

Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения

Ананьева Л.П.¹, Конева О.А.¹, Десинова О.В.¹, Гарзанова Л.А.¹, Глухова С.И.¹, Старовойтова М.Н.¹, Овсянникова О.Б.¹, Волков А.В.¹, Алексанкин А.П.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:

Лидия Петровна Ананьева;
lpana@yandex.ru

Contact:

Lidiya Ananyeva;
lpana@yandex.ru

Поступила 01.04.19

Выбор препаратов для лечения интерстициального поражения легких (ИПЛ), ассоциированного с системной склеродермией (ССД), в настоящее время очень ограничен. Данные ряда исследований показывают, что ритуксимаб (РТМ) может улучшить функцию легких и уменьшить выраженность фиброза кожи у пациентов с ССД. **Цель** данного исследования заключалась в оценке эффективности лечения РТМ после года наблюдения в когорте пациентов с ССД-ассоциированным ИПЛ. Показаниями для назначения РТМ были: 1) неэффективность стандартной терапии ГК и иммуносупрессантами (ИС) или невозможность их применения, 2) ранняя стадия (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14), мужской пол, быстрое прогрессирование со значительным исходным снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и/или диффузионной способности легких (ДСЛ), высокая позитивность по антителам к Scl-70.

Материал и методы. Была отобрана группа больных, имеющих не менее двух точек оценки с интервалом от 12 до 18 мес (средний период наблюдения 13±2 мес) и получивших за этот период не менее 1 г РТМ. В исследование был включен 71 пациент с достоверным диагнозом ССД. У 90% больных выявлялось интерстициальное поражение легких по данным МСКТ. Продолжительность заболевания составила 5,6±4,4 года. Позитивность по антителам к Scl-70 выявлена у 73% больных. Средняя кумулятивная доза РТМ составила 1,43±0,6 г, 48 пациентов получили ≤2 г РТМ (группа 1, средняя доза 1,1±0,1 г) и 23 пациента ≥2 г РТМ (группа 2, средняя доза 2,2±0,6 г). До начала лечения РТМ все пациенты получали сопутствующую терапию преднизолоном и 45% – иммуносупрессантами.

Результаты и обсуждение. При оценке результатов врачом хороший эффект терапии отмечался у 52 (73,2%) пациентов, удовлетворительный – у 16 (22,6%), не было эффекта у 3 (4,2%) пациентов. В целом 95,8% больных отметили улучшение разной степени. Достоверные изменения наблюдались в снижении индекса активности заболевания, кожного счета, уровней С-реактивного белка и IgG, числа пациентов с высоким титром антинуклеарного фактора, средней дозы преднизолона, а также в увеличении размера ротовой апертуры, фракции выброса левого желудочка, теста 6-минутной ходьбы. Не было изменений уровня систолического давления в легочной артерии и индекса НАQ. ФЖЕЛ увеличилась с 77,35±19,9 до 82,6±20,7% (p=0,001). Минимально клинически значимое увеличение ФЖЕЛ >5% наблюдалось у 41 человека (57,7%). Общее улучшение ФЖЕЛ (ΔФЖЕЛ) достигло 5,24%, при этом изменения были более значимы в группе 2 (ΔФЖЕЛ 8,98%), чем в группе 1 (ΔФЖЕЛ 3,75%; p=0,01). ДСЛ осталась стабильной, но между группами были значимые различия: ΔДСЛ составила 3,75% в группе 2 и, наоборот, уменьшилась в группе 1 (1,6%; p=0,005). Профиль безопасности терапии был расценен как хороший и вполне сравнимый как с профилем безопасности иммуносупрессантов, так и с применением РТМ в других исследованиях. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, зарегистрированные у 11 человек (15%). Из них инфекции верхних дыхательных путей развились у 7, в одном случае возникла флегмона стопы, в двух случаях – мочевиная инфекция и в одном – Herpes zoster.

Заключение. Результаты этого исследования подтверждают данные других работ, которые продемонстрировали положительный эффект РТМ на ИПЛ, ассоциированное с ССД. Нами впервые была продемонстрирована связь позитивной динамики показателей легочных тестов с дозой РТМ.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб.

Для ссылки: Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265–273.

EFFECT OF RITUXIMAB ON THE MANIFESTATIONS OF ACTIVITY AND PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: ONE-YEAR FOLLOW-UP EVALUATION

Ananyeva L.P.¹, Koneva O.A.¹, Desinova O.V.¹, Garzanova L.A.¹, Glukhova S.I.¹, Starovoitova M.N.¹, Ovsyannikova O.B.¹, Volkov A.V.¹, Aleksankin A.P.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The choice of drugs for the treatment of interstitial lung disease (ILD) associated with systemic sclerosis (SS) is currently very limited. Data from a number of studies show that rituximab (RTM) can improve lung function and reduce the severity of skin fibrosis in patients with SS.

Objective: to evaluate the efficiency of RTM in a cohort of patients with SS-associated ILD after one-year follow-up.

The indications for prescribing RTM were: 1) the inefficiency of standard therapy with glucocorticoids and immunosuppressants (IS) or the impossibility of their use; 2) the early stage (first 3 years of the disease) with signs of poor prognosis, such as diffuse form, high skin scores (>14), male gender, rapid progression with a significant initial decline in forced vital capacity (FVC) and/or diffusion lung capacity (DLC), and a high anti-Scl-70 antibody positivity.

Subjects and methods. The investigators selected a group of patients who had at least two assessment points at a 12-to-18 month interval (the mean follow-up period of 13±2 months) and took at least 1 g of RTM during this period. The

investigation included 71 patients with a valid diagnosis of SS. Multi-slice spiral computed tomography (MSCT) revealed ILD in 90% of patients. The disease duration was 5.6 ± 4.4 years. The presence of anti-Scl-70 antibodies was detected in 73% of patients. The mean cumulative dose of RTM was 1.43 ± 0.6 g; 48 patients in Group 1 received ≤ 2 g of RTM (the mean dose, 1.1 ± 0.1 g) and 23 patients in Group 2 took ≥ 2 g of RTM (mean dose, 2 ± 0.6 g). Before starting treatment with RTM, all the patients received concomitant therapy with prednisone and 45% - with immunosuppressants.

Results and discussion. The results assessed by a physician showed that good and moderate effects of the therapy were observed in 52 (73.2%) and 16 (22.6%) patients, respectively; no effect was seen in 3 (4.2%) patients. Overall, 95.8% of patients reported various degrees of improvement. There were significant changes as reductions in the disease activity index, skin scores, C-reactive protein and IgG levels, the number of patients with a high antinuclear antibody level, and the mean dose of prednisolone as well as increases in an oral aperture size, left ventricular ejection fraction, and 6-minute walk test scores. There were no changes in pulmonary artery systolic pressure and the HAQ DI. FVC increased from 77.35 ± 19.9 to $82.6 \pm 20.7\%$ ($p=0.001$). A minimal clinically significant increase in FVC $\geq 5\%$ was noted in 41 (57.7%) people. The overall improvement in FVC (Δ FVC) reached 5.24%, while the changes were more significant in Group 2 (Δ FVC 8.98%) than in Group 1 (Δ FVC 3.75%; $p=0.01$). DLC remained stable, but there were significant group differences: Δ DLC was 3.75% in Group 2 and, conversely, decreased in Group 1 (1.6%; $p=0.005$). The safety profile of the therapy was regarded as good and quite comparable with both the safety profile of ISs and the use of RTM in other trials. Infectious complications were recorded to be most common in 11 (15%) people. Of these, upper respiratory tract infections developed in 7 patients; plantar phlegmon occurred in one case; urinary tract infection and herpes zoster were detected in two and one cases, respectively.

Conclusion. The results of this study confirm data from other studies that have demonstrated that RTM exerts a positive effect on SS-associated ILD. We were the first to show the association of positive changes in the measures of pulmonary function tests with the dose of RTM.

Keywords: systemic sclerosis; interstitial lung disease; anti-B cell therapy; rituximab.

For reference: Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, 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*. 2019;57(3):265-273 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273

Системная склеродермия (ССД) – ревматическое заболевание неизвестной природы со сложным патогенезом, в котором сочетаются микроангиопатия, нарушения иммунитета и избыточное отложение коллагена в тканях. Фиброз кожи и внутренних органов является конечным результатом каскада микрососудистых и иммунологических ответных реакций на повреждающие воздействия окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью к заболеванию. Васкулопатия и иммуновоспалительные процессы, приводящие к генерализованному фиброзу при ССД, сопровождаются активацией Т- и В-клеток. При этом Т-клетки активируются по Th2-фенотипу, который отличается продукцией профиброзных цитокинов, особенно интерлейкина 4 (ИЛ4) и ИЛ13, и индукцией ускоренного созревания дендритных клеток, что в свою очередь усиливает Th2-ответ лимфоцитов. В-клетки участвуют в регуляции многих процессов в иммунной системе, и при ССД они находятся в гиперактивном состоянии, что, в частности, проявляется повышением экспрессии CD19 у 30–50% больных. В то же время наблюдается ослабление функции ингибиторного рецептора CD22. У многих больных ССД выявляются аутоантитела к этому рецептору, которые функционально активны и блокируют CD22-ингибиторные сигналы. В-клетки потенциально могут усиливать фиброз за счет выработки различных аутоантител, которые активируют фибробласты или тормозят деградацию экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, некоторые аутоантитела могут усиливать вазоконстрикцию и прогрессирование облитерирующей васкулопатии. В-клетки также усиливают фиброз путем прямых межклеточных контактов с фибробластами и дендритными клетками. Действуя как антигенпрезентирующие клетки, В-клетки поддерживают активацию Т-клеток, а также могут усиливать фиброз через цитокины, в частности ИЛ6. В то же время количество иммунорегуляторных В-клеток, продуцирующих ИЛ10, при ССД уменьшено, а именно этот интерлейкин оказывает супрессивное влияние на развитие аутоиммунных и воспалительных реакций. На моделях животных изучено возникновение различных иммунорегуляторных нарушений со стороны В-клеток, в частности, повышенный синтез аутоантител, при этом деплеция CD19-В-клеток приводит к торможению продукции аутоантител и уменьшению фиброза. В совокупности эти факты свидетельствуют о важной роли В-клеток в патогенезе ССД и де-

лают В-клетки потенциальной мишенью для терапевтического воздействия. Значение В-клеток в патогенезе ССД детально излагалось и анализировалось во многих обзорах [1–4]. Теоретические предпосылки легли в основу гипотезы о потенциальном терапевтическом эффекте деплеции В-клеток при ССД. Первый клинический опыт анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) – моноклональным антителом к CD19 – появился более 10 лет назад. В последующем стало увеличиваться количество описаний небольших серий случаев или открытых неконтролируемых испытаний длительностью 3–12 мес, включавших небольшое число больных, одновременно получавших стандартную терапию. В большинстве исследований были получены позитивные результаты: уменьшение плотности кожи, стабилизация функций внутренних органов, отсутствие прогрессирования и хорошая переносимость терапии [5–9].

К настоящему времени опубликованы результаты лечения более 300 больных, которые свидетельствуют об общем улучшении, уменьшении кожного синдрома, купировании суставного и/или мышечного воспаления и стабилизации влияния на прогрессирование фиброза внутренних органов, улучшении или стабилизации легочной функции при хорошей переносимости. Полученные данные в совокупности поддерживают терапевтическую концепцию эффективности деплеции В-клеток при ССД. Однако делать определенные заключения и давать рекомендации по применению РТМ при ССД пока достаточно трудно ввиду гетерогенности исследований по главным параметрам и недостаточной сопоставимости результатов. В проведенных испытаниях использовались различные критерии включения и исключения и конечные точки оценки эффективности схемы введения, существенно различались число циклов и кумулятивные дозы, длительность наблюдения. В связи с тем что вопросы эффективности и переносимости РТМ продолжают активно изучаться, в данной работе мы представляем свой опыт применения РТМ у больных ССД в реальной клинической практике, который существенно увеличился с момента последней публикации по этому вопросу [10]. При анализе результатов особое внимание нами уделено изменениям легочной функции у больных ССД с интерстициальным поражением легких (ИПЛ), поскольку данных по применению РТМ у больных ССД с ИПЛ пока еще недостаточно, а большин-

ство исследований проводилось у больных диффузной формой и с небольшой давностью болезни, когда поражение легких еще не успело развиться. В то же время ИПЛ встречается у больных весьма часто (65–85%) и является одной из основных причин смерти при ССД [11].

Цель исследования – изучение динамики основных проявлений ССД и изменений легочной функции с оценкой до и через 12–18 мес после комплексного лечения, включившего РТМ, в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Из базы данных проспективно наблюдающихся (с 2008 г.) пациентов, получивших любую дозу РТМ, для анализа была отобрана группа больных, имеющих не менее двух точек оценки с интервалом от 12 до 18 мес (средний период наблюдения – 13 ± 2 мес) и получивших за этот период ≥ 1 г РТМ. В исследование был включен 71 пациент с достоверным диагнозом ССД.

Диагноз устанавливался по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [12]. Обследование больных проводилось дважды согласно общепринятым подходам [13] и включало как рутинные клинико-лабораторные параметры (изучение анамнеза, клинический осмотр, лабораторные тесты, оценку функций сердца и легких), так и специальные исследования. Длительность болезни высчитывали не от начала синдрома Рейно, а от первого «не-Рейно» симптома. Выраженность поражения кожи оценивали с помощью модифицированного кожного счета Rodnan [14]. Этот счет часто используется как первичная конечная точка в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), особенно при диффузной форме болезни, поскольку отражает тяжесть заболевания и является предиктором летального исхода [15]. За минимально клинически значимые условно принято считать изменения на 20% и более или на 3,2–5,3 единицы от исходного кожного счета [16]. Определялся индекс активности болезни [17], больные заполняли опросник HAQ. Колебания индекса HAQ находятся в пределах от 0 до 3, более высокое значение означает более выраженные нарушения качества жизни (показатели 0–0,5 соответствуют популяционной норме).

Для выявления и оценки динамики ИПЛ применялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) с оценкой качественных показателей (наличие ретикулярных уплотнений, «матового стекла», «сотового легкого»). Легочную функцию оценивали по данным спирометрии (в частности, форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ) и по диффузионной способности легких (ДСЛ). Эти показатели применяются для мониторинга больных ССД с поражением легких, так как объективно отражают улучшение или ухудшение легочной функции [18]. В настоящее время именно ФЖЕЛ считается адекватным параметром для оценки динамических изменений и служит первичной конечной точкой во многих РКИ [19].

Спирографию осуществляли на аппарате Master Screen PFT (Viasys, Германия). ДСЛ измеряли с использованием метода одиночного вдоха, данные корректировались по уровню гемоглобина в крови. Все результаты функциональных легочных тестов (ФЛТ) приведены в процентах от должных значений. За норму принимали значения 80–120% от должного и для ФЖЕЛ, и для ДСЛ. До последнего времени клинически значимые изменения для этих тестов при

повторных измерениях заимствовались из практики пульмонологов, изучающих идиопатические интерстициальные поражения легких. Недавно и для ССД была подтверждена приемлемая надежность повторных определений ФЖЕЛ, при этом минимальным клинически значимым различием для определения **улучшения** за период 12 мес является увеличение показателя в интервале от 3 до 5,3%, а для **ухудшения** – снижение на 3–3,3% [20]. Для оценки поражения сердца использовалась эхокардиография (ЭхоКГ), которая проводилась на аппарате Vivid-7 (General Electric, США; датчик 3,5 МГц). Оценивались следующие параметры: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ); дисфункция левого желудочка, перикардит, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА; оценивалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии, определяемого по коллабированию нижней полой вены). Для оценки толерантности к физической нагрузке был использован тест шестиминутной ходьбы (6-MTX) [21].

Анализ крови осуществляли унифицированными методами. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия; нормальный уровень – 0–5 мг/л). Антинуклеарный фактор (АНФ-Нер2) определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на культуре клеток Нер-2 с использованием коммерческого набора реагентов (Immco, США; за границу нормы принимали титры $< 1:160$); антитела к Scl-70 выявляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия; верхняя граница нормы – 25 ЕД/мл).

Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США; нормальный уровень – 6–19%; $0,1–0,5 \cdot 10^9$ /л). Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови до $0,005 \cdot 10^9$ /л и ниже [22]. Все пациенты при включении в исследование получали соответствующее международным рекомендациям лечение сосудистыми, противовоспалительными и/или иммуносупрессивными препаратами [23].

Показаниями для назначения РТМ были неэффективность стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами (ИС) или невозможность их применения; ранняя стадия (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (> 14), мужской пол, высокая позитивность по антителам к Scl-70, быстрое прогрессирование со значительным снижением ФЖЕЛ и/или ДСЛ.

Ритуксимаб вводился с премедикацией (100–250 мг метилпреднизолона) в дозе 500–1000 мг на одно введение. Больные получили за период наблюдения разные (от 1 до 4 г) кумулятивные дозы РТМ. Так, 48 пациентов получили ≤ 2 г РТМ (группа 1; средняя доза $1,1 \pm 0,1$ г) и 23 получили ≥ 2 г РТМ (группа 2; средняя доза $2,2 \pm 0,6$ г). Все больные до назначения РТМ принимали небольшие дозы ГК и почти половина больных – ИС. Эффект терапии оценивался врачом как хороший, удовлетворительный, без эффекта. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таким образом, особенностями группы больных, включенных в анализ, были большие колебания длитель-

ности болезни (у 1/3 больных давность заболевания не превысила 3 лет), преобладание диффузной формы, высокий процент больных с ИПЛ (90%) и позитивностью по антителам к Scl-70, высокая частота нарушения легочной и сердечной функции, а также предшествующие неэффективность или непереносимость стандартной терапии.

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производили расчет t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Использовались непарный и парный критерии Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни, критерии Вилкоксона.

Результаты

При оценке результатов врачом хороший эффект терапии отмечался у 52 (73,2%) пациентов, удовлетворительный – у 16 (22,6%), не было эффекта у 3 (4,2%) пациентов. В целом 95,8% больных отметили улучшение разной степени. Как видно из табл. 2, по целому ряду показателей, отражающему характерные проявления болезни, было документировано достоверное улучшение. Так, уменьшилась индурация кожи (снизился кожный счет, увеличилась ротовая апертура), увеличились функциональные возможности легких (нарастание ФЖЕЛ на 5,24%) и сердца (увеличение ФВ ЛЖ), а также совокупный показатель физических возможностей – 6-МТХ. Важно, что снижение кожного счета, которое составило 3,2, достигло минимально значимого различия для ССД [16]. Показатель ФЖЕЛ увеличился более чем на 5%, что также рассматривается как минимально клинически значимое увеличение для ССД. Стабильным оставалось СДЛА, косвенно свидетельствуя об отсутствии прогрессирования поражения легких. Индекс активности также достоверно снизился. Эти позитивные сдвиги послужили основанием к уменьшению суточной дозы ГК у ряда больных. Уменьшение дозы ГК было небольшим, но статистически достоверным.

При анализе индивидуальных колебаний ФЖЕЛ до и после лечения было отмечено, что клинически значимое увеличение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ наблюдалось более чем у половины больных (41 человек, или 57,7%), при этом у 25 из них (35,2%) прирост ФЖЕЛ составил $\geq 10\%$. Колебания ФЖЕЛ в пределах, не превышающих 5%, происходили у 19 (26,8%) больных. Таким образом, улучшение или стабилизация легочной функции по ФЖЕЛ была документирована у 84,5% больных.

В то же время у 11 (15,5%) больных наблюдалась отрицательная динамика ФЖЕЛ, у всех превышающая 3%, т. е. клинически значимая. У двух из этих 11 больных колебания ФЖЕЛ произошли в пределах нормальных величин, поэтому отрицательная динамика показателя могла и не означать клинического ухудшения, поскольку одновременного снижения ДСЛ не было отмечено, в то же время кожный счет уменьшился на 10. Из оставшихся 9 больных у трех было зафиксировано отсутствие общего эффекта, а у ос-

тальных отмечены общее клиническое улучшение с уменьшением одышки, исчезновением кашля, улучшение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, стабилизация остальных показателей активности. Нужно отметить, что больные с отрицательной динамикой ФЖЕЛ имели низкие значения СОЭ и СРБ, в то же время высокую иммунологическую активность (у большинства АНФ в титрах 1/640–1/1280, повышение уровня Scl-70 было у 9). Полная деплеция В-клеток сохранялась только у трех больных (27%). Средняя доза РТМ у больных с отрицательной динамикой ФЖЕЛ составила 1,18 г.

Наряду с клиническими проявлениями, позитивные сдвиги были отмечены и по данным лабораторного обследования (табл. 3). На фоне достоверного снижения общей

Таблица 1 Общая характеристика больных на момент включения в исследование (n=71)

Параметры	Значение
Возраст, годы, M±SD (min–max)	46±13 (17–66)
Доля женщин, %	83
Длительность болезни от первого «не-Рейно» симптома, годы, M±SD	5,6±4,4
Форма заболевания лимитированная/диффузная, %	41/59
Кожный счет 14 ед., n (%)	24 (34)
МСКТ: ИПЛ, n (%)	66 (90)
Функциональные легочные тесты, n (%):	
ФЖЕЛ <80%	44 (62)
ДСЛ <55%	33 (47)
ЭхоКГ, n (%):	
снижение ФВ ЛЖ <55%	9 (12,7)
СДЛА >40 мм. рт. ст.	14 (19,7)
Общая активность болезни >3 баллов	28 (39)
Позитивность по АНФ ($\geq 1/160$), n (%)	69 (97)
в том числе позитивных по антителам к Scl 70, n (%)	52 (73)
Суточная доза ГК, мг, M±SD	12±4,2
Число больных, ранее получавших иммуносупрессанты, n (%)	45 (63)
Длительность наблюдения, мес, M±SD	13,2±2,0
Средняя кумулятивная доза РТМ за период наблюдения, г, M±SD	1,43±0,66

Примечание. M – среднее, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2 Динамика клинических и лабораторных параметров на фоне лечения РТМ

Параметры	Число больных	Исходно, M±SD	Через 1 год, M±SD	p
Кожный счет	71	11,3±9,6	8,0±6,6	0,001
Индекс активности	71	2,8±1,8	1,3±1,1	0,001
Ротовая апертура, см	69/66	4,1±0,9	4,4±0,8	0,001
Интердигитальное расстояние, см	67/66	16,0±3,3	16,1±3,2	Нд
ФЖЕЛ, % должного	71	77,35±19,9	82,59±20,7	0,0004
ДСЛ, % должного	68/70	47,63±18,3	47,72±16,5	Нд
СДЛА, мм рт.ст	71	33,6±11,2	34,37±9,5	Нд
ФВ ЛЖ, %	71	61,8±7,3	63,6±7,3	0,02
6-МТХ, м	53/47	453,4±97	474,3±100	0,0001
НАQ, баллы	67/58	1,3±0,8	1,1±0,8	Нд
Преднизолон, мг/сут	71	12±4,2	10,36±3,7	0,001

Примечание. Нд – недостоверно.

Таблица 3 Динамика лабораторных показателей на фоне лечения РТМ

Показатели	Число больных	M±SD	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Минимум	Максимум
СОЭ 1, мм/ч	71	20,1±15,3	16	8	30	2	70
СОЭ 2*, мм/ч	68	16,2±12,2	12,5	6	22	2	54
вЧСРБ 1, мг/л	71	11,5±16,2	5,3	2,4	13,3	0,02	87
вЧСРБ 2*, мг/л	71	5,7±5,8	3,1	1,3	8,9	0,15	25
КФК 1, ед/л	69	100±134	55	39	82,7	13	767
КФК 2, ед/л	63	70±80	55	38	71	11,2	633,5
СКФ 1, мл/мин	71	98,6±24,6	98,9	84,4	118	13	153
СКФ 2*, мл/мин	71	94,3±25,1	94,8	78	112,8	15	143
IgG 1, г/л	67	12,6±4,2	12,3	10	14,4	4,1	27
IgG 2*, г/л	63	11,0±3,5	11,1	8,2	13,4	3,2	21,4

Примечание. В графе «Показатели» 1 – до лечения и 2 – после лечения. M±SD – среднее значение и стандартное отклонение; * – различия между значениями до и после лечения достоверны.

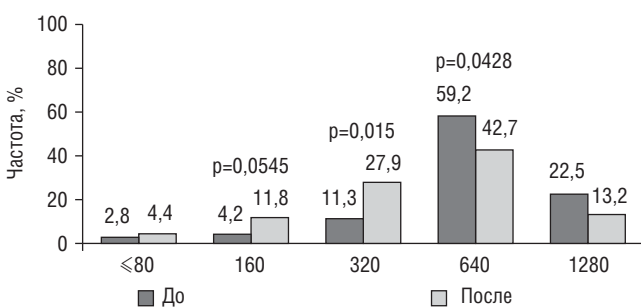
активности было ожидаемым изменение СОЭ и СРБ, которые изначально были повышенными, хотя и умеренно. В динамике эти показатели практически нормализовались. Очень незначительным, однако достоверным оказалось снижение IgG, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ; на 4,3 мл/мин).

Как и следовало ожидать, достоверно снизилось абсолютное количество В-клеток: медиана до назначения РТМ составила 0,226±0,17, после – 0,032±0,08 (p=0,0000). В конце наблюдения средний уровень В-клеток не восстановился и оставался на порядок меньше нижней границы нормы. Полная деплеция сохранялась у 40 (56%) больных, нормализация показателя к концу наблюдения произошла всего у 6 (8%) больных.

Изучение динамики антиядерных антител показало, что за период наблюдения средний уровень антител к Scl-70 существенно не изменился, в то же время уменьшилось число больных с высокими титрами АНФ за счет смещения в сторону больных с более низкими титрами, т. е. выраженность аутоиммунного ответа имела отчетливую тенденцию к снижению. До лечения большинство больных (81,7%) имели высокие титры АНФ (1/640–1/1280). После года лечения число таких больных достоверно снизилось и составило 55,9% (p=0,002).

На рисунке представлено распределение числа больных в зависимости от значений АНФ в динамике.

Как было указано выше, все больные разделены на две подгруппы в зависимости от суммарной дозы РТМ за период наблюдения. Оказалось, что у больных сравниваемых подгрупп основные показатели легочной функции – ФЖЕЛ и ДСЛ – существенно различались. В табл. 4 при-



Частота выявления разных титров АНФ (%) до и после терапии

ведены различия показателей (дельта, Δ) на фоне оцениваемой терапии. При том что в целом по группе улучшение ФЖЕЛ (ΔФЖЕЛ) достигло 5,24%, изменения были значительно более значимы в группе 2 (где средняя доза РТМ со ставила в среднем 2 г), чем в группе 1 (средняя доза РТМ 1 г). Аналогичные различия были получены и для ДСЛ. В целом по группе среднее значение ДСЛ за период наблюдения практически не изменилось, но между группами динамика была дискордантной: ΔДСЛ в группе 2 увеличилась, а в группе 1 уменьшилась, при этом различия были достоверно значимыми. При проведении корреляционного анализа (по методу Спирмена) было показано, что как

ΔФЖЕЛ, так и ΔДСЛ коррелировали с кумулятивной дозой РТМ (r=0,295 и r=0,34 соответственно).

Профиль безопасности терапии в нашем исследовании может быть расценен как хороший и вполне сравнимый как с профилем безопасности ИС, так и с применением РТМ при других заболеваниях. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, зарегистрированные у 11 (15,5%) человек. Из них инфекции верхних дыхательных путей развились у 7, в одном случае возникла флегмона стопы, в двух случаях – мочевиная инфекция и в одном – Herpes zoster.

Обсуждение

Лечение ССД представляет трудную клиническую задачу в связи со сложным патогенезом, поэтому в настоящее время терапия носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа (диффузная форма, ИПЛ, легочная артериальная гипертензия и др.). Стандартные методы терапии, применяемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза при ССД, в связи с чем остается актуальной задача изучения и внедрения новых подходов к терапии [24]. Один из таких новых подходов – анти-В-клеточная терапия, для применения которой имеется большое количество теоретических предпосылок, а также клинических данных. Накапливающиеся факты о подавляющем действии РТМ на гиперактивацию В-клеток в эксперименте и первые результаты успешной терапии больных ССД подтверждают, что воздействие на антигенопродуцирующие В-клетки может быть эффективной терапевтической мишенью [25]. Основные показания для РТМ – поражение кожи, суставов и легочный фиброз, в том числе не отвечающие на стандартную терапию [8, 26–28].

На основании опубликованных исследований можно заключить, что такая первичная точка оценки эффекта РТМ, как достоверное улучшение кожного счета, достигалась в большинстве исследований. Как правило, в эти исследования включались больные с диффузной формой ССД на ранней стадии, когда индукция кожи является доминирующим симптомом. Исключениями можно считать два небольших исследования (оба с группами сравнения без лечения), в которых изменений плотности кожи (по модифицированному кожному счету Роднана) между группами не было [5, 29].

Можно констатировать, что в последние годы применение РТМ значительно расширилось и появились новые данные о его применении в больших по объему группах и более продолжительное время, которые подтверждают позитивный эффект РТМ при ССД [26]. S.L. Bosello и соавт. [30] показали эффект РТМ в отношении общей активности болезни и уменьшения кожного фиброза у 20 больных с диффузной формой ССД. Ретроспективный анализ (с использованием метода случай-контроль) группы из 63 больных, получивших РТМ, и 25 больных на стандартной терапии подтвердил позитивное влияние РТМ на кожный счет и стабилизацию легочной функции [27]. D. Daoussis и соавт. [31] убедительно продемонстрировали лучший эффект РТМ на легочную функцию у 33 больных с ИПЛ по сравнению с 18 больными, получавшими стандартную терапию, при наблюдении до 7 лет. Имеющийся положительный опыт, по-видимому, способствует внедрению РТМ в практику лечения ССД. Как показало последнее исследование по применению ИС при ССД, опубликованное в 2018 г., около 3% больных в реальной клинической практике получали РТМ [32]. Более того, некоторые авторитетные специальности по лечению ССД с ИПЛ в случаях непереносимости или неэффективности ИС [33, 34]. В последних российских клинических рекомендациях по ССД также отмечается целесообразность использования РТМ при неэффективности и невозможности проведения стандартной терапии ИС [35].

Мы получили результаты, в значительной степени сопоставимые с имеющимися в литературе данными. Так, у больных уменьшилась выраженность кардинального признака заболевания – индурации кожи. Достоверно снизился кожный счет, при этом степень снижения (с 11,3 до 8,0) составила 29%, или 3,3, что соответствует оценке клинически значимого изменения. Подтверждением позитивной динамики поражения кожи оказалось и достоверное увеличение ротовой апертуры. Известно, что микростомия и формирование вертикальных складок вокруг рта («кисет») – типичные клинические проявления ССД – связаны с фиброзирующим процессом кожи в области лица. В связи с этим можно отметить, что при анализе этого признака по совокупным данным 5 РКИ, в которых испытывались разные современные препараты, в том числе метотрексат, антитела к трансформирующему фактору роста α и др., достоверных изменений ротовой апертуры не произошло [36]. В то же время интердигитальное расстояние, измеряемое между кончиками I и V пальцев рук, у наших больных значимо не изменилось. По-видимому, это связано с формированием склеродактилии, обусловленной не только склерозом кожи, но и фиброзирующим процессом в периартикулярных сухожилиях, связках и синовии. Достоверные позитивные сдвиги были также отмечены для общего индекса активности болезни, ФВ ЛЖ, 6-МТХ, а также ФЖЕЛ. При этом стабильными оставались ДСЛ и СДЛА, косвенно свидетельствуя о стабилизации фиброзного процесса в легких.

Позитивная динамика основных клинических данных хорошо согласовалась с динамикой лабораторных параметров, включая показатели воспалительной активности. Это

означает, что зафиксированное улучшение отчасти связано с подавлением воспаления на фоне лечения РТМ (в совокупности со стандартной терапией). Важно, что достигнутое улучшение позволило снизить дозу ГК без потери общего эффекта, что, наряду со стероидосберегающим, предполагает поддерживающий эффект РТМ и после подавления активности.

В изучаемой нами группе был высок процент больных, позитивных по специфичным для ССД аутоантителам к Scl-70. В конце наблюдения нами, как и другими авторами, не было отмечено существенных изменений ни частоты выявления, ни среднего уровня этих аутоантител. В то же время число больных, имеющих высокие титры АНФ-Нер2, достоверно уменьшилось, свидетельствуя о связи В-клеточной деплеции с подавлением продукции АНФ-Нер2 (см. рисунок). Этот факт ранее в литературе не был отмечен. В связи с этим следует подчеркнуть, что у большинства наших пациентов даже после однократного введения 1 г РТМ сохранялось выраженное устойчивое снижение количества CD20+ В-клеток в течение года, которое сопровождалось длительной стабилизацией состояния.

Наряду с позитивными лабораторными сдвигами мы отметили небольшое, но достоверное снижение уровня IgG – хорошо известный эффект РТМ, который необходимо иметь в виду, особенно при планировании повторных введений РТМ. Второй лабораторный показатель, для которого была продемонстрирована достоверная отрицательная динамика – это СКФ. Следует отметить, что степень снижения (на 4,3 мл/мин, или на 4,36%) не достигла клинически значимой, которую определяют как снижение на 30% [37]. Это снижение может быть связано с субклинической хронической нефропатией, предшествующим лечением или отнесено к естественному снижению СКФ у лиц зрелого возраста. В нашей группе было 6 больных, до начала терапии РТМ имевших признаки хронической болезни почек на фоне хронической склеродермической нефропатии (у четверых – в исходе острого склеродермического криза). У трех больных (из четырех с острой склеродермической почкой в анамнезе) СКФ за период наблюдения оставалась практически стабильной (с тенденцией к улучшению), а у остальных трех больных ухудшилась (на 18–48 мл/мин). Эти несколько наблюдений требуют дальнейшего изучения вопроса о возможном негативном влиянии РТМ на функцию почек. Поскольку у наших больных лечение РТМ не влияло на такие проявления склеродермической васкулопатии, как дигитальные язвы и некрозы, можно предположить, что лечение РТМ не оказало стабилизирующего влияния и на склеродермическую нефропатию.

Таблица 4 Различия в изменении параметров легочной функции в зависимости от дозы РТМ

Показатель	Среднее различие, %	SD	25-й перцентиль	Медиана	75-й перцентиль
Увеличение FVC, %:					
группа 1 (n=48)	3,45*	9,75	-1,3	2,4	6,8
группа 2 (n=23)	8,99*	10,1	4,1	7,5	13,4
всего (n=71)	5,24	10,1	-0,8	5,3	10,2
Увеличение DLCO, %:					
группа 1 (n=44)	-1,60**	8,00	-6,0	-0,35	3,6
группа 2 (n=22)	3,76**	8,11	0,0	5,05	9,2
всего (n=66)	0,19	8,37	-5,0	0,8	5,3

Примечание. * – $p=0,01$; ** – $p=0,005$.

Особенностью нашей группы была высокая частота ИПЛ (90%). Учитывая известные показания, мы предполагали получить позитивный эффект анти-В-клеточной терапии на показатели ФЛТ. Многие исследователи отмечали как минимум стабилизацию процесса в легких по данным ФЖЕЛ, ДСЛ или МСКТ [9, 27, 28]. Некоторыми авторами ранее было показано, что увеличение ФЖЕЛ могло быть достоверным и составляло 5–13% [26, 31, 38]. Полученные нами данные по показателям ФЛТ хорошо согласуются с данными других авторов. Средний прирост ФЖЕЛ оказался очень близким и сопоставимым с другими исследователями, что позволяет расценивать наш опыт в условиях реальной клинической практики как доказательный. В то же время динамика ДСЛ практически отсутствовала в большинстве опубликованных исследований, в том числе и клинических испытаниях ИС в сочетании с ГК [39–41]. В нашей работе впервые показано, что изменение уровня ДСЛ имело связь с кумулятивной дозой РТМ.

Учитывая актуальность вопроса об эффективной дозировке РТМ, мы проанализировали результаты ФЛТ в зависимости от кумулятивной дозы РТМ. Оказалось, что в зависимости от дозы эффект РТМ был различным. Так, нарастание ФЖЕЛ было значительно выше у больных, получивших в среднем 2 г РТМ (Δ ФЖЕЛ – 8; 98%) по сравнению с больными, получившими 1 г (Δ ФЖЕЛ – 3; 75%), а различия между группами по абсолютному увеличению ФЖЕЛ были достоверными ($p=0,01$). Разной была и динамика ДСЛ. У больных, получивших большую дозу РТМ (группа 2) показатель ДСЛ повысился (Δ ДСЛ – 3; 75%), а в группе 1 – снизился (Δ ДСЛ -1; 6%; $p=0,005$). Таким образом, нами впервые была продемонстрирована зависимость позитивной динамики легочных тестов от дозы РТМ.

Обсуждая эффект любой терапии на легочную функцию у больных ССД, следует учитывать особенности развития поражения легочной паренхимы при этом заболевании. Снижение показателей легочной функции у больных с ИПЛ при ССД носит прогрессирующий характер на протяжении всей болезни, отражая нарастание легочного фиброза. Однако скорость снижения ФЖЕЛ и ДСЛ у больных ССД имеет большие индивидуальные колебания, которые зависят от давности и формы болезни, активности, иммунологического статуса, наличия легочной гипертензии, факторов риска прогрессирования и лечения. Уровень снижения ФЖЕЛ на ранней стадии может быть важным предиктором развития конечной стадии легочного фиброза [42]. Наибольшему риску прогрессирования ИПЛ подвержены больные на ранней стадии ССД (первые 3–5 лет болезни). Начальные показатели ФЛТ (ФЖЕЛ и ДСЛ) имеют большее значение для смертности при ИПЛ-ССД, чем гистологический вариант альвеолита [43]. По данным ранних исследований, при естественном течении ССД после существенного уменьшения легочных объемов в первые 3–5 лет темпы их снижения замедляются [44, 45]. Существенно, что только у небольшого процента больных в наблюдавшихся когортах имелось отчетливое прогрессирование, большинство же имели стабильные показатели легочных тестов или даже спонтанное улучшение [45, 46]. Прогрессирующее течение ИПЛ при ССД отмечают в 12–15% случаев, прогноз у таких больных обычно неблагоприятный [47, 48]. В настоящее время, когда многие больные начинают получать лечение ГК и/или ИС относительно рано, оценка динамики ИПЛ представляет значительные трудности. Данные по этому вопросу, как правило,

получают из РКИ, имеющих небольшие сроки наблюдения. Так, при анализе совокупной когорты больных с диффузной формой ССД, участвовавших в семи РКИ, были показаны большие индивидуальные колебания ФЖЕЛ, при этом в целом за 6-месячный и годовой период наблюдения достоверных изменений не происходило [36]. Одно недавнее наблюдательное исследование (254 больных ССД в течение 12 мес) подтвердило высокую индивидуальную вариабельность ФЖЕЛ. При этом у 85% больных достоверной динамики ФЖЕЛ не было, отмечались незначительные колебания в пределах $\leq 1\%$ в год. И только у 15% больных наблюдалось снижение ФЖЕЛ в среднем на 2–3% в год [49]. Но при более длительных наблюдениях тенденция к прогрессированию ИПЛ по-прежнему прослеживается достаточно отчетливо примерно у половины больных. Через 8 лет наблюдения за когортой больных ранней ССД (т. е. с давностью болезни на момент включения ≤ 5 лет) у 46% больных произошло существенное снижение ФЖЕЛ более чем на 10% [48]. На примере групп, получавших плацебо в условиях РКИ, можно заключить, что ежегодная «потеря» ФЖЕЛ у части больных ССД может составлять примерно 3–4% независимо от давности болезни при отсутствии лечения иммуносупрессивными препаратами [50]. Доказано, что длительные (от 6 мес до 3 лет) курсы лечения циклофосфамидом или микофенолата мофетилом позволяют стабилизировать показатели легочной функции и получить достоверное, по сравнению с плацебо, увеличение ФЖЕЛ примерно на 2–3% от исходного [40, 41]. Доказано также, что через 6 мес и более после отмены ИС снижение ФЖЕЛ возобновляется. Таким образом, современное лечение ГК и ИС в большей степени может стабилизировать легочную функцию или на время незначительно замедлить прогрессирование, но не оказывает существенно-модифицирующего действия на течение ССД и ИПЛ. Учитывая такие незначительные колебания ФЖЕЛ даже на фоне активной терапии, в последние годы прослеживается тенденция считать ответившими на лечение больных ССД с увеличением ФЖЕЛ на 5% и более, а не на 10%, как это было принято ранее на основании опыта лечения больных с идиопатическими ИПЛ. Это положение недавно получило свое научное обоснование в работе [20].

Наш опыт свидетельствует о том, что на фоне лечения РТМ функция легких (определенная по ФЖЕЛ) не снижается, как это наблюдается при естественном течении болезни, а стабилизируется (т. е. не выходит за пределы минимальных клинически значимых изменений) или улучшается у большинства больных. Можно также констатировать более эффективное увеличение ФЖЕЛ, чем это было достигнуто при применении традиционных методов терапии, включающих малые дозы ГК и иммуносупрессанты. При включении в комплекс лечения РТМ мы получили нарастание ФЖЕЛ $>5\%$ за год у 57,7% больных. Можно предполагать, что при увеличении длительности лечения РТМ результаты могут быть лучше. Об этом свидетельствуют данные D. Daoussis и соавт. [31], которые показали, что на фоне лечения РТМ в среднем в течение 4 лет ФЖЕЛ продолжала медленно нарастать, тогда как в группе сравнения (получающих стандартную терапию) – снижаться. В нашей группе примерно 15,5% больных не ответили на комплексную терапию, включавшую РТМ. Эти больные имели низкую воспалительную и высокую иммунологическую активность, а к концу наблюдения уровень В-клеток у них имел более отчетливую тенденцию к восстановлению

по сравнению с ответившими на терапию. Поэтому можно полагать, что кумулятивная доза РТМ в 1 г для этих больных была недостаточной. Необходимы дальнейшие более длительные наблюдения для изучения предикторов хорошего ответа на анти-В-клеточную терапию.

Как уже упоминалось выше, опубликованные данные о применении РТМ при ССД гетерогенны по многим параметрам, в частности, по критериям включения, дозировкам и кумулятивной дозе к моменту оценки эффекта. Например, в работах D. Daoussis и соавт. [26, 31] критериями включения были больные с ИПЛ, SkI-70 позитивные, а РТМ назначался по 2 г каждые 6 мес, т. е. 4 г в год. Эта группа авторов получает достоверные позитивные сдвиги в отношении ФЖЕЛ и стабильные, без ухудшения показателя ДСЛ. В то же время в работе G. Lerpi и соавт. [28], которые анализировали эффект РТМ при ИПЛ, ассоциированном с ревматическими заболеваниями, достоверного улучшения показателей ФЛТ за 2 года не было, при этом кумулятивная доза РТМ при ССД за этот период составила 4,55 г. Авторы делают заключение о стабилизации легочной функции на фоне терапии РТМ, так как ухудшения также не было отмечено. Анализируя эффект РТМ, необходимо принять во внимание, что в большинстве исследованных больных наряду с РТМ также получали терапию ГК и ИС. Трудно интерпретировать вклад каждого из препаратов в подавление активности, однако в нашем исследовании снижение суточной дозы ГК свидетельствует как минимум об общем положительном клинико-лабораторном эффекте на фоне комплексной терапии, включающей РТМ.

Несмотря на то что доказательная база для анти-В-клеточной терапии при ССД еще недостаточна, продолжает накапливаться позитивный опыт в реальной клинической практике. Это позволяет ряду авторитетных экспертов уже сегодня рекомендовать РТМ как альтернативу при неэффективности/непереносимости стандартной терапии для лечения ИПЛ и артрита у больных ССД, причем эту

позицию разделяют, например, 69% канадских экспертов по ССД [51]. Более того, в последних рекомендациях EULAR по лечению ССД подчеркивается перспективность дальнейшего изучения РТМ при этом заболевании [52]. Отражением интереса ревматологов к РТМ являются продолжающиеся РКИ, в частности по оценке эффективности и переносимости РТМ при полиартрите у больных ССД (NCT01748084) и при легочной артериальной гипертензии у больных ССД (NCT01086540). От результатов этих исследований ожидается информация об иммуномодуляторных эффектах РТМ и его влиянии на сосудистое ремоделирование и фиброз. Одно из последних высококачественных РКИ – исследование RESITAL (II фаза), которое направлено на лечение больных с ИПЛ, ассоциированным с системными ревматическими заболеваниями, включая ССД. В проекте планируется показать, что внутривенное введение РТМ более эффективно, чем стандартная терапия циклофосфамидом (внутривенно), сравнить профиль безопасности РТМ и циклофосфамидом, оценить экономические преимущества РТМ по сравнению со стандартной терапией, а также изучить значение биомаркеров фиброза для оценки тяжести ИПЛ, прогноза и ответа на терапию [53]. Можно предположить, что в ближайшем будущем целесообразность применения РТМ при ССД получит необходимую доказательность.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Bosello S, De Luca G, Tulusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):624-30. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.013
- Yoshizaki A, Sato S. Abnormal B lymphocyte activation and function in systemic sclerosis. *Ann Dermatol.* 2015;27:1-9. doi: 10.5021/ad.2015.27.1.1
- Sakkas LL, Dimitrios P, Bogdanos DP. The Role of B cells in the Pathogenesis of systemic sclerosis. *IMAJ.* 2016;18:516-8.
- Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett.* 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
- Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):578-83. doi: 10.1002/art.24249
- Bosello S, De Santis M, Lama G, 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):54. doi: 10.1186/ar2965
- Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463
- Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol.* 2013;40(1):52-5. doi: 10.3899/jrheum.120778
- Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(11):1072-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
- Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):495-506 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
- Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford).* 2012;51:1017-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901
- Gazi H, Pope JE, Clements P, et al. Outcome measurements in scleroderma: results from a delphi exercise. *J Rheumatol.* 2007;34:501-9.

15. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2445-54. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2445::AID-ANR11>3.0.CO;2-Q
16. Khanna D, Furst DE, Hays RD, et al. Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-penicillamine study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1325-9. doi: 10.1136/ard.2005.050187
17. Vallentini G, Della Rossa A, Bombardier S, et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
18. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):65-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken313
19. Khanna D, Seibold J, Goldin J, et al. Interstitial lung disease points to consider for clinical trials in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(5):27-32. doi: 10.1093/rheumatology/kex203
20. Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(5):644-52. doi: 10.1164/rccm.201709-1845OC
21. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
22. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2993-9. doi: 10.1002/art.23902
23. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620-9. doi: 10.1136/ard.2008.096677
24. Khanna D, Distler JHW, Sandner P, et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016;1:186-93. doi: 10.5301/jsrd.5000207
25. Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: New evidence reinforces the role of B cells. *Autoimmune Rev.* 2016;15:155-61. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.005
26. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):17-22.
27. Jordan S, Distler JH, Maurer B, 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.* 2017;46(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
28. Lepri G, Avouac J, Airo P, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34 Suppl 100(5):181-5.
29. Boonstra M, Meijis J, Dorjee AL, Marsan NA. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open.* 2017;3(2):384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000384. eCollection 2017.
30. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):428-36.
31. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, 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):625-31.
32. Adler S, Huscher D, Siegert E, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:17. doi: 10.1186/s13075-018-1517
33. Lee JJ, Pope JE. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach. *Drug.* 2016;76:203-13. doi: 10.1007/s40265-015-0491-x
34. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
35. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya.* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
36. Merkel PA, Silliman NP, Clements P, et al. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma: an individual patient meta-analysis of 629 subjects with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3420-9. doi: 10.1002/art.34427
37. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM.* 2007;100:485-94. doi: 10.1093/qjmed/hcm052
38. Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):582-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
39. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-70. doi: 10.1002/art.22204
40. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Eng J Med.* 2006;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
41. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
42. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:146-50. doi: 10.1136/ard.62.2.146
43. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1581-6. doi: 10.1164/rccm.2106012
44. Colp CR, Riker J, Williams MH Jr. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med.* 1973;132(4):506-15. doi: 10.1001/archinte.1973.03650100028006
45. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H, et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am J Med.* 1987;83(1):83-92. doi: 10.1016/0002-9343(87)90501-8
46. Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1982;73:385-94. doi: 10.1016/0002-9343(82)90732-X
47. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
48. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:166. doi: 10.1186/ar3125
49. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(8):1464-71. doi: 10.1093/rheumatology/kev016
50. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3078-85. doi: 10.1002/art.30467
51. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheum.* 2018;70(11):1820-8. doi: 10.1002/art.40560. Epub 2018 Sep 17.
52. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
53. Saunders P, Tsiopouri V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18:275-86. doi: 10.1186/s13063-017-2016-2