

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО

«Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

⁴ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

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

²Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-

Amurskogo str., 35

³National Medical Research Center for Endocrinology 117036, Russian Federation, Moscow,

Dm. Ulyanova str., 11

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Entuziastov Highway, 86

Контакты: Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru

Contacts: Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 06.09.2023

Принята 18.09.2023

Ритуксимаб в лечении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии. Возможности и ограничения

Т.С. Паневин^{1,2}, Е.Г. Зоткин¹, Е.А. Трошина³, Г.В. Лукина^{1,4}

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20). Данный препарат широко применяется в ревматологии при лечении ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, некоторых системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов, а также в гематологии при лимфопролиферативных заболеваниях. Введение РТМ приводит к деплеции В-лимфоцитов через различные механизмы, включая антителозависимый и комплемент-зависимый цитотоксический эффекты, а также регуляцию апоптоза. Учитывая механизм аутоиммунного повреждения при болезни Грейвса — аутоиммунном заболевании щитовидной железы, сопровождающимся тиреотоксикозом и эндокринной офтальмопатией (аутоиммунным поражением вспомогательного аппарата глаза), — применение РТМ может быть эффективным при данных заболеваниях. В обзоре рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований применения различных доз РТМ при данных заболеваниях. **Ключевые слова:** ритуксимаб, болезнь Грейвса, диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия. **Для цитирования:** Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Трошина ЕА, Лукина ГВ. Ритуксимаб в лечении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии. Возможности и ограничения. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):545–553.

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF GRAVES' DISEASE AND ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY. OPPORTUNITIES AND LIMITATIONS

Taras S. Panevin^{1,2}, Evgeniy G. Zotkin¹, Ekaterina A. Troshina³, Galina V. Lukina^{1,4}

Rituximab is a chimeric (mouse and human) monoclonal antibody against B-lymphocytes (CD20). This drug is widely used in rheumatology in the treatment of rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, some systemic connective tissue diseases and vasculitis, as well as in hematology in lymphoproliferative diseases. Administration of rituximab leads to depletion of B-lymphocytes through various mechanisms, including antibody-dependent and complement-dependent cytotoxic effects, as well as the regulation of apoptosis. Considering the mechanism of autoimmune damage in Graves' disease, an autoimmune thyroid disease accompanied by thyrotoxicosis and endocrine ophthalmopathy (an autoimmune lesion of the accessory apparatus of the eye), the use of rituximab may be effective in these diseases. The review considers the currently available results of studies on the use of various doses of rituximab in these diseases. **Key words:** rituximab, Graves' disease, diffuse toxic goiter, endocrine ophthalmopathy. **For citation:** Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA, Lukina GV. Rituximab in the treatment of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Opportunities and limitations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):545–553 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-545-553

Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП), или орбитопатия Грейвса, является аутоиммунным воспалительным заболеванием, поражающим структуры вспомогательного аппарата глаза у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ). Наиболее часто ЭОП ассоциирована с болезнью Грейвса (БГ) — диффузным токсическим зобом (ДТЗ), однако она также может встречаться у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом без лабораторных и клинических признаков тиреотоксикоза. В некоторых случаях ЭОП может предшествовать дебюту аутоиммунного заболевания ЩЖ вплоть до нескольких лет. Кроме того, симптомы ЭОП могут появляться как одновременно с развитием тиреотоксикоза, так и через несколько месяцев или даже лет после дебюта ДТЗ [1]. Отмечено, что МР-признаки ЭОП могут быть выявлены у 70% пациентов с ДТЗ даже в отсутствии клинических

симптомов [2]. Распространенность ЭОП варьирует от 3 до 16 на 100 000 человек и более выражена среди женщин [3].

Основные симптомы ЭОП включают фотофобию, слезоточивость, ощущение инородного тела, ретробульбарную боль в покое и при движениях глазных яблок. При поражении глазодвигательных нервов или выраженном одностороннем экзофтальме может присутствовать диплопия. При объективном осмотре выявляется отечность и покраснение век и конъюнктивы, при выраженном отеке ретробульбарной клетчатки определяется экзофтальм. Иногда данные симптомы могут носить ассиметричный, а в более редких случаях даже односторонний характер [4].

Выраженность симптомов и вероятность угрозы потери зрения определяют прогноз и тактику лечения. При естественном течении заболевания можно выделить активную фазу с выраженным воспалительным процессом, обычно продолжающуюся

до двух лет, которая в последующем сменяется неактивной фазой. К факторам риска развития и прогрессирования ЭОП при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ относят курение, мужской пол, нарушение функции щитовидной железы (манифестный тиреотоксикоз или гипотиреоз), терапия радиоактивным йодом, а также высокий уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [5].

Для оценки активности ЭОП применяется шкала CAS (Clinical Activity Scores), включающая следующие 7 симптомов: спонтанная ретробульбарная боль; боль, индуцированная взглядом вверх или вниз; покраснение век; покраснение конъюнктивы; отечность карункулы или складки; отечность века; отечность конъюнктивы. Оценка производится бинарным способом. ЭОП считается активной при наличии трех и более баллов. Расширенный вариант CAS дополняется такими клиническими признаками, как увеличение экзофтальма ≥ 2 мм, снижение подвижности глаз $\geq 8^\circ$ или снижение остроты зрения за последние 1–3 месяца [6]. Определение тяжести ЭОП в настоящее время осуществляется по более удобной в практическом плане классификации Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO, European Group on Graves' orbitopathy) (табл. 1).

Таблица 1. Классификация тяжести эндокринной офтальмопатии [6]

Степень тяжести	Проявления
Умеренная	Один или более признаков из следующих: уплотнение века < 2 мм; умеренное вовлечение мягких тканей; экзофтальм < 3 мм больше нормального; отсутствие/периодическая диплопия.
Среднетяжелая	Два или более признаков из следующих: уплотнение века ≥ 2 мм; среднетяжелое вовлечение мягких тканей; экзофтальм ≥ 3 мм больше нормального; непостоянная/постоянная диплопия.
Очень тяжелая (угрожающая потере зрения)	Наличие дистиреоидной оптической нейропатии и/или вовлечение роговицы

В патогенезе воспаления при орбитопатии Грейвса важное значение имеет воздействие антииреоидных антител, продуцируемых В-лимфоцитами. Считается, что стимуляция фибробластов периорбитальных тканей антииреоидными антителами (наиболее часто — антителами к рецептору ТТГ) приводит к увеличению продукции компонентов межклеточного матрикса и синтезу провоспалительных цитокинов (в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-12 и ИЛ-17) [7]. Другими важными молекулами, которые могут участвовать в патогенезе ЭОП, являются хемокины CXCL9, CXCL10, CXCL11 и их рецептор CXCR3 [8]. Эффекты данных цитокинов реализуются при участии интерферона-гамма и фактора некроза опухоли α , принимая участие в Th1-опосредованном иммунном ответе [9].

Длительное время основой терапии ЭОП было проведение пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК), которое в случае недостаточной эффективности дополнялось оперативной орбитальной декомпрессией, а также

хирургическими манипуляциями на веках. Относительно недавно EUGOGO в обновленных рекомендациях указала на необходимость использования иммуносупрессанта микрофенолата мофетила в дополнение к пульс-терапии ГК при ЭОП среднетяжелого течения в качестве терапии первой линии, основываясь на положительных результатах его применения в крупных рандомизированных исследованиях [6]. Однако с учетом «многогранности» патогенеза ЭОП в тех же рекомендациях представлен большой спектр иммуносупрессивных препаратов, применение которых может влиять на активность и течение ЭОП (таких как циклоспорин, азатиоприн, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В качестве терапии второй линии могут быть использованы тебутумумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб. При недостаточной эффективности лечения данными лекарственными средствами также может быть использована лучевая терапия орбит.

Ритуксимаб (РТМ) — химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20) — имеет длительную историю применения при ЭОП [10]. Данный препарат широко применяется в ревматологии при лечении ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, некоторых системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов, а также в гематологии при лимфопролиферативных заболеваниях [11–16]. Введение РТМ приводит к деплеции В-лимфоцитов через различные механизмы, включая антителозависимый и комплемент-зависимый цитотоксический эффекты, а также регуляцию апоптоза [17]. Учитывая механизм аутоиммунного повреждения при БГ и ЭОП, применение РТМ может быть обосновано при данных заболеваниях. В 2003 году, основываясь на понимании возможного вовлечения В-лимфоцитов в патогенез ЭОП, впервые было предложено применение РТМ для лечения активной фазы среднетяжелого и тяжелого течения заболевания [18].

Другим важным аспектом, актуализирующим изучение влияния РТМ на БГ и ЭОП, является возможность сочетания аутоиммунного заболевания ЩЖ и ревматических заболеваний (т. н. аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых 3d-типа), при лечении которых он может быть эффективным [19]. По данным исследования S.M. Ferrag и соавт., среди 3209 пациентов с БГ встречаемость аутоиммунных заболеваний неэндокринных органов была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и составила 16,7%. Среди ревматических заболеваний статистически значимо чаще встречались ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка и ревматическая полимиалгия. Следует отметить, что частота аутоиммунных заболеваний была выше при наличии ЭОП (18,9% против 15,6%; $p=0,02$) [20].

До настоящего времени в отечественной литературе не проводился анализ данных об эффективности применения РТМ при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ и ЭОП, что и послужило причиной написания настоящего обзора. Поиск литературных источников осуществлялся с помощью системы PubMed с использованием ключевых слов: «Graves'» и «rituximab». Были найдены 228 публикации, из которых в окончательный анализ с учетом соответствия тематики обзора и доступности вошла 21 работа.

Следует отметить, что РТМ не зарегистрирован для лечения болезни Грейвса и ЭОП и назначается исключительно вне клинических показаний («off-label»).

Результаты основных исследований

Влияние РТМ на течение болезни Грейвса. Впервые применение РТМ при БГ было описано D. El Fassi и соавт. в 2006 г. [21]. Через 1 год были опубликованы результаты пилотного исследования, в котором одна группа пациентов получала лечение тиреостатиками в виде монотерапии, а другая — в сочетании с РТМ ($n=10$ для каждой группы). Через 12 месяцев 40% пациентов в группе РТМ оставались в эутиреоидном состоянии, в то время как в группе монотерапии тиреостатиками таких пациентов осталось лишь 10% [22].

В другом исследовании среди 13 пациентов с рецидивирующей БГ терапия РТМ проводилась двукратно в соответствии с инструкцией (в дозе 1000 мг). При последующем 27-месячном наблюдении ремиссии БГ (достижения эутиреоидного статуса) удалось достичь у 9 из 13 пациентов [23].

В еще одно проспективное исследование было включено 27 пациентов в возрасте 12–20 лет в дебюте заболевания, которым осуществлялось однократное введение ритуксимаба в дозе 500 мг с последующим титрованием анти тиреоидных препаратов. Через 2 года наблюдения почти у 50% пациентов (13 из 27) сохранялся эутиреоз. При этом общепопуляционные данные свидетельствуют о том, что достижение эутиреоза на фоне терапии тиреостатиками удается достичь лишь в 20–30% случаев [24].

Влияние РТМ на уровень антител к рецептору ТТГ. Высокий титр АТ-рТТГ играет определенную роль в развитии самого заболевания и ассоциируется с тяжестью ЭОП [25]. Известно, что рецептор к ТТГ экспрессируется в адипоцитах периорбитальных тканей [26]. В одном из исследований было показано, что после введения РТМ было отмечено статистически значимое снижение титра анти тиреоидных антител, однако это состояние не сопровождалось изменением активности заболевания и тяжести ЭОП [27]. Вместе с тем в работе D. El Fassi и соавт. было установлено, что комбинированная терапия БГ метимазолом и РТМ приводила к продлению ремиссии по сравнению с группой, получавшей монотерапию метимазолом. При этом клиническое улучшение не сопровождалось статистически значимым снижением уровня АТ-рТТГ. В целом в обеих группах титр АТ-рТТГ уменьшился примерно на 15% [28]. Вместе с тем не во всех исследованиях регистрировался подобный эффект [29, 30]. Проведенный метаанализ 12 исследований с включением 152 пациентов с ЭОП, которым внутривенно был введен РТМ, продемонстрировал ограниченный эффект последнего на экзофтальм, однако было отмечено статистически значимое снижение титра АТ-рТТГ после 6-го и 12-го месяца наблюдения [31].

С учетом представленных противоречивых данных о влиянии РТМ на титр тиреоидстимулирующих антител, можно предполагать, что их уровень не может быть использован для оценки эффективности лечения. Кроме того, не только уровень антител может определять тяжесть ЭОП. Наконец, клинически значимое поражение глаз при БГ не всегда сопровождалось наличием АТ-рТТГ в высоком титре.

Влияние РТМ на ЭОП. Первыми проспективными рандомизированными исследованиями эффективности РТМ при ЭОП явились работы итальянских [32] и американских [33] авторов, опубликованные в 2015 г.

В исследовании M. Salvi и соавт. проводилась сравнительная оценка комбинированной терапии РТМ с внут-

ривенным введением метилпреднизолона и монотерапии ГК у пациентов с активной среднетяжелой ЭОП [32]. 15 пациентам (группа вмешательства) осуществлено двукратное введение РТМ в дозе 1000 мг с интервалом 2 недели, а 16 пациентов (группа сравнения) получили пульс-терапию ГК в соответствии с рекомендациями EUGOGO. Через 24 недели отмечалось статистически значимое снижение активности ЭОП по критериям CAS в обеих группах пациентов, однако если доля ответивших на лечение РТМ составляла 100%, то в группе сравнения положительный эффект был достигнут лишь в 69% случаев. Также было зарегистрировано снижение числа рецидивов в группе вмешательства при динамическом наблюдении через 52 и 76 недель от начала лечения. Реактивация ЭОП была отмечена у 5 пациентов, получавших внутривенно ГК, в то время как в группе ритуксимаба рецидивов отмечено не было. Офтальмохирургическое вмешательство было выполнено у 12 из 16 пациентов из группы сравнения и у 5 из 15 пациентов, получивших РТМ, в течение 76 недель наблюдения. Увеличение экзофтальма более 2 мм было установлено у 3 пациентов группы вмешательства и у 2 пациентов группы сравнения.

В исследовании M.N. Stan и соавт. сравнивалась терапия РТМ и плацебо применительно к пациентам с активной фазой среднетяжелого течения ЭОП [33]. Всего в исследование было включено 25 пациентов (12 в группе плацебо и 13 в группе ритуксимаба). Из них через 24 недели под наблюдением оставался 21 пациент, а через 52 недели — 19 пациентов. Обе группы были сопоставимы в отношении сопутствующих факторов, потенциально влияющих на течение ЭОП (пол, курение, предшествующая терапия, текущий тиреоидный статус, титр антител, клиническая активность по CAS). После 24 и 52 недель наблюдения были отмечены схожие результаты лечения, выразившиеся в снижении активности болезни по CAS и уменьшении экзофтальма в обеих группах. Кроме того, в группе пациентов, получавших РТМ, у двух из них развилась дистрофическая оптическая нейропатия. В последующем отдаленном периоде у 5 из 11 пациентов, получивших терапию РТМ, было проведено офтальмохирургическое лечение, в то время как оперативному лечению было подвергнуто 5 из 9 пациентов группы плацебо.

В этих двух исследованиях авторы указали на возможность развития транзиторного увеличения выраженности экзофтальма у больных, получивших РТМ, возвращающегося к исходным показателям после 24 и 52 недель наблюдения. В последующем оба научных коллектива совместно опубликовали анализ результатов собственных работ [34]. Было обращено внимание на некоторые различия в медико-демографических характеристиках пациентов. Так, в итальянском исследовании преобладали женщины, в то время как среди американцев превалировали мужчины. Оказалось, что итальянская когорта пациентов была моложе американской (средний возраст — 51,9 против 57,6 года соответственно). Другим фактором, обуславливающим более благоприятный ответ на терапию РТМ, может быть меньшая длительность ЭОП, что было показано в работе M. Salvi и соавт. [32]. Наконец, титр тиреоид-стимулирующих антител был также ниже в итальянской группе пациентов ($10,7 \pm 9,1$ против $28,1 \pm 23,4$ Ед/л). Интересно, что процент курящих пациентов был больше в итальянском исследовании, что может сопровождаться менее выраженным ответом на терапию ГК, однако на сегодняшний день нет данных,

позволяющих экстраполировать это влияние на эффективность терапии РТМ [35]. В последующие годы был опубликован ряд работ по оценке влияния РТМ на ЭОП. Большинство из них были одноцентровыми, нерандомизированными и включали небольшое количество пациентов.

В исследование D. Karasek и соавт. [27] было включено 10 пациентов в эутиреоидном статусе с активной среднетяжелой ЭОП (средний возраст составил $49,3 \pm 13,4$ года; средняя продолжительность заболевания — $8,9 \pm 5,7$ мес.). 6 пациентам была выполнена тиреоидэктомия, 3 пациентам проведена терапия радиоактивным йодом по поводу БГ (8 женщин и 2 мужчины) на предыдущих этапах болезни. 4 пациентов не ответили на стандартную терапию ГК, у 3 пациентов были рецидивы после предшествующей терапии ГК, а 3 пациента имели противопоказания к назначению стероидных гормонов. Всем пациентам было осуществлено однократное введение 100 мг РТМ. После терапии РТМ активность заболевания по CAS статистически значительно снизилась с $3,6 \pm 0,9$ балла и составила $2,0 \pm 0,8$ балла через 1 месяц, $0,8 \pm 0,4$ балла — через 6 месяцев, $0,4 \pm 0,9$ балла — через 1 год от начала анти В-клеточной терапии ($p < 0,01$). Все пациенты через 6 месяцев достигли ремиссии, однако у 1 пациента в последующем развился рецидив ЭОП. Наблюдалось снижение выраженности экзофтальма с $22,3 \pm 1,6$ до $21,1 \pm 1,8$ мм через 12 мес. ($p < 0,05$). Кроме того, депляция CD19⁺ и CD20⁺-клеток положительно коррелировала со снижением активности болезни по CAS через 6 и 12 месяцев наблюдения. Признаки тяжести заболевания, за исключением уменьшения экзофтальма, за все время наблюдения оставались прежними. У двух стероид-резистентных пациентов развилась дистироидная оптическая нейропатия, потребовавшая хирургической декомпрессии.

L. Eid и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое вошли 14 пациентов (средний возраст 60 лет) с активной среднетяжелой ЭОП (11 из них имели недостаточный ответ на терапию ГК), которым было введено по 1000 мг РТМ с интервалом 2 недели [36]. Большинство пациентов имели в анамнезе радикальное лечение БГ (тиреоидэктомия или терапия радиоактивным йодом), а также офтальмохирургическое вмешательство (орбитальной декомпрессии или операции на веках). Средний исходный показатель активности по шкале CAS составлял 4 из 10 баллов, а средняя длительность ЭОП — 26 месяцев. Улучшение по CAS хотя бы на 2 балла было достигнуто у 14,3% пациентов на 12-й неделе и у 35,7% — к 24-й неделе. Неактивная фаза ЭОП (CAS < 3) отмечалась на 12-й неделе у 4 из 14 пациентов, на 24-й неделе — у 7 из 14. Активность болезни по шкале CAS статистически значимо снизилась к 24-й неделе наблюдения по сравнению с исходной точкой. Уменьшение экзофтальма имело место у 3 из 9 пациентов. Не было выявлено статистически значимой динамики уровня АТ-рТТГ. У 60% пациентов были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции, главным образом во время первого введения, которые носили временный характер. У одного пациента после введения РТМ развились суставные и головные боли, что потребовало прекращения введения РТМ на дозе 225 мг/м². В отдаленном периоде между 6-м и 12-м месяцами у 41,7% больных наблюдались рецидивы ЭОП. Были выделены следующие негативные факторы эффективности терапии РТМ: большая длительность заболевания; более старший возраст; мужской пол; более низкие показатели активности CAS.

В ретроспективном многоцентровом исследовании, в которое были включены 40 пациентов с ЭОП с недостаточным ответом на внутривенную терапию ГК или с рецидивом активности после ее проведения, оценивался эффект РТМ, применявшийся по стандартной схеме (двукратное введение в дозе 1000 мг) [37]. Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 10,7$ года, преобладали женщины (67%). Средняя длительность ЭОП до назначения терапии РТМ составляла $19,1 \pm 27$ мес. Только 32% пациентов имели эутиреоидный статус до начала лечения РТМ. 32 пациента получили РТМ в качестве монотерапии ЭОП. В этой группе у одного пациента развился синдром высвобождения цитокинов, что послужило причиной отмены терапии. 8 пациентам была проведена декомпрессия орбиты (5 пациентам — до назначения РТМ). Авторы отметили, что в 26% случаев с недавним началом ЭОП (инструментально подтвержденным) с сопутствующим клиническим поражением органа зрения удалось достигнуть ремиссии. К 24-й неделе 20 из 31 пациента достигли статистически значимого улучшения по критериям CAS. Основной положительный клинический эффект выражался в снижении воспалительной активности и улучшении зрительной функции, при этом улучшение глазодвигательной функции было зафиксировано лишь у одного пациента. Авторы обратили внимание на то, что необходимость последующей орбитальной декомпрессии после терапии РТМ была обусловлена более высокими показателями активности по CAS и более тяжелым течением ЭОП. Кроме того, к 24-й неделе в 63% случаев отмечалось снижение титра АТ-рТТГ. К основным ограничениям исследования следует отнести его ретроспективный характер и отсутствие группы сравнения. Более выраженный эффект отмечался у пациентов с более высоким исходным титром антител, в то время как курение ассоциировалось с менее выраженным ответом на терапию РТМ.

В 2022 г. были опубликованы результаты сравнительного 12-недельного ретроспективного исследования эффективности РТМ ($n=14$) и тоцилизумаба ($n=7$), моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6, при ЭОП [38]. Дозы тоцилизумаба составляли 8 мг/кг массы тела, препарат вводился каждые 4 недели (всего 4 введения); РТМ назначался в дозе 100 мг внутривенно двукратно с интервалом 2 недели. Все пациенты имели предшествующую неэффективность терапии ГК. По результатам исследования отмечено снижение активности по CAS хотя бы на 2 пункта в 100% случаев применения тоцилизумаба, и в 64% — ритуксимаба ($p=0,17$). Уменьшение активности по CAS составило $3,3 \pm 0,5$ балла у пациентов, получавших тоцилизумаб, против $2,5 \pm 1,9$ балла в группе ритуксимаба ($p=0,07$). Острота зрения, наличие диплопии, хемоз, величина глазной щели и частота обострений были схожи после проведения терапии обоими препаратами. Уровень АТ-рТТГ и выраженность экзофтальма статистически значимо снизились в обеих группах. Число последующих обострений ЭОП также было схожим. В целом результаты данного исследования говорят о сопоставимом эффекте двух ГИБП.

G. Vannucchi и соавт. проспективно наблюдали за 17 пациентами с ЭОП (14 с БГ и 3 с аутоиммунным тиреоидитом), получившими однократно 100 мг РТМ [39]. Средний возраст пациентов составил $51,5 \pm 11,6$ года, преобладали женщины ($n=14$). Длительность заболевания варьировала от 0,8 до 10,4 мес. 12 пациентов получали ГК. К 24-й неделе после введения препарата отмечалось

снижение активности по CAS с $4,56 \pm 0,96$ до $1,25 \pm 1,14$ балла ($p=0,001$). Через 24 недели неактивная фаза ЭОП отмечалась более чем у 90% пациентов. Тяжесть заболевания, оцененная по композитному офтальмологическому индексу (см. Обсуждение), уменьшилась у 58,3% (7 из 12 пациентов), оставалась в тех же пределах — у 3 из 12, выросла — у 2 из 12. Рецидивов ЭОП по результатам 72-недельного последующего наблюдения отмечено не было. При этом у 6 пациентов потребности в получении дополнительной терапии ЭОП не было, а 5 пациентам была проведена хирургическая декомпрессия, 7 пациентов перенесли оперативное лечение косоглазия и 2 человека — оперативное вмешательство на веках. Отмечалось также статистически значимое снижение титра тиреоид-стимулирующих антител после 24 недель наблюдения. Двум пациентам потребовалась хирургическая декомпрессия из-за развития дистиреоидной нейропатии между 12-й и 24-й неделями наблюдения. У одного пациента был отмечен ИР, потребовавший прекращения инфузии РТМ. Эффективность РТМ была выше у больных с более длительным течением ЭОП, однако средняя длительность ЭОП была относительно короткой (менее 1 года).

Недавно были опубликованы результаты проспективного китайского исследования, включавшего 7 пациентов (5 женщин и 2 мужчин) с клинически активной среднетяжелой ЭОП [40]. Возраст варьировал от 43 до 62 лет. Всем пациентам был назначен РТМ в дозе 125 мг/м^2 еженедельно на протяжении 4 недель с последующим наблюдением в течение 224 недель. Деpletion В-клеток наблюдалось у всех пациентов после инфузии РТМ. Клиническая активность по CAS снизилась с $4,86 \pm 0,69$ до $3,0 \pm 0,82$ через 5 недель после проведенного лечения ($p=0,033$) и оставалась статистически значимо ниже исходных значений в конце наблюдения ($p=0,001$). При завершающем осмотре наблюдалось статистически значимое уменьшение экзофтальма и толщины экстраокулярных мышц. Прогрессирования или рецидивов заболевания за время наблюдения не отмечалось. Данное исследование на сегодняшний день является самым продолжительным. В нем использовалась отличная от предыдущих исследований схема введения и доза РТМ. К основным ограничениям исследования относятся небольшая группа и отсутствие группы контроля. Кроме того, поддержание ремиссии в столь длительном периоде может быть связано как с эффективностью РТМ, так и с естественным течением заболевания.

Иммунологические аспекты эффективности РТМ при ЭОП. Предполагается, что положительный эффект РТМ в отношении БГ и ЭОП может быть связан не столько со снижением титра аутоантител, сколько с ингибированием продукции определенных провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6. Показано, что содержание ИЛ-6 и его растворимого рецептора было выше при ЭОП вне зависимости от функции ЩЖ и проводимой терапии, однако после достижения depletion В-лимфоцитов статистически значимого снижения данных показателей не отмечалось, несмотря на очевидное клиническое улучшение ЭОП [41]. Хотя следует отметить, что даже на фоне терапии ГК уровень ИЛ-6 статистически значимо не изменялся [30]. Таким образом, влияние РТМ на активность ЭОП не связано с изменениями гуморального иммунитета, а также с выработкой провоспалительных цитокинов. Предполагается, что способность В-клеток к презентации антигена и активации Т-хелперов (CD4^+) может играть клю-

чевую роль в патогенезе ЭОП, и возможное положительное влияние РТМ реализуется именно через данный механизм. На сегодняшний день концепция иммунологических механизмов реализации В-клетками воспалительного процесса при ЭОП включает активацию CD4^+ Т-лимфоцитов, регулирующих продукцию ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста β и интерферона γ . Также предполагается, что сохраняющийся уровень аутоантител к ткани щитовидной железы после введения РТМ может быть обусловлен тем, что CD20 не экспрессируется на долгоживущих плазматических [42].

Безопасность применения и режим дозирования. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения РТМ при аутоиммунных ревматических, эндокринных, неврологических, онкогематологических заболеваниях человека. Известно, что наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями, обусловленными введением РТМ, являются инфекции, поскольку он вызывает иммуносупрессию посредством отсроченной цитопении, в частности нейтропении и гипогаммаглобулинемии, особенно при продолжительной поддерживающей терапии, а также инфузионные реакции [43].

Оценка риска инфекции, связанной с воздействием РТМ, является сложной задачей, поскольку пациенты часто получают другие биологические и/или иммуносупрессивные препараты, а также ГК до начала терапии РТМ. Они имеют более высокую активность основного заболевания (например, у пациентов с ревматоидным артритом) и поражения внутренних органов (осложнения), обусловленные основным заболеванием, что может увеличить риск инфекций. По данным литературы, частота серьезных инфекций у пациентов, получавших РТМ, варьировала от 2,2 до 9,8 на 100 человеко-лет и статистически значимо не различалась при сравнении с другими ГИБП, такими как абатацепт и тоцилизумаб [44].

Инфузионные реакции (ИР) встречаются у 30–35% больных после первой инфузии РТМ при условии применения ГК в качестве премедикации. В ряде исследований было показано, что частота серьезных ИР равнялась 16 случаям на 100 пациенто-лет и оставалась стабильной при последующих курсах [45]. ИР чаще всего возникали при первой инфузии каждого курса и уменьшались при повторной и последующих инфузиях, а внутривенное введение ГК уменьшало частоту и тяжесть ИР примерно на 30% без изменения эффективности.

На фоне терапии РТМ у пациентов с ЭОП описано 6 случаев развития дистиреоидной оптической нейропатии, а также единичные случаи развития «синдрома высвобождения цитокинов», который, как предполагается, может лежать в основе развития вышеуказанной оптической нейропатии, что связано с разрушением В-клеток, инфильтрирующих ретробульбарные ткани с последующим развитием отека [27]. Считается, что введение РТМ лишь потенцирует уже существующую оптическую нейропатию.

Первоначально РТМ применялся в дозах в соответствии с инструкцией, а именно по 1000 мг дважды с интервалом в 14 дней, однако некоторые авторы считают, что даже доза в 100 мг способна вызывать клеточную depletion [46]. Ряд исследователей для уменьшения риска побочных эффектов без потери эффективности предпочитают начинать лечение пациентов с введения 100–500 мг препарата.

По результатам анализа 40 пациентов из двух открытых проспективных и одного рандомизированного

исследования, где пациентам с ЭОП назначалась терапия РТМ в дозах 100 мг, 500 мг однократно и 2000 мг суммарно при двукратном введении, отмечена схожая эффективность различных режимов и доз препарата, что выражалось в снижении активности заболевания при отсутствии статистически значимой разницы в длительности данного эффекта. Предполагается, что более высокие дозы могут оказать более выраженное положительное действие на развитие фиброза ретробульбарной клетчатки, снижая тем самым тяжесть диплопии [47].

Обсуждение

В настоящее время ведется поиск новых лекарственных средств для лечения пациентов с ЭОП при БГ. Проведен ряд исследований по использованию тепротумаба, тоцилизумаба и РТМ в качестве препаратов второй линии при среднетяжелой ЭОП.

Однако большинство исследований, в которых изучались эффекты РТМ, представлены небольшими выборками пациентов, и лишь несколько из них имели проспективный контролируемый характер, что может быть связано, с одной стороны, с относительно нечастым среднетяжелым течением ЭОП при БГ, с другой стороны — с недостаточным опытом применения РТМ при ЭОП, создающим определенные сомнения при решении его назначения. Основную проблему формирования доказательной базы эффективности РТМ при ЭОП представляет отсутствие унифицированной системы оценки. Наиболее часто используется шкала CAS, которая имеет определенные ограничения, в частности бинарный способ оценки. В большинстве проведенных исследований отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по данной шкале на фоне терапии РТМ. В то же время не отмечено выраженного влияния как в положительную, так и в отрицательную сторону на тяжесть течения ЭОП. В последнее время предлагается использовать унифицированную систему оценки влияния на офтальмологические параметры, отражающие тяжесть ЭОП, — так называемый «композитный офтальмологический индекс». Положительным эффектом предлагается считать уменьшение аперттуры века ≥ 2 мм, уменьшение аперттуры века, снижение более чем на 1 балл по пяти пунктам CAS (исключая субъективную, сообщаемую пациентом, спонтанную боль или боль, вызванную движением глаз), уменьшение экзофтальма на ≥ 2 мм и увеличение объема движений глазных мышц на $\geq 8^\circ$ [48].

Исследования частоты рецидивов ЭОП в целом показали противоречивый характер. Имеются как положительные результаты поддержания ремиссии в течение длительного срока наблюдения (до 72 недель) [26, 39, 46], так и менее оптимистичные данные [43].

Важно отметить и особенности механизма действия РТМ, влияющие на его эффективность, время наступления и продолжительности эффекта. Независимо от типа аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к деплеции В-клеток, выраженность которой коррелирует с эффективностью терапии. В последующем уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 месяцев, скорость репопуляции этих клеток существенно варьирует у пациентов с аутоиммунной патологией. Наряду с деплецией В-клеток, РТМ оказывает прямое или опосредованное действие на Т-клеточный иммунный ответ (снижение содержания

CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в периферической крови), степень подавления которого также ассоциируется с эффективностью терапии [49].

В исследованиях REFLEX и DANCER среди пациентов с ревматоидным артритом деплеция В-клеток была достигнута у всех пациентов, получавших РТМ, и сохранялась до 24 недель; некоторое восстановление уровня В-клеток наблюдалось к 16-й неделе [50, 51]. Аналогичные данные, согласно которым истощение уровня В-лимфоцитов в периферической крови наблюдается к 12-й неделе и сохраняется до 28-й недели после курса РТМ, получены J. Higashida и соавт. [52]. В исследовании А.С. Авдеевой и соавт. полная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов при терапии ревматоидного артрита РТМ 600 мг 2 раза с интервалом 2 недели через 12 недель отмечалась у всех пациентов и сохранялась через 24 недели в 70% случаев [53, 54].

Наиболее важными прогностическими факторами эффективности РТМ при ЭОП, согласно результатам представленных исследований, являются более молодой возраст, женский пол, а также меньшая продолжительность ЭОП. С другой стороны, важно понимать, что в большинстве исследований значительная часть пациентов с ЭОП уже имели анамнез неэффективной терапии ГК, что может обуславливать в целом меньшую эффективность РТМ из-за более тяжелого течения заболевания.

Восприятие пациентом заболевания и исход одинаково важны при оценке эффективности лечения. В связи с этим рекомендуется оценивать качество жизни пациентов, предоставляя им соответствующие стандартизированные опросники до и после проведения лечения ЭОП с целью динамической оценки влияния терапии на восприятие пациентами своего заболевания [6]. Так, в исследовании M.N. Stan и соавт. сообщалось о схожих результатах оценки качества жизни в группах РТМ и плацебо [33], однако в исследовании M. Salvi и соавт. отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни в группе РТМ по сравнению с группой терапии ГК [32]. В исследовании G. Vannucchi и соавт. после терапии РТМ более чем у половины пациентов отмечалось улучшение зрительной функции и внешнего вида, обусловленного экзофтальмом [30].

Можно представить несколько аргументов в пользу приоритетного назначения РТМ в качестве препарата второй линии (согласно EUGOGO) у части пациентов с ЭОП. Основным преимуществом является возможное модифицирующее влияние на естественное течение БГ, что подтверждается большим числом пациентов, достигших стабильной ремиссии [23]. Можно предполагать, что в будущем схожий эффект будет обнаружен и в плане течения ЭОП. Другим преимуществом может быть меньшая кратность введения РТМ.

Важной проблемой второй линии терапии среднетяжелой ЭОП является выбор ГИБП, которые представлены тепротумабом, тоцилизумабом и РТМ. Сравнительная оценка эффективности применения данных препаратов при среднетяжелом течении ЭОП была проведена в метаанализе Y. Hu и соавт. в 2023 году [55]. Среди 12 исследований, включавших суммарно 448 пациентов, было отмечено, что тоцилизумаб имел наибольшую эффективность по сравнению с тепротумабом и РТМ. В плане снижения экзофтальма тоцилизумаб также был более эффективен. По влиянию на диплопию наилучшие результаты были представлены у тепротумаба. Наибольшую безопасность терапии продемонстрировал тоцилизумаб, далее — РТМ и тепротумаб.

L. Bartalena и M.L. Tanda в своем литературном обзоре указали на то, что РТМ обладает неоднозначной эффективностью при лечении ЭОП, при этом, если эффект развивается, то он сохраняет свою устойчивость. В то же время продолжительность положительного действия тоцилизумаба и тепротумаба пока остается до конца не изученной из-за отсутствия длительных наблюдений [56]. В работах, посвященных применению тепротумаба (моноклонального антитела к рецептору инсулиноподобного фактора роста 1) при среднетяжелом течении ЭОП были продемонстрированы впечатляющие результаты, выразившиеся в уменьшении экзофтальма, проявлений диплопии, снижении активности болезни более чем у 80% пациентов [57, 58]. Столь значимый клинический эффект может быть обусловлен принципиально иной точкой приложения препарата. Основным ограничением его применения являются высокая стоимость и относительно небольшой опыт использования по сравнению с РТМ и тоцилизумабом и, следовательно, недостаточное количество информации об отдаленных побочных эффектах [59]. Тем не менее, именно тепротумаб стал первым в мире лекарственным препаратом, зарегистрированным для лечения ЭОП. Причем возможно переключение с РТМ или тоцилизумаба на тепротумаб, поскольку противопоказаний к этому не установлено.

Заключение

Консервативное лечение эндокринной орбитопатии остается весьма сложной задачей. Применение ГК в качестве средств первой линии приводит к достижению ремиссии только у половины больных в активной фазе болезни. В связи с этим особые надежды возлагаются на генно-ин-

женерные биологические препараты в сочетании с ГК. Наибольший опыт накоплен в отношении РТМ. Проведены клинические исследования, которые свидетельствуют о наличии определенных перспектив его применения. Вместе с тем обобщенные результаты лечения ЭОП РТМ получить достаточно трудно в связи с различиями в дизайне исследований, сроках наблюдения, дозе и кратности применения препарата. Детальный анализ результатов исследований и механизмов действия РТМ послужил поводом его применения при многих иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Было доказано, что препарат может применяться как при резистентных формах болезни, так и в качестве препарата первой линии. Отмечено нарастание эффекта после каждого курса РТМ. Такой подход может быть оправдан и при лечении ЭОП, которое должно проводиться в специализированных отделениях стационаров с опытом проведения генно-инженерной биологической терапии. Потенциальные положительные эффекты РТМ при своевременном назначении и тщательная оценка безопасности применения при БГ и ЭОП могут стать основными направлениями дальнейших исследований.

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 / REFERENCES

1. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8): 726-738. doi: 10.1056/NEJMra0905750
2. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: Epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014;53(5):353-360. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1518
3. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1443-1449. doi: 10.1210/jc.2012-3873
4. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2004;20(3):224-225. doi: 10.1097/01.iop.0000124675.80763.5a
5. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993
6. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al.; EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479
7. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(2):177-185. doi: 10.1097/WNO.0000000000000132
8. Mysliwiec J, Palyga I, Kosciuszko M, Kowalska A, Gorska M. Circulating CXCL9 and CXCL10 as markers of activity of Graves' orbitopathy during treatment with corticosteroids and telradioradiotherapy. *Horm Metab Res*. 2012;44(13):957-961. doi: 10.1055/s-0032-1316352
9. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388
10. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 1):859-866. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x
11. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ, Васильев ВИ, Антелева ОА, Александрова ЕН, и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, Vasiliev VI, Antelava OA, Aleksandrova EN, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
12. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(Прил 1):3-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Soloviyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(Suppl 1):3-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
13. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):

- 539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
14. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ, Черняева ЕВ, Устюгов ЯЮ, Улитин АВ, и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):201-210. [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, Chernyaeva EV, Ustyugov YYu, Ulitin AB, et al. Developments of russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-210 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
 15. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ, Князева ЛА, Марусенко ИМ, Несмеянова ОБ, и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):351-359. [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, Knyazeva LA, Marusenko IM, Nesmeyanova OB, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of phase III (alterra) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-359 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
 16. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 17. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 “what do B-cells do?”. *Clin Immunol*. 2005;117(3):207-213. doi: 10.1016/j.clim.2005.08.006
 18. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab—a targeted therapy for Graves’ disease and autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett*. 2003;88(1):85-86. doi: 10.1016/s0165-2478(03)00032-4
 19. Паневин ТС, Молашенко НВ, Трошина ЕА, Головенко ЕН. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(2):92-99. [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: Current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-99 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket9641
 20. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenega S, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves’ disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001
 21. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves’ disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):623-632. doi: 10.1530/eje.1.02140
 22. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedüs L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves’ disease: A controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1769-1772. doi: 10.1210/jc.2006-2388
 23. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, Corssmit EP, Huizinga TW, et al. Rituximab in relapsing Graves’ disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):609-615. doi: 10.1530/EJE-08-0084.
 24. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadia A, Barratt T, Davies JH, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):743-754. doi: 10.1210/clinem/dgab763
 25. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Choi YJ, Lee SY, Yoon JS. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves’ orbitopathy. *Yonsei Med J*. 2013;54(4):1033-1039. doi: 10.3349/ymj.2013.54.4.1033
 26. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, Ankita, Kaur A, Saxena SK. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: Current and future perspectives. *Curr Eye Res*. 2020;45(11):1325-1341. doi: 10.1080/02713683.2020.1776331
 27. Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, Kalitova J, Schovanek J, Frysak Z. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves’ orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol*. 2017;68(5):498-504. doi: 10.5603/EP.a2017.0040
 28. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedüs L, Nielsen CH. Treatment of Graves’ disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol*. 2009;130(3):252-258. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.007
 29. Supronik J, Szelachowska M, Kretowski A, Siewko K. Rituximab in the treatment of Graves’ orbitopathy: Latest updates and perspectives. *Endocr Connect*. 2022;11(12):e220303. doi: 10.1530/EC-22-0303
 30. Vannucchi G, Campi I, Bonomi M, Covelli D, Dazzi D, Currò N, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves’ orbitopathy: Effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(3):436-443. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04191.x
 31. Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves’ ophthalmopathy: A meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2021;20(2):279-286. doi: 10.1007/s42000-021-00282-6
 32. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves’ orbitopathy: A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):422-431. doi: 10.1210/jc.2014-3014
 33. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves’ orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):432-441. doi: 10.1210/jc.2014-2572
 34. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves’ orbitopathy – Lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):101-109. doi: 10.1530/EJE-16-0552
 35. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):145-151. doi: 10.1111/cen.12222
 36. Eid L, Coste-Verdier V, Longueville E, Ribeiro E, Nicolescu-Catargi B, Korobelnik JF. The effects of rituximab on Graves’ orbitopathy: A retrospective study of 14 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(5):1008-1013. doi: 10.1177/1120672119845224
 37. Deltour JB, d’Assigny Flamen M, Ladsous M, Giovansili L, Cariou B, Caron P, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves’ orbitopathy: A retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(9):2013-2021. doi: 10.1007/s00417-020-04651-6
 38. Bennedjaj A, Bouheraoua N, Gatifossé M, Dupasquier-Fediaevsky L, Errera MH, Tazartes M, et al. Tocilizumab versus rituximab in patients with moderate to severe steroid-resistant Graves’ orbitopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(2):500-505. doi: 10.1080/09273948.2020.1808688
 39. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Currò N, Lazzaroni E, Palomba A, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves’ orbitopathy. *Thyroid*. 2021;31(5):821-828. doi: 10.1089/thy.2020.0269
 40. Wang Y, Hu H, Chen L, Zhang H, Yang T, Xu X, et al. Observation study of using a small dose of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy in seven Chinese patients: One pilot

- study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1079852. doi: 10.3389/fendo.2022.1079852
41. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2976-2979. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768861
 42. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4291-4299. doi: 10.1210/jc.2013-1804
 43. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-1502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
 44. Varley CD, Winthrop KL. Long-term safety of rituximab (risks of viral and opportunistic infections). *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(9):74. doi: 10.1007/s11926-021-01037-3
 45. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37(3):558-567. doi: 10.3899/jrheum.090856
 46. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Introna M, Rossi S, Bonara P, et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: New insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(1):122-124. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.1215
 47. Campi I, Vannucchi G, Muller I, Lazzaroni E, Currò N, Dainese M, et al. Therapy with different dose regimens of rituximab in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:790246. doi: 10.3389/fendo.2021.790246
 48. Bartalena L, Wiersinga WM. Proposal for standardization of primary and secondary outcomes in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2020;9(Suppl 1):3-16. doi: 10.1159/000510700
 49. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
 50. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al.; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-1400. doi: 10.1002/art.21778
 51. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-2581. doi: 10.1056/NEJMoa032534
 52. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor — A treatment. *Rheumatology*. 2005;32:2109-2115.
 53. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):295-303. [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
 54. Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА, Рыбакова ВВ, Насонов ЕЛ. Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(4):30-36. [Avdeeva AS, Cherkasova MB, Kusevich DA, Rybakova VV, Nasonov EL. Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(4):30-36 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36
 55. Hu Y, Chen J, Lin K, Yu X. Efficacy and safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1160936. doi: 10.3389/fendo.2023.1160936
 56. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292(5):692-716. doi: 10.1111/joim.13524
 57. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-352. doi: 10.1056/NEJMoa1910434
 58. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-1761. doi: 10.1056/NEJMoa1614949
 59. Bartalena L, Marinò M, Marcocci C, Tanda ML. Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: Moving problems from eyes to ears? *J Endocrinol Invest*. 2022;45(7):1455-1457. doi: 10.1007/s40618-022-01791-w

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Трошина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

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