

Роль ритуксимаба в терапии эндокринной офтальмопатии

М.К. Хачатрян¹, К.С. Попова², Х.Д. Набиев³, Д.Д. Гильманова⁴,
Д.О. Федорякина¹, А.Д. Паутова⁵, Ю.Ф. Ашарапова⁴, Е.А. Казак¹,
А.В. Пономаренко⁶, П.Х. Магомедова⁴, А.В. Новикова⁷,
С.В. Родионова⁸, Е.В. Степанов³

¹Ростовский ГМУ, Ростов-на-Дону, ²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, ³Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, ⁴Башкирский ГМУ, Уфа, ⁵Самарский ГМУ, Самара, ⁶Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, ⁷Курский ГМУ, Курск, ⁸Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

Для корреспонденции:
М.К. Хачатрян. Ростов-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29.
marina.khachatryan.81@list.ru

Для цитирования:
Хачатрян М.К., Попова К.С., Набиев Х.Д. и др. Роль ритуксимаба в терапии эндокринной офтальмопатии. Клиническая фармакология и терапия 2023;32(3):72-80 [Khachatryan M, Popova K, Nabiev K, et al. Rituximab for treatment of endocrine ophthalmopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(3):72-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-72-80.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — угрожающее зрению и обезображивающее экстра-тиреоидное проявление болезни Грейвса, которое часто ухудшает качество жизни пациентов, вызывая тяжелые социальные и психологические последствия. Внутривенные глюкокортикостероиды остаются основой лечения ЭОП, однако их эффективность часто неудовлетворительная, а частота рецидивов высокая. Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное моноклональное антитело, направленное против CD20 — поверхностного антигена на мембране В-клеток. Результаты клинических исследований РТМ у пациентов с ЭОП оказались обещающими, а его применение считают возможным вариантом терапии второй линии у пациентов, не ответивших на другие вмешательства, или при рецидиве заболевания. В настоящем обзоре обобщены доступные данные литературы по этой теме, включая два крупных рандомизированных контролируемых исследования. Обсуждаются потенциальные преимущества и ограничения терапии РТМ.

Ключевые слова. Эндокринная офтальмопатия, ритуксимаб, клинические исследования, гл.кортикостероиды, болезнь Грейвса.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) представляет собой аутоиммунное воспалительное поражение ретрокулярной ткани, развивающееся у пациентов с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. ЭОП чаще всего встречается при

гипертиреозе, но может наблюдаться и у эутиреоидных пациентов, опережая установление диагноза аутоиммунного заболевания щитовидной железы на месяцы или даже годы. С другой стороны, иногда ЭОП развивается через много лет после аутоиммунного заболевания щитовидной железы [1]. По данным магнитно-резонансной томографии, частота ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса достигает 70% [2]. Заболеваемость ЭОП у женщин и мужчин составляет 16,0 и 2,9 на 100 000 населения, соответственно [2-4].

Симптомы ЭОП включают в себя обильное слезотечение, ощущение инородного тела, светобоязнь и/или боль в глазах в покое и при фокусировании. Могут наблюдаться диплопия, размытость и нарушение цветоощущения. При осмотре обычно определяются отек или покраснение век и конъюнктивы, а также экзофтальм [5]. Тяжесть симптомов определяет прогноз и выбор метода лечения.

Естественное течение болезни включает в себя активную фазу, когда воспалительный процесс прогрессирует (до 24 мес), фазу плато, когда воспаление сохраняется, но не нарастает, и, наконец, неактивную фазу [6]. Отечественные авторы выделяют три формы ЭОП: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию [7]. ЭОП также разделяют на три стадии по степени компенсации патологического процесса: компенсация, субкомпенсация и декомпенсация. Это разделение соответствует тяжести заболевания (выраженности

симптомов) и не дает представления об активности процесса.

Выделяют несколько факторов риска тяжелого течения заболевания, в том числе мужской пол, курение, дисфункцию щитовидной железы, лечение радиоактивным йодом, высокие уровни антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), гиперхолестеринемия. Также изучались возможные генетические факторы риска, однако на сегодняшний день результаты этих исследований оказались неубедительными [8].

Считается, что при ЭОП воспаление в орбите происходит в основном за счет стимулирующего влияния антител к рТТГ, которые секретируются В-клетками, инфильтрирующими щитовидную железу. Как следствие, фибробласты периорбитальной ткани вызывают продукцию компонентов внеклеточного матрикса и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-12 и ИЛ-17 [9,10]. К специфическим хемокинам, которые также участвуют в патогенезе ЭОП, относятся лиганды CXCL9, CXCL10, CXCL11 и их рецептор CXCR3. Действие этих цитокинов опосредуется интерфероном- γ и фактором некроза опухоли- α , которые стимулируют фолликулярные клетки щитовидной железы и принимают участие в опосредованном Т-хелперами 1 (Th1) иммунном ответе [11,12]. Повышение уровня хемокинов Th1 в сыворотке наблюдается в активную фазу ЭОП, особенно на ранних стадиях заболевания, а также при болезни Грейвса, но не при токсическом узловом зобе [11,13-15]. Сообщалось, что метимазол снижает концентрацию CXCL10, а также титр антител к рТТГ [14,16].

В течение очень долгого времени основой лечения ЭОП было внутривенное введение глюкокортикостероидов (ГКС), за которым часто следовали костная декомпрессия орбиты или коррекция положения глаза в орбите (при вторичном косоглазии) и век (при ретракции). Лишь недавно Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) в обновленных рекомендациях предложила добавлять мофетила микофенолат к внутривенным ГКС в качестве терапии первой линии в активную фазу ЭОП средней и тяжелой степени, учитывая положительное влияние препарата на исход заболевания и частоту рецидивов, установленное в двух крупных рандомизированных исследованиях [17-19].

С учетом сложного патогенеза заболевания в случае плохого ответа на внутривенные ГКС или рецидива обсуждается возможность применения в качестве препаратов второй линии антипролиферативных агентов, таких как азатиоприн и циклоспорин, и генноинженерных биологических препаратов, в том числе тоцилизумаба (гуманизованного моноклонального антитела против рецептора ИЛ-6) и ритуксимаба (РТМ; химерного моноклонального антитела против поверхностного антигена на В-клетках) [17]. Высказано предположение, что большую роль в патогенезе ЭОП играет взаимодействие между рТТГ, активируемым антителами к рТТГ, и рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-

1), сверхэкспрессируемым в орбитальной соединительной ткани [20,21]. Результаты клинических исследований показали эффективность и безопасность тепротумаба – моноклонального антитела против рецепторов ИФР-1 в лечении умеренной и тяжелой ЭОП [22-24]. У части пациентов могут быть эффективными второй курс внутривенных ГКС или радиотерапия в сочетании с внутривенными или пероральными ГКС, хотя польза этих подходов убедительно не доказана.

Ритуксимаб при эндокринной офтальмопатии

РТМ – это химерное моноклональное антитело, имеющее вариабельный мышинный и константный человеческий регион, специфически взаимодействующее с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирующее иммунологические реакции, которые опосредуют лизис В-клеток [25]. РТМ вызывает истощение В-лимфоцитов за счет различных механизмов, включая антителозависимую и комплементзависимую цитотоксичность, регуляцию внутриклеточной концентрации несвязанного кальция и апоптоз [26]. Первоначально препарат применяли для лечения CD20+ В-клеточных лимфом, однако сегодня его используют и при различных аутоиммунных заболеваниях, например, системной красной волчанке, АНЦА-ассоциированных васкулитах и ревматоидном артрите [27,28].

Характеристика клинических исследований ритуксимаба при ЭОП представлена в табл. 1.

В 2003 г. Н. Hasselbalch отметил возможность использования РТМ для лечения активной ЭОП средней и тяжелой степени на основании накапливающихся данных о его эффективности при различных аутоиммунных заболеваниях и потенциальной роли В-клеток в их патогенезе [29]. В 2006 году L. Bartalena и M. Tanda высказали мнение о том, что среди многих новых агентов РТМ является перспективной молекулой, заслуживающей дальнейшего изучения [30], учитывая два случая успешного его применения для лечения ЭОП [31]. В 2013 году M. Salvi и соавт. в обзоре литературы указали на роль В-клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, особенно на способность В-клеток активировать CD4+ Т-клетки и их регулируемую функцию в отношении иммунного ответа человека посредством изменения продукции цитокинов (например, ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-6, лимфотоксина- α , трансформирующего фактора роста- β и интерферона- γ) [32]. По мнению авторов, сохранение антител к рТТГ или тиреостимулирующих антител (ТСАТ) после лечения обусловлено тем, что CD20 не экспрессируется на долгоживущих плазматических клетках, продуцирующих антитела и находящихся в костном мозге.

Были также обобщены результаты лечения ЭОП с помощью РТМ у 43 пациентов. Препарат в основном вводили дважды в дозе 1 г с двухнедельным интервалом, реже – в меньших дозах (500 мг дважды с интервалом в

ТАБЛИЦА 1. Характеристики клинических исследований ритуксимаба при терапии эндокринной офтальмопатии

Ссылка	Дизайн	Препараты	Доза	N	CAS		Ремиссия через 24 нед
					Исходно	24 нед	
Salvi M. и соавт. (2015) [44]	Проспективное	РТМ	2 × 1000 мг	15	4,4±0,7	0,6±3,0	100%
		ГКС	7,5 г	16	4,7±0,7	2,3±0,5	68,7%
Stan M. и соавт. (2015) [45]	Проспективное	РТМ	2 × 1000 мг	13	4,9±1,0	3,7±1,9	4/13
		Плацебо	-	12	5,3±1,0	3,8±1,4	2/12
Karasek D. и соавт. (2017) [36]	Проспективное	РТМ	1 × 100 мг	10	3,6±0,9	0,8±0,4	100%
Eid L. и соавт. (2020) [51]	Ретроспективное	РТМ	2 × 1000 мг	15	4 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-3,0)	50%
Deltour J. и соавт. (2020) [52]	Ретроспективное	РТМ	2 × 1000 мг	32	3,29±1,16	1,59±1,12	20/31
Benedjai A. и соавт. (2020) [53]	Ретроспективное	ТЦЛ	8 мг/кг 0, 4, 8, и 12 нед	7	5,0±0,5	1,2±0,9	-
		РТМ	2 × 1000 мг	14	4,0±1,2	1,9±1,7	-
Vannucchi G. и соавт. (2021) [54]	Проспективное	РТМ	1 × 100 мг	17	4,56±0,96	1,25±1,14	100%

Примечание: РТМ – ритуксимаб, CAS – clinical activity score, N – количество пациентов, ТЦЛ – тоцилизумаб

2 недели или однократно 100 мг). В целом клиническое улучшение было достигнуто у 91% пациентов, а средний балл по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score) через 16 недель снизился с 4,9 до 2,2 баллов. Кроме того, лечение РТМ в большинстве случаев вызывало улучшение показателей экзофтальмометрии по Гертелю, остроты зрения и подвижности глазных мышц. У нескольких пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием дистироидной оптической нейропатии (ДОН). Побочные эффекты отмечались у 13% пациентов, но большинство из них были незначительными и преходящими. Один случай смерти от инфаркта миокарда не был связан с лечением РТМ.

Исследования, проведенные в последующие годы, изменили представления о патогенезе ЭОП. Установлено, что важную роль в развитии заболевания играет сверхэкспрессия антител к рТТГ в периорбитальной ткани [33,34]. Имеются данные о корреляции между титрами антител к рТТГ и клинической активностью, а также тяжестью заболевания, хотя не все исследования подтверждают этот факт [35]. D. Karasek и соавт. наблюдали значительное снижение титров антител к рТТГ на фоне терапии РТМ, однако данный эффект не отражался на клинической активности и тяжести ЭОП [36]. Во многих исследованиях также было отмечено снижение титров антител к рТТГ после инфузии РТМ [37-40], однако в некоторых исследованиях они не изменились [41-43]. D. El Fassi и соавт. выявили значительное снижение стимулирующей активности антител к рТТГ (на 66±22%) при лечении РТМ и метимазолом в течение 21 дня, в то время как у пациентов, принимавших только метимазол, она недостоверно увеличилась в среднем на 33%. Титр антител к рТТГ снизился примерно на 15% в обеих группах [44]. G. Vannucchi и соавт. не выявили корреляции между изменениями титров ТСАТ и антител к рТТГ при лечении РТМ [42]. По данным недавно проведенного метаанализа 152 пациентов с ЭОП, принимавших участие в 12 исследованиях, лечение РТМ не оказывало влияния на титры антител к рТТГ через 1 мес, хотя через 6 и 12 мес было выявлено их статистически

значимое снижение [43].

Принимая во внимание противоречивые данные об изменениях титров антител к рТТГ и их связи с клинической активностью и тяжестью заболевания, можно предположить, что снижение титров антител скорее отражает естественное течение заболевания, а терапия РТМ не влияет на их продукцию.

Высказано предположение, что благоприятные эффекты РТМ могут быть следствием ингибирования продукции некоторых цитокинов, в основном ИЛ-6 или его растворимого рецептора. Концентрации данных молекул повышены в сыворотке пациентов с активной фазой ЭОП независимо от функции щитовидной железы или проводимой терапии, а после истощения В-клеток не наблюдалось значимого снижения концентрации ИЛ-6 или его рецептора несмотря на клиническое улучшение [44]. У пациентов, получавших ГКС, концентрации этих веществ также существенно не изменились [42].

Полученные данные свидетельствуют о том, что положительное влияние РТМ на воспалительный процесс при ЭОП не опосредовано изменениями гуморального иммунитета, в частности содержания провоспалительных цитокинов. Считается, что ключевую роль в патогенезе ЭОП играет способность В-клеток к презентации антигена и активации хелперных CD4+ Т-клеток, однако этот механизм до конца не изучен [36].

В американском рандомизированном контролируемом исследовании M. Stan и соавт. сравнивали РТМ в дозе 1 г дважды (n=12) и плацебо (n=13) у 25 пациентов с ЭОП [45]. Две группы были сходными по среднему возрасту, полу, статусу курения, предшествующему лечению ГКС, титрам антител к рТТГ, баллам CAS и продолжительности заболевания. Через 24 недели снижение CAS, которое было первичным критерием эффективности, было сопоставимым в группах РТМ и плацебо. Через 52 недели РТМ также не имел преимуществ перед плацебо по этому показателю. Степень изменения экзофтальма существенно не отличалась между группами. У 2 пациентов, получавших РТМ, наблюдали развитие ДОН. Доля пациентов, которым потребовалось оперативное вмешательство, составила

45% в группе РТМ и 56% в группе плацебо.

В итальянском рандомизированном клиническом исследовании М. Salvi и соавт. сравнили эффективность РТМ и внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с активной ЭОП умеренной или тяжелой степени [38]. Пятнадцать пациентов получили две инфузии РТМ по 1 г с интервалом в 2 недели, а 16 пациентов – терапию внутривенным ГКС по стандартной схеме EUGOGO. В группе РТМ было выявлено увеличение частоты ремиссии ЭОП через 24 недели по сравнению с группой сравнения (100% и 69%, соответственно), а также снижение частоты рецидивов через 52 и 76 недель. Увеличение выраженности экзофтальма (>2 мм) отмечено у 3 и 2 пациентов, получавших РТМ и внутривенный ГКС, соответственно. Оперативное вмешательство после 76 недель наблюдения в группе РТМ требовалось реже, чем в группе сравнения (33% и 75%, соответственно) [46].

Противоречивые результаты двух рандомизированных контролируемых исследований могут быть следствием различий между ними [47]. В итальянском исследовании большинство пациентов были женщинами, тогда как в американском исследовании была выше доля мужчин. Средний возраст пациентов был заметно ниже в итальянском исследовании (51,9 против 57,6 лет), что могло предрасполагать к благоприятному клиническому исходу [48]. Другим фактором, который может улучшить ответ на лечение, является более короткая продолжительность заболевания [49]. У пациентов, включенных в американское исследование, она была почти в три раза больше, чем в итальянском. Кроме того, в итальянском исследовании средний титр антител к рТТГ в группе РТМ был значительно ниже, чем у больных, получавших этот препарат в американском исследовании (10,7±9,1 и 28,1±23,4 МЕ/л, соответственно). В то же время в итальянском исследовании была выше доля курильщиков, хотя влияние курения на эффективность лечения РТМ у пациентов с ЭОП не изучено [50].

За последние несколько лет были опубликованы еще несколько клинических исследований РТМ у пациентов с активной ЭОП, хотя все они были небольшими, неконтролируемыми и одноцентровыми, что необходимо учитывать при интерпретации полученных данных.

D. Karasek и соавт. применяли РТМ в дозе 100 мг однократно у 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин в возрасте в среднем 49,3±13,4 лет с активной тяжелой или средне-тяжелой ЭОП (средняя продолжительность заболевания 8,9±5,7 мес) [36]. У всех пациентов определялся эутиреоз (тотальная тиреоидэктомия у 6 и лечение радиоактивным йодом у 3). Четверо пациентов были резистентными к ГКС (постоянная активность ЭОП несмотря на внутривенное введение препаратов этой группы), у 3 – развился рецидив ЭОП после предшествующего лечения ГКС, а у 3 – имелись противопоказания к внутривенным ГКС. Активность заболевания, которую оценивали с помощью CAS, значительно снизилась с 3,6±0,9 до 2,0±0,8 через 1 мес и до 0,8±0,4

через 6 мес ($p<0,01$). Через 6 мес у всех пациентов была достигнута ремиссия заболевания, однако у одного пациента в последующем наблюдался рецидив, который мог быть связан с возобновлением курения. Экзофтальм уменьшился с 22,3±1,6 до 21,1±1,8 мм через 12 мес ($p<0,05$). Кроме того, было отмечено снижение титра антител к рТТГ. Истощение CD19+ и CD20+ В-клеток положительно коррелировало со снижением CAS через 6 и 12 мес. У 2 пациентов, резистентных к ГКС, развилась ДОН, потребовавшая проведения орбитальной декомпрессии. В период наблюдения одному пациенту была выполнена плановая декомпрессия по поводу экзофтальма, сопровождавшегося периодическим спонтанным подвывихом глазного яблока. Других нежелательных явлений не наблюдали.

В 2020 году L. Eid и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования у 14 пациентов (11 из которых были резистентными к внутривенным ГКС) в возрасте в среднем 60 лет (от 55 до 69), получавших РТМ по поводу активной ЭОП средней или тяжелой степени [51]. РТМ вводили внутривенно по 1 г дважды с интервалом в 2 недели. Почти все пациенты получали внутривенные ГКС до начала исследования. В большинстве случаев использовались и другие методы лечения, такие как лучевая терапия, тиреоидэктомия, введение радиоактивного йода, орбитальная декомпрессия или коррекция положения век. Исходно медиана CAS составила 4 балла (от 3 до 4,5), а медиана продолжительности ЭОП – 26 мес (от 14 до 48). Один пациент был курильщиком, а 9 – ранее бросили курить. CAS снизился по крайней мере на 2 балла у 14% пациентов на 12-й неделе и у 36% на 24-й неделе, а частота ремиссии заболевания (CAS<3) в те же сроки составила 29% и 50%, соответственно. Выраженность экзофтальма на 24-й неделе уменьшилась у 3 из 9 пациентов. Уровни антител к рТТГ не изменились. У 60% пациентов отмечались побочные эффекты, которые чаще всего возникали во время первой инфузии и были легкими и преходящими. У одного пациента развилось обострение артрита и головные боли, что потребовало отмены РТМ. Случаев ДОН не наблюдали. Между 6 и 12 мес рецидив развился у 42% из 12 пациентов.

Таким образом, эффективность РТМ в этом исследовании была ниже, чем в других исследованиях, что могло быть связано с преобладанием мужчин, пожилым возрастом, большой продолжительностью заболевания и низким средним значением CAS.

В 2020 году были опубликованы результаты французского ретроспективного исследования у 40 пациентов с ЭОП, резистентной к терапии внутривенным ГКС, или с рецидивом заболевания после внутривенного введения ГКС [52]. Средний возраст пациентов – 51,2±10,7 года, большинство из них составляли женщины (67%) и курильщики (63%). Средняя продолжительность ЭОП до назначения РТМ – 19,1±27 мес. РТМ вводили дважды по 1 г с интервалом в 2 недели. Один пациент был исключен из исследования из-за тяжелого нежелательного явления (синдрома высвобождения цитокинов).

Восьми пациентам потребовалась декомпрессия зрительного нерва, в том числе у 5 – перед введением РТМ и у 3 – после его введения. Во время терапии только 32% пациентов находились в эутиреоидном состоянии. Критерием ответа считали снижение CAS или улучшение глазодвигательной или зрительной функции при отсутствии ухудшения любого из этих параметров. Через 24 недели на лечение РТМ ответили 65% пациентов. Введение РТМ оказывало благоприятное влияние как на воспалительную активность, так и на зрительную функцию, в то время как глазодвигательная функция улучшилась только в 1 случае. У пациентов, которым проводилась орбитальная декомпрессия, наблюдалось более тяжелое течение заболевания. Нарушения зрения имелись у всех пациентов, а средний CAS был выше. Тем не менее, снижение CAS было отмечено у 7 из 8 пациентов, а улучшение зрительной функции – у 5. Глазодвигательная функция не изменилась. Кроме того, через 24 недели было выявлено снижение титра антител к рТТГ на 63%. В целом переносимость лечения была хорошей. В данном исследовании РТМ применяли в качестве препарата второй линии после неудачного курса лечения внутривенным ГКС. В таких условиях улучшение у 65% пациентов может расцениваться как клинически значимое. Эффективность РТМ была значительно выше у пациентов с более высоким титром антител к рТТГ. Кроме того, была подтверждена отрицательная корреляция между курением и клиническими результатами терапии РТМ.

Во французском ретроспективном исследовании РТМ сравнивали с тоцилизумабом у пациентов с ЭОП, резистентной к внутривенным ГКС, или с рецидивом заболевания [53]. Тоцилизумаб вводили в дозе 8 мг/кг на 0, 4, 8 и 12 неделях, а РТМ – в дозе 100 мг дважды с интервалом в 2 недели. В исследование были включены 7 пациентов, получавших тоцилизумаб, и 14 пациентов, получавших РТМ. Снижение CAS как минимум на 2 балла, которое было первичным показателем эффективности, было достигнуто у всех пациентов, получавших тоцилизумаб, и 9 (64%) из 14 пациентов группы РТМ. По вторичным показателям эффективности (острота зрения, наличие диплопии, хемоз, апертура глаза и частота рецидивов) два препарата статистически значимо не отличались. Уровни антител к рТТГ и выраженность экзофтальма значительно уменьшились в обеих группах, в большей степени при применении тоцилизумаба. По мнению авторов, эффективность двух препаратов сопоставима. Более высокая частота ответа на лечение тоцилизумабом могла быть следствием различий между группами: более высокая доля мужчин, старший возраст и более высокие титры антител к рТТГ в группе РТМ. При этом оба препарата не оказывали существенного влияния на экзофтальм и диплопию.

В 2021 году были опубликованы результаты открытого проспективного исследования у 17 пациентов (болезнь Грейвса у 14 и тиреоидит Хашимото у 3) с ЭОП, которые получали РТМ однократно в дозе 100 мг [54]. Среди пациентов было 14 женщин и 3 мужчин,

средний возраст составил $51,5 \pm 11,6$ лет (от 28 до 72), а средняя длительность заболевания – $4,2 \pm 3,3$ мес (от 0,8 до 10,4). Двенадцать пациентов ранее получали ГКС, в то время как у 5 больных РТМ применяли в качестве первой линии терапии. Через 24 недели CAS снизился с $4,56 \pm 0,96$ до $1,25 \pm 1,14$ ($p=0,001$), а ремиссия заболевания была достигнута более чем >90% пациентов и не зависела от его продолжительности. Тяжесть заболевания (по комбинированной офтальмологической оценке) уменьшилась у 58,3% пациентов. В течение 72 недель рецидивов не зарегистрировали. Двум пациентам потребовалась хирургическая декомпрессия из-за развития ДОН между 12 и 24 неделями наблюдения. У одного пациента развилось серьезное нежелательное явление (синдром высвобождения цитокинов), которое потребовало прекращения инфузии РТМ. В остальных случаях переносимость препарата была хорошей. После завершения 72-недельного периода наблюдения 6 пациентов не нуждались в дополнительном лечении, 5 – была проведена плановая хирургическая декомпрессия, 7 – оперативное лечение по поводу косоглазия, а 2 – коррекция положения век. Через 24 недели было отмечено значительное снижение концентрации антител к рТТГ. Эффективность РТМ, в отличие от других исследований, была несколько выше у пациентов с большей продолжительностью заболевания, хотя во всех случаях она была относительно короткой. Данные о курении авторы не представили.

Профиль безопасности

Наиболее распространенными побочными эффектами РТМ являются инфузионные реакции, вызванные высвобождением провоспалительных цитокинов. По данным R. van Vollenhoven и соавт., у пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций при лечении РТМ не превышала таковую при применении плацебо и метотрексата [55]. При лечении РТМ не было отмечено увеличения риска развития злокачественных новообразований, а также инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с таковым во всей популяции больных ревматоидным артритом. Наиболее тревожным побочным эффектом была прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, которая развивалась редко в основном у пациентов с системной красной волчанкой, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

В рассмотренных нами исследованиях большинство побочных эффектов РТМ были легкими и преходящими. Их можно было предотвратить путем премедикации парацетамолом и/или ГКС. Серьезные нежелательные явления встречались значительно реже. Во всех вышеупомянутых исследованиях было зарегистрировано в общей сложности 6 случаев ДОН после лечения РТМ [40,49,58]. M. Salvi и соавт. сообщили о 2 случаях развития синдрома высвобождения цитокинов с временным отеком периорбитальной ткани, что потребовало отмены препарата и дополнительного лечения ГКС [50]. G. Vannucchi и соавт. и J. Deltour и соавт. наблюдали по

одному случаю синдрома высвобождения цитокинов в своих исследованиях [52,54]. M. Stan и соавт. в рандомизированном исследовании зарегистрировали 5 среднетяжелых или тяжелых нежелательных явлений в группе РТМ и только 1 – в группе плацебо.

Риск развития ДОН после введения РТМ является основной проблемой безопасности у пациентов с ЭОП. Предполагается, что внезапное высвобождение цитокинов из разрушенных В-клеток, инфильтрирующих ткани глаза, может сопровождаться внезапным отеком тканей и привести к развитию ДОН [48]. Некоторые авторы считают, что это происходит только при наличии субклинической формы ДОН. Высказано также предположение, что развитие ДОН отражает неэффективность лечения, а не побочное действие РТМ. Эту гипотезу подтверждают результаты рандомизированного клинического исследования M. Salvi и соавт., которые наблюдали один случай ДОН у пациента, получавшего внутривенный ГКС, и ни одного – в группе РТМ [50]. По мнению A. Blandford и соавт., РТМ может быть даже полезен для пациентов с ДОН, но авторы подчеркивают, что необходимы дополнительные исследования этого препарата [56].

Обсуждение

Серьезной проблемой при анализе результатов исследований РТМ у пациентов с ЭОП является отсутствие унифицированных критериев оценки эффективности. Чаще всего для определения активности болезни используют шкалу CAS, которая имеет очевидные ограничения, будучи субъективной и бинарной (т.е. подразумевает ответы на вопросы в формате да/нет) по своему характеру. Почти во исследованиях наблюдалось значительное снижение CAS, хотя степень изменения этого индекса варьировалась в широких пределах. Например, в рандомизированном итальянском исследовании он снизился с $4,4 \pm 0,7$ до $0,6 \pm 3,0$ балла через 24 недели [45], а в исследовании L. Eid и соавт. – с 4 до 3 баллов в течение того же срока [51].

Результаты анализа частоты достижения ремиссии заболевания ($CAS < 3$) при лечении РТМ также оказались неоднозначными. В исследованиях M. Salvi и соавт. [38] и D. Karasek и соавт. [36] она составила 100% через 24 недели, а в исследовании G. Vannucchi и соавт. – более 90% [42]. В то же время в исследовании M. Stan и соавт. ремиссия в конце периода наблюдения была достигнута менее чем у 50% пациентов [45]. В других исследованиях этот показатель занимал промежуточное положение между указанными значениями.

Чтобы оценить тяжесть экзофтальма при ЭОП, необходимо измерять аперттуру век, подвижность глаз, диплопию и некоторые другие параметры. Результаты проведенных исследований трудно сравнивать из-за различных подходов к представлению этих данных. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о том, что РТМ не оказывает существенного влияния на тяжесть заболевания. Почти во всех исследованиях

офтальмологические параметры существенно не изменились.

Недавно в клинических исследованиях у пациентов с ЭОП было предложено использовать офтальмологический индекс, включающий в себя следующие показатели: уменьшение аперттуры век ≥ 2 мм, снижение ≥ 1 балла по пяти пунктам CAS (исключая спонтанную боль или боль, вызванную фокусированием), уменьшение экзофтальма на ≥ 2 мм и увеличение сокращения глазных мышц на $\geq 8^\circ$ [57]. Этот показатель может оказаться полезным в будущих рандомизированных клинических исследованиях.

Частота рецидивов заболевания также отличалась в разных исследованиях РТМ. Некоторые авторы не наблюдали рецидивов ЭОП в течение 52 или 72 недель [36,42,46], в то время как длительность других исследований была короче или частота рецидивов оказалась выше. Например, в исследовании L. Eid и соавт. в течение в среднем 8 мес после введения РТМ рецидив ЭОС развился у 41,7% пациентов [51], а в исследовании A. Bannedja и соавт. частота рецидивов составила 28,6% (безрецидивная выживаемость – $18,0 \pm 3,5$ мес) [53]. В исследовании L. Eid и соавт. средний возраст пациентов был значительно больше, чем в других исследованиях [50]. Кроме того, в обоих исследованиях продолжительность заболевания была очень большой (в среднем 26 и 27 мес, соответственно), что также могло способствовать ухудшению результатов лечения.

ЭОП вызывает изменение как внешнего вида пациента, так и зрительных функций и может затруднить поиск работы, привести к ограничениям в различных видах деятельности и отказу от социальной жизни. Даже заболевание, которое расценивается по офтальмологическим критериям как легкое, может резко ухудшить качество жизни пациента. В связи с этим в клинических исследованиях целесообразно оценить качество жизни с помощью стандартизованного опросника [17]. M. Stan и соавт. сообщили об аналогичном улучшении качества жизни в группах РТМ и плацебо [45]. В исследовании M. Salvi и соавт. РТМ вызывал значительное улучшение качества жизни пациентов с ЭОП, в то время как внутривенный ГКС практически не оказывал на него влияния [38]. G. Vannucchi и соавт. в проспективном исследовании малых доз РТМ наблюдали улучшение качества жизни более чем у половины пациентов с ЭОП [42]. Надеемся, что будущие исследования будут в большей степени сосредоточены на проблеме качества жизни пациентов с ЭОП.

При анализе эффективности РТМ необходимо учитывать характеристику пациентов, включенных в исследование. Важное значение имеет их средний возраст, который был выше в исследованиях с худшими результатами лечения. Кроме того, частота ответа на терапию РТМ обычно была выше у женщин. Фактором риска более тяжелого течения ЭОП является курение. Тем не менее, в ретроспективном исследовании Eid и соавт. только 1 из 15 пациентов был курильщиком на момент лечения, хотя степень снижения CAS и частота дости-

жения ремиссии заболевания были одними из самых низких среди проанализированных исследований [51]. В большинстве исследований все или почти все пациенты ранее получали ГКС, а РТМ применяли в качестве препарата второй линии в случае резистентности к ГКС или рецидива после первоначального ответа на лечение. Только в двух рандомизированных клинических исследованиях большинство пациентов ранее не получали внутривенные ГКС.

Первоначально РТМ у пациентов с ЭОП применяли в дозах, которые используются в ревматологии или гематологии, — чаще всего дважды по 1 г с интервалом в две недели. Однако позже М. Salvi и соавт. показали, что даже в дозе 100 мг РТМ вызывает полное истощение периферических В-клеток [46]. Чтобы свести к минимуму риск нежелательных явлений, исследователи начали применять РТМ в более низких дозах, в основном 100 или 500 мг однократно. Такой подход позволяет также сократить затраты на лечение. I. Campri и соавт. сопоставили результаты лечения РТМ в разных дозах у пациентов с ЭОП, принимавших участие в двух открытых проспективных исследованиях и одном рандомизированном исследовании [58]. В целом 40 пациентов получали РТМ в дозах 100 мг или 500 мг однократно или по 1 г дважды с интервалом в 2 недели. По эффективности три режима дозирования РТМ существенно не отличались, хотя в более высоких дозах препарат давал более выраженный эффект при диплопии. По мнению авторов, более высокие дозы РТМ могут иметь преимущество в профилактике фиброза тканей глаза, что может способствовать уменьшению диплопии и потребности в хирургическом вмешательстве.

Можно выделить несколько причин, по которым у части пациентов РТМ может быть предпочтительнее других препаратов второй линии, предложенных EUGOGO. Введение РТМ может модифицировать естественное течение болезни Грейвса, в частности увеличивает долю пациентов, достигающих стабильной ремиссии [59]. Аналогичный эффект может наблюдаться и при ЭОП, хотя благоприятное влияние препарата на течение болезни Грейвса не означает улучшение течения ЭОП. Важное значение для улучшения приверженности к лечению может иметь и простота дозирования РТМ, который вводят однократно, в то время как лечение ГКС предполагает 12 еженедельных внутривенных инфузий. Важно подчеркнуть, что ГКС остаются препаратами первой линии в лечении ЭОП и не могут быть заменены на РТМ на данном этапе.

Заключение

По нашему мнению, РТМ является относительно безопасной альтернативой ГКС в лечении ЭОП, особенно у пациентов, резистентных к внутривенным препаратам этой группы. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при раннем назначении РТМ может модифицировать естественное течение ЭОП, укорачивая активную фазу и тем самым способствуя ограничению

повреждающего влияния воспалительного процесса в орбите. Хотя РТМ мало влиял на тяжесть заболевания, его эффект на качество жизни нельзя недооценивать. В некоторых случаях на выбор терапии второй линии может повлиять потенциальное воздействие РТМ на течение болезни Грейвса. Однако необходимо учитывать и возможные побочные эффекты РТМ. Особая осторожность при его применении требуется при подозрении на ДОН. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на протяжении всего лечения. Следует подчеркнуть, что терапия должна проводиться в многопрофильных центрах с доступом к операционной в случае необходимости.

Как и большинство авторов, мы полагаем, что необходимы дальнейшие исследования РТМ у пациентов с ЭОП, прежде чем рекомендовать более широкое его применение при этом заболевании в качестве препарата первой или второй линии. В первую очередь целесообразно изучение потенциальных преимуществ назначения РТМ.

Конфликт интересов: нет.

1. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726-38.
2. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, et al. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med* 2014;53(5):353-60.
3. Tanda M, Piantanida E, Liparulo 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;98:1443-49.
4. Villalodid MC, Yokoyama N, Izumi M, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2830-3.
5. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004;20(3):224-5.
6. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. *Проблемы эндокринологии* 2012;58(6):24-32 [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosian NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Problemy Endokrinologii* 2012;58(6):24-32 (In Russ.)].
7. Rundle EF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci* 1945;5(3-4):177-94.
8. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol* 2020;11:615993.
9. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2014;34(2):177-85.
10. Naik VM, Naik MN, Goldberg RA, et al. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol* 2010;55(3):215-26.
11. Romagnani P, Rotondi M, Lazzeri E, et al. Expression of IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 in the thyroid and increased levels of IP-10/CXCL10 in the serum of patients with recent-onset Graves' disease. *Am J Pathol* 2002;161(1):195-206.
12. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(1):101388.
13. Mysliwiec J, Palyga I, Kosciuszko M, et al. Circulating CXCL9 and CXCL10 as markers of activity of Graves' orbitopathy during treatment with corticosteroids and teleralidotherapy. *Horm Metab Res* 2012;44(13):957-61.
14. Leite AC, Pedro AB, Romaldini JH. Influence of methimazole and radioactive iodine treatment in the serum levels of the chemokine CXCL10 in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Horm Metab Res* 2011;43(3):194-9.
15. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. Iodine-131 given for therapeutic purposes modulates differently interferon-gamma-inducible alpha-chemokine CXCL10 serum levels in patients with active Graves' disease or toxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1485-90.
16. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. Increase of interferon-gamma inducible alpha chemokine CXCL10 but not beta chemokine CCL2 serum levels in chronic autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005;152(2):171-7.
17. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-67.
18. Kahaly GJ, Riedl M, Kьnig J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone ver-

- sus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):287-98.
19. Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(2):247-55.
 20. Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):291-302.
 21. Krieger C, Place R, Bevilacqua C, et al. TSH/IGF-1 receptor cross talk in Graves' Ophthalmopathy Pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2340-7.
 22. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376(18):1748-61.
 23. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 2020;382(4):341-52.
 24. Smith TJ. Insulin-like growth factor pathway and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:653627.
 25. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):859-66.
 26. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 "what do B-cells do?" *Clin Immunol* 2005;117(3):207-13.
 27. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015;18(2):154-63.
 28. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2019;38:2977-94.
 29. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab-a targeted therapy for Graves' disease and autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett* 2003;88(1):85-6.
 30. Bartalena L, Tanda ML. Immunotherapy for Graves' orbitopathy: easy enthusiasm, but let's keep trying. *J Endocrinol Invest* 2006;29(11):1012-6.
 31. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006;154(4):511-7.
 32. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):4291-9.
 33. Wall JR, Lahooti H. [Pathogenesis of thyroid eye disease - does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases?]. *Endokrynol Pol* 2011;62(1):1-7.
 34. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, et al. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: current and future perspectives. *Curr Eye Res* 2020;45(11):1325-41.
 35. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. *Yonsei Med J* 2013;54(4):1033-9.
 36. Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, et al. 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.
 37. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 2009;130(3):252-8.
 38. Salvi M, Vannucchi G, Currilli N, 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):422-31.
 39. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(3):437-42.
 40. Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010;117(1):133-9.
 41. Insull EA, Sipkova Z, David J, et al. Early low-dose rituximab for active thyroid eye disease: An effective and well-tolerated treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91(1):179-86.
 42. Vannucchi G, Campi I, Bonomi M, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol* 2010;161(3):436-43.
 43. Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens)* 2021;20(2):279-86.
 44. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, 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):2976-79.
 45. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):432-41.
 46. Salvi M, Vannucchi G, Currilli N, et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):122-4.
 47. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol* 2017;176(2):R101-9.
 48. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:367-72.
 49. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, et al. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(2):145-55.
 50. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(2):145-51.
 51. Eid L, Coste-Verdier V, Longueville E, et al. The effects of rituximab on Graves' orbitopathy: A retrospective study of 14 patients. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(5):1008-13.
 52. Deltour JB, d'Assigny Flamen M, Ladsous M, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: a retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(9):2013-21.
 53. Bennedjari A, Bouheraoua N, Gatifoss O M, et al. Tocilizumab versus rituximab in patients with moderate to severe steroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30(2):500-5.
 54. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2021;31(5):821-8.
 55. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham C, 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):1496-502.
 56. Blandford A, Zhang D, Chundury R, Perry J. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol* 2017;12(2):111-21.
 57. 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(1):3-16.
 58. Campi I, Vannucchi G, Muller I, et al. Therapy with different dose regimens of rituximab in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:790246.
 59. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):743-54.

Rituximab for treatment of endocrine ophthalmopathy

M. Khachatryan¹, K. Popova², K. Nabiev³, D. Gilmanova⁴, D. Fedoryakina¹, A. Pautova⁵, J. Asharapova⁴, E. Kazak¹, A. Ponomarenko⁶, P. Magomedova⁴, A. Novikova⁷, S. Rodionova⁸, E. Stepanov³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ³Mari State University, Yoshkar-Ola, ⁴Bashkir State Medical University, Ufa, ⁵Samara State Medical University, Samara, ⁶Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, ⁷Kursk State Medical University, Kursk, ⁸Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Endocrine ophthalmopathy (EOP) is a vision-threatening and disfiguring extrathyroid manifestation of Graves' disease, which often impairs the quality of life of patients and causes severe social and psychological consequences. Currently, intravenous glucocorticosteroids are the first line treatment for EOP. However, their effectiveness in these patients is frequently unsatisfactory, whereas the recurrence rate of EOP is high. Rituximab (RTX) is a chimeric monoclonal antibody directed against CD20, a surface antigen present on B cells. Numerous clinical studies of RTX in patients with EOP have shown promising results. RTX is currently considered an acceptable second-line option in patients who do not respond to previous treatments or present with relapse of the disease. This review summarizes the available data on the efficacy and safety of RTX in EOP patients, including the results of two randomized controlled trials. The potential benefits as well as limitations of RTX therapy are discussed.

Keywords. *Endocrine ophthalmopathy, rituximab, clinical*

studies, glucocorticosteroids, Graves' disease, treatment.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M. Khachatryan. Nakhichevsky, 29, Rostov-na-Donu, 344022, Russia. marina.khachatryan.81@list.ru.

To cite: Khachatryan M, Popova K, Nabiev K, et al. Rituximab for treatment of endocrine ophthalmopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):72-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-72-80.