

Ритуксимаб в лечении системной склеродермии

Т.П. Шевцова¹, В.Б. Надточеева², С.В. Нибирицкая²,
Л.А. Акулкина¹, Н.М. Буланов¹, П.И. Новиков¹

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, ²Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова

Для корреспонденции:
Т.П. Шевцова.
Клиника им. Е.М. Тареева, Москва 119435, Россолимо, 11/5.
tpshevцова@gmail.com.

Для цитирования:
Шевцова Т.П., Надточеева В.Б., Нибирицкая С.В. и др. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):31-35 [Shevtsova T, Nadtocheeva V, Nibiritskaya S, et al. Rituximab in systemic sclerosis. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):31-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-31-35.

Цель. Оценка влияния ритуксимаба на течение интерстициального поражения легких, фиброз кожи и суставной синдром у пациентов с системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включали всех пациентов с ССД, которые получали лечение ритуксимабом. Диагноз ССД устанавливали в соответствии с классификационными критериями ACR-EULAR 2013 г. Эффективность ритуксимаба оценивали через 1 год, а также в конце наблюдения на основании динамики форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO), счета DAS-28 ESR/CRP и модифицированного кожного счета по Роднану.

Результаты. Ритуксимаб применяли у 14 больных ССД в возрасте в среднем 50,5 лет (от 29 до 66 лет), в том числе 12 женщин. У 13 из них имелось интерстициальное поражение легких. Все пациенты ранее получали глюкокортикостероиды и/или различные иммуносупрессивные препараты, в том числе циклофосфамид и микофенолата мофетил. Медиана ФЖЕЛ после лечения ритуксимабом достоверно не изменилась, а медиана DLCO достоверно увеличилась. Снижения этих показателей ни у одного пациента отмечено не было. У 10 (71,4%) пациентов, получавших лечение ритуксимабом, через год выявлено уменьшение модифицированного кожного счета по Роднану, а у 4 пациентов этот показатель не изменился. Медианы счета DAS-28/CRP и DAS-28/ESR достоверно снизились через год после начала лечения ритуксимабом ($p=0,007$ и $p=0,017$, соответственно). У пациентов, получавших глюкокортикостероиды, средняя суточная доза преднизолона через год была достоверно ниже исходной ($p=0,043$). Переносимость ритуксимаба (медиана длительности лечения 2 года; от 1 до 6 лет) в целом была хорошей.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ритуксимаб оказывает стабилизирующее влияние на показатели функции легких, вызывает уменьшение фиброза кожи и суставного синдрома у части

больных ССД, не ответивших на другие иммуносупрессивные препараты.

Ключевые слова. Системная склеродермия, ритуксимаб, интерстициальное поражение легких, фиброз кожи.

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание, сопровождающееся вовлечением в воспалительный процесс соединительной ткани и проявляющееся изменениями кожи, поражением внутренних органов, сосудов и суставов [1]. ССД характеризуется одним из наиболее высоких уровней смертности среди системных заболеваний соединительной ткани [2]. Прогрессирующее интерстициальное поражение легких является ведущей причиной смерти при ССД [3], при этом возможности терапии до сих пор ограничены [4]. Патогенез ССД изучен недостаточно, однако полагают, что ключевую роль в развитии данного системного заболевания играют иммунологические нарушения, в том числе активация В-клеточного звена иммунитета [5-8]. Результаты опубликованных ранее серий наблюдений и неконтролируемых исследований продемонстрировали возможную эффективность ритуксимаба (химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов) в лечении поражения кожи и легких у пациентов с ССД [9-22]. В исследовании European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) и в проспективном когортном исследовании было отмечено, что у пациентов, получавших лечение ритуксимабом, наблюдались положительная динамика поражения кожи, особенно у пациентов с диффузной формой, а также стабилизация показателей функции внешнего дыхания [23,24]. Ритуксимаб характеризовался хорошим профилем безопасности у пациентов с ССД [23].

Целью ретроспективного исследования была оценка влияния ритуксимаба на течение интерстициального поражения легких,

ние интерстициального поражения легких, фиброз кожи и суставной синдром у пациентов с ССД.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали всех пациентов с ССД, которые получали лечение ритуксимабом в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 по 2020 г. Диагноз системной склеродермии устанавливали в соответствии с классификационными критериями ACR-EULAR 2013 года [25].

Регистрировали демографические показатели, длительность заболевания от возникновения первого “не-Рейно” симптома, клиническую форму, данные о предшествующем лечении другими препаратами и их дозировки, модифицированный кожный счет по Роднану, наличие/отсутствие легочного фиброза, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в % от должной, диффузионную способность легких по оксиду углерода (DLCO) в % от должной, число болезненных и припухших суставов, DAS-28 ESR/CRP, уровень С-реактивного белка (СРБ), число инфузий и дозировку ритуксимаба, данные о сопутствующем лечении иммуносупрессивными средствами и глюкокортикостероидами.

Эффективность ритуксимаба оценивали через 1 год, а также в конце наблюдения на основании динамики показателей функции легких, суставного синдрома и кожного счета. Критерием прогрессирования легочного фиброза считали снижение ФЖЕЛ по крайней мере на 10% и/или DLCO по крайней мере на 15% [26]. Критерием прогрессирования кожного фиброза считали нарастание кожного счета более чем на 5 баллов или увеличение кожного счета по крайней мере на 25% [27]. Динамику суставного синдрома оценивали на основании индекса активности DAS-28 ESR/CRP.

Безопасность ритуксимаба оценивали на основании нежелательных явлений, в том числе гипогаммаглобулинемии [28] и инфекций.

Статистический анализ. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Демографические и исходные клинические характеристики представлены в виде медианы и межквартильного интервала для непрерывных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Сравнение непрерывных переменных проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p менее 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения STATISTICA 13.

Результаты

Характеристика пациентов. Ритуксимаб применяли у 14 больных ССД в возрасте в среднем 50,5 лет (от 29 до 66 лет), в том числе 12 женщин. Медиана продолжительности болезни с момента появления первого “не-Рейно” симптома составила 5,7 лет (от 2 до 19 лет). У большинства больных была диагностирована лимитированная форма ССД (табл. 1) и определялся антинуклеарный фактор (АНФ) в титре выше 1:160. Антитела к топоизомеразе были выявлены у 3 (21,4%) пациентов, антицентромерные антитела — у 4 (28,5%). Предшествующее лечение циклофосфамидом проводилось у 5 (35,7%) пациентам, микофенолата мофетиллом — 6 (42,8%), азатиоприном — 4 (28,5%), гидроксихлорохи-

ТАБЛИЦА 1. Демографическая и клиничко-иммунологическая характеристика больных

	Значения
Женщины, n (%)	12 (85,7)
Возраст, годы	50,5 (36; 64)
Клиническая форма, n (%)	
диффузная	4 (28,6)
лимитированная	10 (71,4)
Давность болезни, годы	5,3 (2,4; 8,1)
Давность болезни, n (%)	
≤ 5 лет	7 (50)
> 5 лет	7 (50)
Синдром Рейно, n (%)	14 (100)
Дигитальные рубчики, n (%)	5 (35,7)
Интерстициальное поражение легких, n (%)	13 (92,8)
Снижение ФЖЕЛ $\leq 80\%$ от должной, n (%)	4 (28,6)
Снижение DLCO $\leq 80\%$ от должной, n (%)	10 (71,4)
Мышечно-скелетные проявления, n (%)	10 (71,4)
АНФ в титре $> 1:160$, n (%)	13 (92,8)
антитела к топоизомеразе (anti-ScI-70)	3 (21,4)
антицентромерные антитела (ACA)	4 (28,6)
Перекрестный синдром, n (%)	5 (35,7)
полимиозит	2 (14,3)
синдром Шегрена	2 (14,3)
системная красная волчанка	1 (7,1)
Медиана дозы преднизолона, мг/сут	8,8 (3,3; 13,7)

ном — 6 (42,8%), колхицином — 1 (11,1%), D-пеницил-ламинном — 1 (%).

У 13 из 14 больных показанием к лечению ритуксимабом было сохранение или прогрессирование интерстициального поражения легких на фоне предшествующей терапии. У одного пациента с перекрестным синдромом (ССД + системная красная волчанка) ритуксимаб был назначен в связи с наличием суставного синдрома и гематологических нарушений. Всем больным ритуксимаб вводили внутривенно в дозе 500 или 1000 мг после премедикации метилпреднизолоном (250-500 мг внутривенно). При этом трое больных получили 2 г (2 инфузии по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), двое — 3 г (3 инфузии по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), одна — 4 г (4 инфузии по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), семь — 5 г (5 инфузий по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), одна — 9,5 г (8 инфузий по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), далее 3 инфузии по 500 мг с интервалом в 6 месяцев), одна — 14 г (2 г — индукционная доза, затем 12 инфузий по 1000 мг каждые 6 месяцев).

Во время лечения ритуксимабом 10 (71,4%) пациентов получали лечение глюкокортикостероидами, при этом медиана дозы преднизолона составила 8,8 мг/сут (от 5 до 25 мг/сут). У 6 (42,8%) пациентов ритуксимаб применяли в комбинации с микофенолата мофетиллом (у 4) или азатиоприном (у 2). Гидроксихлорохин получили 5 пациентов, колхицин — 1.

Поражение легких. Медиана ФЖЕЛ после лечения ритуксимабом достоверно не изменилась, а медиана DLCO достоверно увеличилась (табл. 2). Снижения ФЖЕЛ или DLCO ни у одного пациента отмечено не было. Увеличение ФЖЕЛ наблюдалось у 7 (50,0%) из 14 больных, а увеличение DLCO — у 8 (57,1%).

Фиброз кожи. У 10 (71,4%) пациентов, получавших

ТАБЛИЦА 2. Динамика кожного счета, показателей легочной функции, суставного синдрома, показателей воспаления и суточной дозы глюкокортикостероидов на фоне лечения ритуксимабом

Параметры	Исходно	Через год	p
ФЖЕЛ, % от должной	79 (63; 81)	83 (76; 86)	0,111
DLCO, % от должной	66 (42; 81)	75 (49; 85)	0,004
Кожный счет, баллы	9,3 (5,5; 12,3)	8,3 (5,0; 11,2)	0,024
DAS-28/CRP	3,7 (2,8; 4,1)	2,8 (2,2; 3,3)	0,007
DAS-28/ESR	3,2 (2,1; 4,1)	2,6 (2,0; 3,0)	0,017
СРБ, мг/л	8,9 (3,5; 13,9)	4,1 (2,2; 6,9)	0,051
Преднизолон, мг/сут	10,8 (4,5; 15,6)	6,5 (2,4; 12,0)	0,043

лечение ритуксимабом, через год выявлено уменьшение кожного счета по Роднану, у 4 пациентов этот показатель не изменился. Наиболее выраженное снижение кожного счета (на 4-5 баллов) наблюдалось у трех пациентов с диффузной формой ССД (двое из них получали дополнительно микофенолата мофетил в дозе 1000 мг/сут) и у одной пациентки с лимитированной формой ССД и исходным кожным счетом, составлявшим 13 баллов (помимо ритуксимаба она получала терапию азатиоприном).

Суставной синдром. Медианы счета DAS-28/CRP и DAS-28/ESR достоверно снизились через год после начала лечения ($p=0,007$ и $p=0,017$). Случаев усиления суставного синдрома на фоне лечения ритуксимабом не было.

Показатели воспаления и сопутствующее лечение. Уровень СРБ во время лечения достоверно не изменился ($p=0,051$), однако у двух пациентов с исходно повышенным значением этого показателя он значительно снизился. У пациентов, получавших глюкокортикостероиды, средняя суточная доза преднизолона через год была достоверно ниже исходной ($p=0,043$) (табл. 2).

Безопасность ритуксимаба. Переносимость ритуксимаба (медиана длительности лечения 2 года; от 1 до 6 лет) в целом была хорошей. Случаев смерти или тяжелых побочных эффектов зарегистрировано не было. У 3 (21,4%) больных развилась гипогаммаглобулинемия через 3-6 месяцев от начала лечения ритуксимабом. Двое из этих больных получали сочетанную терапию микофенолата мофетилом 1000 мг/сут, одна – азатиоприном 100 мг/сут, а один пациент ранее получал циклофосфамид в суммарной дозе 6000 мг. У 1 (7,1%) пациентки после 2 инфузий ритуксимаба препарат был отменен, учитывая отсутствие CD19+ клеток в периферической крови. У 1 (7,1%) пациентки, получавшей ритуксимаб в комбинации с азатиоприном 100 мг/сут, в течение 6 месяцев наблюдались частые острые респираторные вирусные инфекции и рецидивирующий цистит. У 1 (7,1%) пациента третья инфузия ритуксимаба была отложена в связи с развитием флегмоны голени и сухой гангрены пальцев стоп, что потребовало проведение ампутации первого и третьего пальцев левой стопы.

Обсуждение

В нашем ретроспективном исследовании лечение ритуксимабом (медиана дозы 2 г за 12 мес) оказывало

благоприятное влияние на показатели функции легких, кожный счет по Роднану и суставной синдром у 14 больных ССД. В исследование были включены пациенты с развернутой формой заболевания, медиана длительности которого составляла около 6 лет. Все больные ранее получали глюкокортикостероиды и/или различные иммуносупрессивные препараты, включая циклофосфамид и микофенолата мофетил. Более чем у 70% пациентов до назначения ритуксимаба отмечалось снижение DLCO менее 80% от должного, хотя ФЖЕЛ была снижена только у 28% больных. При лечении ритуксимабом ни у одного больного не было отмечено ухудшения этих показателей. Медиана ФЖЕЛ существенно не изменилась, в то время как медиана DLCO достоверно увеличилась, хотя клинически значимого нарастания DLCO мы не наблюдали ни в одном случае. Приведенные данные свидетельствуют о том, что лечение ритуксимабом может затормозить прогрессирование интерстициальной болезни легких по крайней мере у части пациентов с ССД.

Сходные результаты были получены в других исследованиях [10,14-17,21,22]. В клиническом исследовании у 63 больных ССД с поражением легких, включенных в базу данных EUSTAR, лечение ритуксимабом предупреждало дальнейшее снижение ФЖЕЛ по сравнению с контролем [24]. Л.П. Ананьева и соавт. в неконтролируемом исследовании у 27 пациентов с ССД выявили статистически значимое увеличение ФЖЕЛ через год после начала лечения ритуксимабом в 59% случаев, а клинически значимое – в 11% [29]. A Daoussis и соавт. наблюдали достоверное нарастание ФЖЕЛ в течение 2 лет наблюдения у 33 больных, получавших ритуксимаб, и отсутствие прироста ФЖЕЛ в контрольной группе у 18 больных, которым проводилась терапия азатиоприном, микофенолата мофетилом или метотрексатом [15]. В то же время польза ритуксимаба не была подтверждена в самом крупном проспективном клиническом исследовании, в котором было сопоставлено течение поражения легких и кожи у 254 больных ССД, получавших ритуксимаб, и 9575 подобранных пациентов, которым не назначали моноклональные антитела к В-лимфоцитам [23]. В этом исследовании у 146 больных с интерстициальным поражением легких как ФЖЕЛ, так и DLCO оставались стабильными во время лечения ритуксимабом. Тем не менее, применение этого препарата не привело к снижению частоты клинически значимого ухудшения функции легких (снижение ФЖЕЛ более чем на 10%) по сравнению с контролем.

По данным многофакторного анализа Кокса, была выявлена тенденция к улучшению функции легких у пациентов с меньшей длительностью заболевания и ФЖЕЛ < 80% от должной, однако этот эффект не был подтвержден при многофакторном анализе. Тенденция к улучшению функции легких была также отмечена при одновременном применении ритуксимаба и микофенолата мофетила.

Следует отметить, что все опубликованные исследования были нерандомизированными, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Интерстициальное поражение легких при ССД характеризуется постепенным ухудшением показателей функции легких, однако темпы прогрессирования варьируются в широких пределах. В одном исследовании было показано, что при отсутствии лечения иммуносупрессивными препаратами ФЖЕЛ у больных ССД с поражением легких снижается примерно на 4% за год [30], однако при естественном течении ССД могут наблюдаться периоды длительной стабилизации и даже улучшения ее отдельных проявлений. Для подтверждения возможности стабилизации интерстициального поражения легких под влиянием ритуксимаба необходимы рандомизированные клинические исследования. Тем не менее, применение этого препарата представляется оправданным у пациентов с прогрессирующим поражением легких, которые не отвечают на другие иммуносупрессивные средства, в частности циклофосфамид. Однако необходимо учитывать, что прогрессирование легочного фиброза на фоне иммуносупрессивной терапии может быть основанием для назначения антифиброзных препаратов, таких как нинтеданиб.

В нашей серии наблюдений лечение ритуксимабом привело к достоверному снижению медианы кожного счета по Роднану. Уменьшение кожного счета на 4-5 баллов наблюдалось у пациентов с наиболее выраженным фиброзом кожи. В проспективном исследовании Elhai и соавт. 32% из 254 больных получали ритуксимаб в связи с прогрессирующим фиброзом кожи. Авторы выявили достоверное снижение кожного счета при лечении ритуксимабом, а также двукратное увеличение вероятности улучшения кожного фиброза по сравнению с контролем [23]. Достоверное снижение кожного счета, особенно у пациентов с диффузной формой ССД, было выявлено и в исследовании Jordan и соавт. [24], а также в других небольших сериях наблюдений (от 5 до 20 пациентов) [9-19]. Следует отметить, что при ССД установить истинную эффективность препарата в отношении фиброза кожи при отсутствии контрольной группы сложно, учитывая возможность спонтанного улучшения в течение первых нескольких лет.

В нашем исследовании лечение ритуксимабом сопровождалось некоторым улучшением суставного синдрома, а также снижением повышенного уровня СРБ. Сходные данные были получены в исследовании Elhai и соавт. [23]. Концентрация СРБ у больных ССД коррелирует с активностью и тяжестью заболевания [31]. Кроме того, у пациентов, получавших глюкокорти-

костероиды в дозе 12,5-25 мг/сут в пересчете на преднизолон, на фоне лечения ритуксимабом удалось снизить их дозы. В исследовании Elhai и соавт. также было показано, что терапия ритуксимабом у пациентов с ССД вдвое увеличивает вероятность отмены или снижения доз глюкокортикостероидов [23], что имеет важное значение для снижения риска развития субклинического или клинического атеросклероза [32], а также почечного криза [33].

Эффективность ритуксимаба, который вызывает быструю деплецию CD20+ В-лимфоцитов в периферической крови, подтверждает роль В-лимфоцитов в патогенезе ССД [34], хотя действие ритуксимаба может объясняться не только подавлением выработки аутоантител [35], но и другими механизмами. Например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и реакции трансплантат против хозяина ритуксимаб оказывал действие на аутореактивные Т-лимфоциты [36, 37]. Обсуждается также возможность "перезагрузки" иммунной системы как о терапевтическом эффекте ритуксимаба [38].

Длительное лечение ритуксимабом у пациентов с ССД не сопровождалось развитием тяжелых побочных эффектов. В отдельных случаях наблюдались гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей или мочевыводящего тракта. Благоприятный профиль безопасности препарата был также продемонстрирован в исследовании Elhai и соавт., в котором нежелательные эффекты при длительном лечении ритуксимабом (медиана наблюдения также составила 2 года) отсутствовали у 70% из 254 больных ССД, а тяжелые побочные эффекты были зарегистрированы в 14% случаев [23].

Заключение

Основными ограничениями нашего исследования являются небольшое число пациентов, ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы. Однако ССД относится к редким заболеваниям, а для ее лечения могут быть использованы различные иммуносупрессивные средства, а также антифиброзные средства (нинтеданиб) при наличии прогрессирующего интерстициального поражения легких. Эффективность ритуксимаба у пациентов с ССД в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалась. Тем не менее, наши данные, как и результаты других исследований, свидетельствуют о том, что этот препарат может оказать стабилизирующее влияние на показатели функции легких и вызывает уменьшение фиброза кожи у части больных ССД, не ответивших на другие иммуносупрессивные средства.

Конфликт интересов: нет.

1. Elhai M, Avouac J, Kahan A, et al. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine* 2015;82(3):148-53.
2. 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. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):1017-26.

3. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1897-905.
4. Volkman ER, Tashkin DP. Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A review of existing and emerging therapies. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(11):2045-56.
5. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005;26(11):587-95.
6. Chizzolini C. T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(6):707-12.
7. Gu YS, Kong J, Cheema GS, et al. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(2):132-60.
8. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the new milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2010; 69 Suppl 1:i52-6.
9. 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):R54.
10. 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.
11. 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.
12. Thiebaud 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.
13. Vilela VS, Maretti GB, Gama LM, et al. Rituximab for the therapy of systemic sclerosis: a series of 10 cases in a single center. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016;56(5):458-63.
14. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):271-80.
15. 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.
16. Daoussis D, Tsamandas AC, Lioussis SN, et al. B-cell depletion therapy in patients with diffuse systemic sclerosis associates with a significant decrease in PDGFR expression and activation in spindle-like cells in the skin. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R145.
17. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Brickmann K, et al. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval regimen. *Scand J Rheumatol* 2014;43(3):257-8.
18. 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):52-7.
19. Smith V, Pizzorni C, Riccieri V, et al. Stabilization of microcirculation in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement following rituximab treatment: An open-label study. *J Rheumatol* 2016;43(5):995-6.
20. 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.
21. 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.
22. Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Acta Clin Belg* 2018;73(2):119-25.
23. Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019;78(7):979-87.
24. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. 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):1188-94.
25. 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.
26. Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PLoS One* 2017;12(8):e0181692.
27. Maurer B, Graf N, Michel BA, et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1124-31.
28. Boleto G, Avouac J, Wipff J, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(2):149-54.
29. Аняньева Л.П., Десинова О.В., Конева О.А. и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):514-23.
30. Khanna D, Saggarr R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3540-6.
31. Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2 Suppl 76):122-34.
32. Vettori S, Maresca L, Cuomo G, et al. Clinical and subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: consequences of previous corticosteroid treatment. *Scand J Rheumatol* 2010;39(6):485-9.
33. Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(3):460-7.
34. Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: New evidence re-enforces the role of B cells. *Autoimmun Rev* 2016;15(2):155-61.
35. Youinou P, Hillion S, Jamin C, et al. B lymphocytes on the front line of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5(3):215-21.
36. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006;108(2):756-62.
37. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110(8):2924-30.
38. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19(3):353-9.

Rituximab in systemic sclerosis

T. Shevtsova¹, V. Nadtocheeva², S. Nimiritskaya², L. Akulkina¹, N. Bulanov¹, P. Novikov¹

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effect of intravenous rituximab, a monoclonal antibody to B-cells, on interstitial lung disease, skin fibrosis and arthritis in patients with systemic sclerosis (SSc).

Material and methods. All SSc patients treated with rituximab were enrolled in a retrospective study. SSc was diagnosed according to ACR-EULAR classification criteria (2013). We evaluated changes in forced vital capacity (FVC, % of predicted), carbon monoxide diffusing capacity (DLCO, % of predicted), DAS-28 ESR/CRP scores, and modified Rodnan skin score (mRSS) at 1 year of treatment and at the end of follow-up.

Results. Rituximab was administered to 14 SSc patients (median age 50.5 years, 12 females). Thirteen patients had interstitial lung disease. All patients were treated previously with glucocorticoids and various immunosuppressive agents, including cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. Median FVC remained stable during rituximab treatment, whereas median DLCO increased significantly at the end of follow-up ($p=0.004$). No patient presented with worsening of lung function parameters. mRRS decreased in 10 patients (71.4%) treated with rituximab and did not change in 4 patients. Median DAS-28/CRP and DAS-28/ESR scores decreased at 1 year of treatment with rituximab ($p=0.007$ and $p=0.017$, respectively). Median glucocorticoid dose at 1 year was significantly lower compared to baseline ($p=0.043$). Prolonged treatment with rituximab (median 2 years, from 1 to 6 years) was well-tolerated. There were no deaths or severe side effects.

Conclusion. Our findings suggest that rituximab may stabilise lung function and improve skin fibrosis in a proportion of patients with SSc who did not respond to previous immunosuppressive treatment.

Key words. *Systemic sclerosis, rituximab, interstitial lung disease, skin fibrosis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: T. Shevtsova, Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. tpshevcova@gmail.com.

To cite: Shevtsova T, Nadtocheeva V, Nimiritskaya S, et al. Rituximab in systemic sclerosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):31-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-31-35.