе ДИВ относительное число пациентов с исходно сниженной функцией легких (ФЖЕЛ<80% от должного) составило 32,9% (25/76). В группе Плацебо таких пациентов было кратно меньше – 16% (12/75). Половозрастные характеристики пациентов, а также исходные значения mRSS были сопоставимы между подгруппами по исходной функции легких (табл. 3). Средняя длительность заболевания была наибольшей в подгруппе пациентов с исходно сниженной функцией легких, получивших терапию ДИВ. Число пациентов с дигитальными язвами и анти-Scl-70 было двукратно больше в подгруппах с исходным ФЖЕЛ<80% от должного. Средний уровень СРБ исходно, а также относительное число пациентов с СРБ больше нормы было максимальным в подгруппе пациентов со сниженной исходной функцией легких, получивших терапию плацебо. Другие параметры функции внешнего дыхания (ОФВ1 % от должного, ФЖЕЛ в литрах) были сопоставимо меньше в подгруппах с исходно сниженным ФЖЕЛ % от должного.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов в подгруппах по продолжительности заболевания

Параметры	ДИВ (N=76)			Плацебо (N=75)		
	до 3 лет (n=28)	3-5 лет (n=21)	более 5 лет (n=27)	до 3 лет (n=33)	3-5 лет (n=14)	более 5 лет (n=28)
Возраст, годы	53,8±13,5	50,0±10,8	55,7±11,8	48,4±9,8	55,6±9,2	55,6±9,6
Женский пол, n (%)	21 (75,0)	20 (95,2)	25 (92,6)	26 (78,8)	13 (92,9)	26 (92,9)
Длительность заболевания, мес.	18,0±11,0	47,8±6,3	124,5±68,5	12,0±9,8	46,6±67,0	144,6±88,8
mRSS исходно, баллы	14,3±2,6	14,1±2,5	14,2±3,2	14,5±2,9	13,4±2,9	13,7±3,1
Диффузная форма	23 (82,1)	15 (71,4)	23 (85,2)	25 (75,8)	11 (78,6)	19 (67,9)
Наличие дигитальных язв, n (%)	11 (39,3)	4 (19,0)	9 (33,3)	10 (30,3)	3 (21,4)	9 (32,1)
Позитивность по анти-Scl-70, n (%)	12 (42,9)	3 (14,3)	7 (25,9)	11 (33,3)	3 (21,4)	8 (28,6)
СРБ исходно, мг/л	4,2±6,2	4,0±3,1	6,4±8,1	6,5±8,0	2,79±3,0	6,0±7,6
Доля пациентов с СРБ, превышающим норму, n (%)	5 (17,9)	3 (14,3)	6 (22,2)	7 (21,2)	1 (7,1)	5 (17,9)
ФЖЕЛ, л	3,1±1,1	3,3±0,9	2,5±1,0	3,4±1,0	3,0±0,6	3,2±1,5
ФЖЕЛ, % от должного	93,2±22,7	106,5±20,4	83,7±27,2	99,4±21,8	98,1±10,0	103,4±40,9
ОФВ1, % от должного	90,3±19,5	104,5±18,5	87,0±24,8	99,8±18,8	95,9±9,2	98,6±30,5
Доля пациентов с исходной ФЖЕЛ<80%, n (%)	10 (35,7)	1 (4,8)	14 (51,9)	7 (21,2)	0	5 (17,9)

Примечание: данные представлены как  $M\pm SD$ , если не указано иначе; ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan Skin Score); СРБ – С-реактивный белок; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

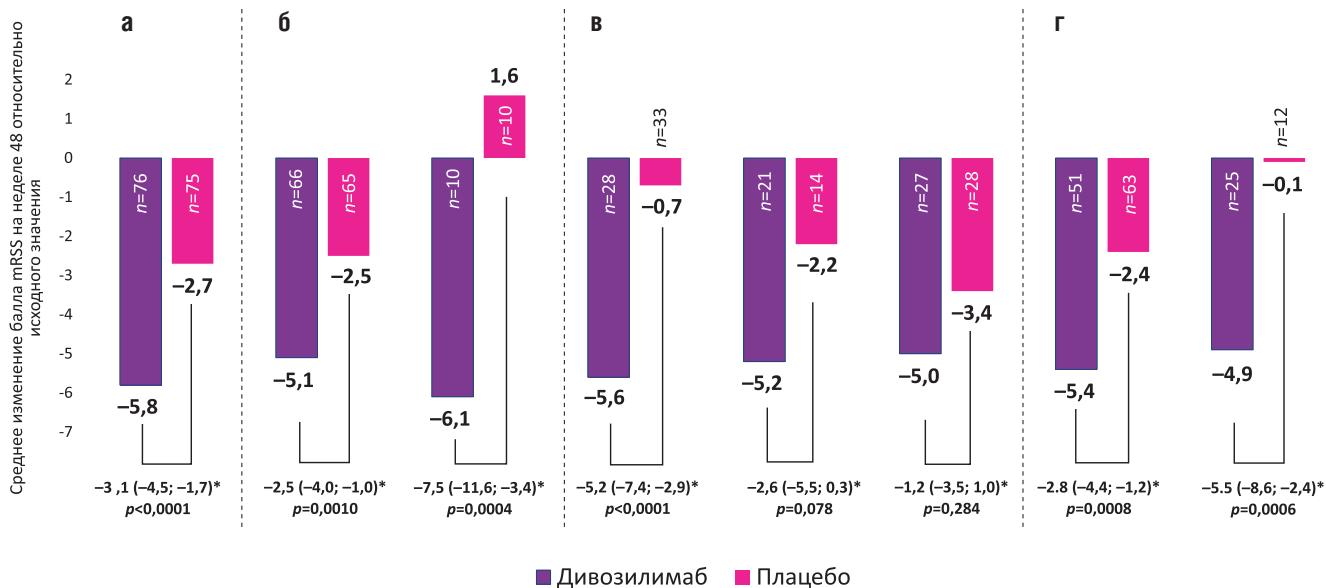
Таблица 3. Исходные характеристики пациентов в подгруппах по исходной функции легких (форсированная жизненная емкость легких более или менее 80%)

Параметр	ДИВ (N=76)		Плацебо (N=75)	
	Исходная ФЖЕЛ $\geq 80\%$ (n=51)	Исходная ФЖЕЛ <80% (n=25)	Исходная ФЖЕЛ $\geq 80\%$ (n=63)	Исходная ФЖЕЛ <80% (n=12)
Возраст, годы	51,8±11,9	56,8±12,5	52,2±10,6	53,5±8,1
Женский пол, n (%)	44 (86,3)	22 (88,0)	54 (85,7)	11 (91,7)
Длительность заболевания, мес.	54,1±45,3	84,5±84,5	69,2±84,9	61,3±63,1
mRSS исходно, баллы	14,0±2,7	14,7±3,0	13,8±3,0	14,8±3,1
Диффузная форма	42 (82,4)	19 (76,0)	45 (71,4)	10 (83,3)
Наличие дигитальных язв, n (%)	12 (23,5)	12 (48,0)	17 (27,0)	5 (41,7)
Позитивность по анти-Scl-70, n (%)	11 (21,6)	11 (44,0)	15 (23,8)	7 (58,3)
СРБ исходно, мг/л	4,6±5,7	5,6±7,6	4,8±6,5	9,6±9,4
Доля пациентов с СРБ, превышающим норму, n (%)	9 (17,6)	5 (20,0)	8 (12,7)	5 (41,7)
ФЖЕЛ, л	3,4±0,9	2,0±0,5	3,4±1,1	2,2±0,6
ФЖЕЛ, % от должного	107,1±18,3	65,8±9,8	106,3±28,1	71,1±7,7
ОФВ1, % от должного	104,3±17,4	70,2±9,9	103,4±21,5	73,7±6,1

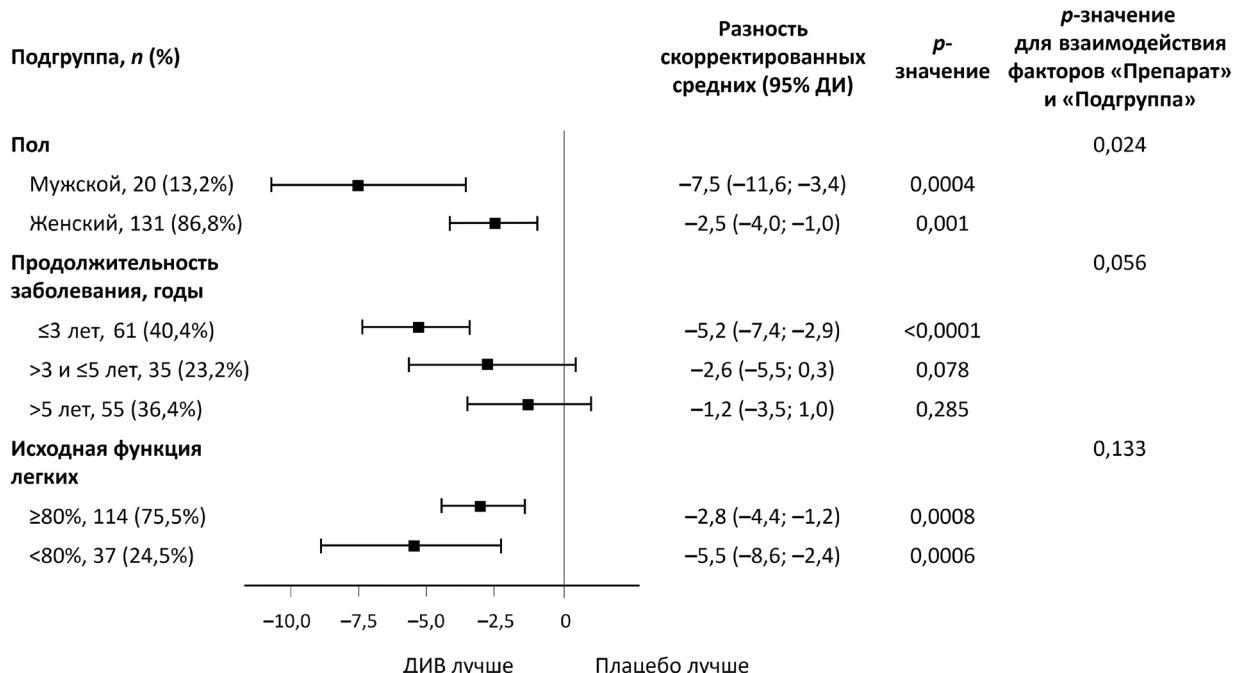
Примечание: данные представлены как  $M\pm SD$ , если не указано иначе; ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan Skin Score); СРБ – С-реактивный белок; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

В подгруппе с исходно нормальной функцией внешнего дыхания среднее изменение балла mRSS на неделю 48 составило  $-5,4\pm 3,5$  в группе ДИВ и  $-2,4\pm 4,2$  в группе плацебо, разность скорректированных средних  $-2,8$  (95% ДИ:  $-4,4$ ;  $-1,2$ );  $p=0,0008$  (рис. 1г). Препарат ДИВ также показал эффективность в подгруппе с исходной ФЖЕЛ $<80\%$  от должного, среднее изменение балла mRSS составило  $-4,9\pm 4,6$  и  $-0,1\pm 7,0$  на фоне ДИВ и плацебо соответственно с разностью скорректированных средних  $-5,5$  (95% ДИ:  $-8,6$ ;  $-2,4$ );  $p=0,0006$  (рис. 1г).

В ходе сравнительной оценки эффективности ДИВ по изменению балла mRSS на неделю 48 по сравнению с исходным значением в подгруппах пациентов (рис. 2) было выявлено статистически значимое различие между подгруппами мужчин и женщин ( $p=0,024$ ). Субанализ по первичной конечной точке не выявил различий в эффективности ДИВ между подгруппами пациентов с различной продолжительностью заболевания ( $p=0,056$ ) и с исходно нормальной и сниженной функцией легких ( $p=0,133$ ).



**Рис. 1.** Среднее изменение балла mRSS (modified Rodnan Skin Score) на неделе 48 относительно исходного значения в подгруппах: а – общая популяция; б – подгруппы по полу; в – подгруппы по продолжительности заболевания; г – подгруппы по исходной функции легких по показателю ФЖЕЛ % от должного; \* – представлены скорректированные (а) и нескорректированные средние (б–г), 95%-е доверительные интервалы и p-значения для подгрупп; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких



**Рис. 2.** График Forest Plot изменения балла mRSS (modified Rodnan Skin Score) на неделе 48 относительно исходного значения: в подгруппах представлены разность скорректированных средних, 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ), p-значения для подгруппы и p-значения для взаимодействия факторов «Препарат» и «Подгруппа»; ДИВ – дивозилимаб

## Обсуждение

Наличие взаимосвязи между выраженностью фиброза кожи и прогнозом прогрессирования заболевания у пациентов с ССД [8] придает особое значение оценке динамики кожного счета на фоне проводимой терапии. Известно, что уменьшение уплотнения кожи при ССД связано с улучшением выживаемости [25], а у пациентов с диффузной формой на ранней стадии ассоциируется с уменьшением

вовлечения внутренних органов [26]. И напротив, у пациентов с диффузной формой ССД прогрессирование кожного фиброза в течение года ассоциируется с долгосрочным ухудшением легочного фиброза, общим прогрессированием болезни и смертностью от всех причин [27].

Препарат ДИВ продемонстрировал статистически значимую эффективность в отношении снижения кожного счета по сравнению с плацебо в общей популяции пациентов с ССД [17]. В представленной работе проведен анализ

эффективности ДИВ с учетом таких исходных клинико-демографических факторов, как пол, длительность заболевания и наличие сниженной функции легких на момент назначения терапии.

В изученной нами выборке пациентов с ССД преобладали лица женского пола, что согласуется с эпидемиологическими данными по распространенности заболевания в популяции в целом [18]. Предполагается, что большая предрасположенность женщин к развитию ССД связана с иммуномодулирующим и профибротическим эффектом эстрогенов [20]. При этом у женщин ССД развивается в более молодом возрасте, чем у мужчин, в то время как мужской пол ассоциируется с диффузной формой заболевания, наличием дигитальных язв и ИЗЛ, поражением внутренних органов, а также худшим прогнозом [18–21]. В нашем исследовании мужчины имели меньшую продолжительность заболевания, чаще имели дигитальные язвы, антитела к топоизомеразе I и уровень СРБ, превышающий норму, что полностью согласуется с анализом регистра EUSTAR [28].

Анализ двух рандомизированных клинических исследований [29] показал, что у мужчин с ССД-ИЗЛ наблюдалось менее благоприятное течение заболевания как на фоне иммуносупрессивной терапии миофенолатом мофетилом или циклофосфамидом, так и без нее, что определяло худшую долгосрочную выживаемость. Авторы объяснили полученные результаты гендерными различиями в уровне профибротических или воспалительных медиаторов. В другом post hoc анализе исследования FocuSSed в сочетании с данными большой когорты ССД SMART [30] не продемонстрировано влияния мужского пола на выраженность ответа на тоцилизумаб, однако у мужчин в группе плацебо было отмечено статистически значимое снижение функции легких. Исследование SENSCIS [31] показало численное преимущество нинтеданиба у мужчин по сравнению с женщинами в улучшении функции легких. В нашем исследовании ДИВ продемонстрировал статистически значимое и выраженное снижение кожного счета по mRSS как у мужчин, так и у женщин. При этом сравнение между подгруппами определило более выраженный эффект в подгруппе мужчин. С учетом ограниченного количества лиц мужского пола в оцениваемой субпопуляции (по 10 пациентов в группах ДИВ и плацебо) следует расценивать данные результаты с осторожностью. Однако, принимая во внимание, что мужской пол является доказанным фактором риска прогрессирования заболевания и плохого прогноза, полученные результаты высокой эффективности ДИВ в подгруппе пациентов мужского пола имеют большое значение и определяют важность и целесообразность своевременного назначения препарата мужчинам с ССД.

Раннее назначение генно-инженерной биологической и таргетной терапии ССД является ключевым трендом для клинической разработки большинства новых молекул [32]. При этом данные литературы носят противоречивый характер. Так, анализ превентивного эффекта раннего назначения иммуносупрессантов на проявления ИЗЛ, проведенный в когортах EUSTAR и Неймегена [22], не продемонстрировал значимых различий между ранним началом иммуносупрессивной терапии (в течение 3 лет от постановки диагноза) и более поздним назначением лечения. Отношение риска развития ИЗЛ у пациентов с ранней иммуносупрессивной терапией составило 1,13 (95% ДИ: 0,93; 1,38), при этом исходно в данной группе было больше мужчин,

лиц с диффузной формой ССД и наличием аутоантител к топоизомеразе I, которые сами по себе являются факторами неблагоприятного течения ССД. В качестве терапии 60% пациентов получили метотрексат, а генно-инженерные препараты были назначены только 1,7% участников. В более раннем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M. Boonstra и соавт. [23] продемонстрировали сопоставимую эффективность РТМ ( $n=8$ ) и плацебо ( $n=8$ ) в отношении фиброза кожи и функции легких на протяжении 24 месяцев у пациентов с ССД, диагностированной в течение 2 лет до терапии. Несмотря на критерии включения, по 1 пациенту в каждой группе имели длительность заболевания 3,5 и 4,2 года соответственно, а 87,5% и 62,5% участников в группе РТМ и плацебо получали иммуносупрессивную терапию глюокортикоидами и базисными противовоспалительными препаратами. Несмотря на численно более выраженную положительную динамику mRSS и параметров функции внешнего дыхания в группе РТМ, статистически значимых различий достигнуто не было. По данным исследования Л.А. Гарзановой и соавт. [24], на фоне терапии РТМ при длительности ССД менее 5 лет отмечается более быстрое улучшение параметров функции легких, в частности прирост ФЖЕЛ и диффузионной способности легких. При этом у пациентов, которым терапия РТМ была назначена при длительности заболевания более 5 лет, также наблюдалась положительная динамика параметров легочной функции, но при более длительной терапии РТМ. В проведенном нами исследовании продемонстрировано значительное преимущество ДИВ над плацебо в подгруппе пациентов с длительностью заболевания до 3 лет. Известно, что наибольшая скорость развития кожного фиброза наблюдается в ближайшие годы от начала заболевания [33], сопряженная с аутоиммунным воспалением и расширением спектра клинических проявлений ССД, в том числе с последующим вовлечением внутренних органов. Возможность эффективного воздействия на ранних стадиях заболевания на процесс кожного фиброза с помощью препарата ДИВ открывает перспективы для своевременного эффективного лечения, сохранения качества жизни и предупреждения поражения жизненно важных органов. Отсутствие статистически значимых различий динамики балла mRSS в подгруппах пациентов с длительностью заболевания от 3 до 5 и более 5 лет может быть связано с недостаточной мощностью статистического анализа, а также с ограниченным периодом наблюдения. Численное преимущество ДИВ в снижении кожного счета у пациентов с длительностью заболевания более 3 лет также имеет значение и свидетельствует, с одной стороны, о необходимости оценки дополнительных параметров эффективности, например функции легких, а с другой стороны, требует более долгосрочного наблюдения для констатации клинического эффекта при далеко зашедших изменениях.

Анализ в подгруппах по исходной функции внешнего дыхания демонстрирует универсальность воздействия ДИВ на кожный фиброз вне зависимости от наличия поражения легких. Обращают на себя внимание большая длительность заболевания и более частые наличие дигитальных язв и выявление антитопоизомеразных антител у пациентов в подгруппах с исходно сниженной функцией легких. При этом ДИВ оказывает сопоставимый эффект и в данной подгруппе, несмотря на наличие у этих пациентов факторов неблагоприятного течения заболевания.

## Заключение

ДИВ является перспективной и эффективной терапевтической опцией для всех пациентов с ССД вне зависимости от пола, однако у мужчин возможно ожидать более выраженный эффект на уменьшение кожного фиброза.

Терапия ДИВ является целесообразной при любой длительности ССД, однако наибольшая эффективность препарата в отношении кожного фиброза наблюдается у пациентов с недавно развившимся заболеванием.

Значимое выраженное снижение кожного счета на фоне терапии ДИВ наблюдается у пациентов как с исходно нормальной, так и со сниженной функцией легких, определяя возможность применения препарата у широкой популяции пациентов с ССД. Улучшение кожного счета заболевания

ассоциировалось со стабилизацией ФЖЕЛ, что создает перспективы улучшения прогноза для висцеральных поражений на фоне терапии ДИВ, особенно в случае рано начатой терапии.

## 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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП. Перспективы анти-В-клеточной терапии системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):219-228. [Nasonov EL, Ananyeva LP. Prospects of anti-B-cell therapy for systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):219-228 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-219-228
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
3. 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
4. Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S. Involvement of B cells in the development of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:938785. doi: 10.3389/fimmu.2022.938785
5. Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. The role of B cells in systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2024;51(7):904-913. doi: 10.1111/1346-8138.17134
6. Doskaliuk B, Zaiats L, Sahan N, Fedorchenko Y, Antymys O, Yatsushyn R. The fibrosis puzzle of systemic sclerosis-associated ILD and the quest for targeted interventions. *Ther Adv Respir Dis*. 2025;19:17534666251366023. doi: 10.1177/17534666251366023
7. 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/jsr.5000231.
8. 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
9. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891-2904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
10. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al.; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-1194. doi: 10.1136/ann-rheum-dis-2013-204522
11. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
12. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIR): Open-label extension of a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):e546-e555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
13. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: Open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2106-2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213
14. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермии: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):265-273. [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoitova MN, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: One-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265-273 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
15. 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
16. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ, и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024;124(4):86-96. [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashhevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG, et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):86-96 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jneuro202412404186
17. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зонова ЕВ, Елисеева ЛВ, и др. Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермии: 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, Gaydukova 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):158-167 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167

18. Bairdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121-3133. doi: 10.1093/rheumatology/keab190
19. Sakkas LI, Bogdanos DP, Chikanz IC. Sex bias in systemic sclerosis: From clinical to immunological differences. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025;68(1):51. doi: 10.1007/s12016-025-09062-1
20. Toitou M, Iacovantuono M, Sauer G, Mihai C, Chimenti MS, Distler O, et al. Sex differences in systemic sclerosis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2025;17:1759720X251384602. doi: 10.1177/1759720X251384602
21. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananueva 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
22. Velauthapillai A, Bootsma MFR, Bruni C, Bergmann C, Matucci-Cerinic M, Launay D, et al.; EUSTAR collaborators. Preventive effects of early immunosuppressive treatment on the development of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jul 22:keae375. doi: 10.1093/rheumatology/keae375
23. Boonstra M, Meijis J, Dorjée AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000384
24. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ, Старовойтова МН, Десинова ОВ, и др. Влияние длительности заболевания при системной склеродермии на эффективность анти-В-клеточной терапии. *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023: Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 19–20 октября 2023 года)*. СПб.:Человек и его здоровье;2023:45-46. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, Desinova OV, et al. The influence of disease duration in systemic scleroderma on the effectiveness of anti-B-cell therapy. *Rheumatology Days in St. Petersburg – 2023: Proceedings of the All-Russian Congress with international participation (St. Petersburg, October 19–20, 2023)*. St. Petersburg:Man and His Health;2023:45-46. (In Russ.)].
25. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2828-2835. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u
26. Nevskaia T, Zheng B, Baxter CA, Ramey DR, Pope JE, Baron M; for Canadian Scleroderma Research Group. Skin improvement is a surrogate for favourable changes in other organ systems in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1715-1724. doi: 10.1093/rheumatology/kez529
27. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, et al.; EUSTAR Collaborators. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):648-656. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213455
28. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, Loza E, Andreu JL; the EUSTAR co-authors. Gender differences in early systemic sclerosis patients: A report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 113(4)):68-75.
29. Volkmann ER, Tashkin DP, Silver R, Bostwick CF, Assassi S, Frost DB, et al. Sex differences in clinical outcomes and biological profiles in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A post-hoc analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(10):e668-e678. doi: 10.1016/s2665-9913(22)00193-x
30. Ghuman A, Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Raghu G, Martinez FJ, et al. Prognostic and predictive markers of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in a clinical trial and long-term observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):472-481. doi: 10.1093/rheumatology/kead234
31. Volkmann ER, Vettori S, Varga J, Herrik A, Cutolo M, Cordeiro A, et al. Is there a difference between the sexes in the rate of progression of systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD)? Data from the SENSCIS trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):1114.
32. Sieiro Santos C, Del Galdo F. New horizons in systemic sclerosis treatment: Advances and emerging therapies in 2025. *RMD Open*. 2025;11(3):e005776. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005776
33. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al.; EUSTAR coauthors. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: A 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1285-1292. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207271

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

**Лила А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Гайдукова И.З.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

**Абдулганиева Д.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

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

**Лукина Г.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>

**Порозова А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>

**Еремеева А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

**Пухтинская П.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>

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