

Применение ритуксимаба при сочетании иммуновоспалительных ревматических заболеваний с болезнью Грейвса (аутоиммунным полигландулярным синдромом взрослых): описание случаев и обзор литературы

Паневин Т.С.^{1,2}, Зоткин Е.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Ритуксимаб (РТМ) — химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20). РТМ широко применяется в гематологии при лимфопролиферативных заболеваниях, а в ревматологии — при ревматоидном артрите, болезни Шегрена, некоторых видах васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани. Введение РТМ сопровождается В-клеточной деплецией за счет регулирования апоптоза и цитотоксического эффекта, опосредованного комплимент-зависимыми и антителозависимыми механизмами. Учитывая патогенез аутоиммунного повреждения при болезни Грейвса (БГ), аутоиммунном заболевании щитовидной железы, сопровождающемся тиреотоксикозом, применение РТМ может быть эффективным при данной патологии. Представлено описание 3 больных с сочетанием диффузного токсического зоба и ревматической патологии, по поводу которой проводилась терапия РТМ, при этом наблюдались разные исходы БГ.

Ключевые слова: ритуксимаб; болезнь Грейвса; диффузный токсический зоб; системная красная волчанка; системная склеродермия; микроскопический полиангиит.

Контакты: Тарас Сергеевич Паневин; tarasel@list.ru

Для ссылки: Паневин ТС, Зоткин ЕГ. Применение ритуксимаба при сочетании иммуновоспалительных ревматических заболеваний с болезнью Грейвса (аутоиммунным полигландулярным синдромом взрослых): описание случаев и обзор литературы. Современная ревматология. 2024;18(5):103–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-103-106

Use of rituximab in the of immunoinflammatory rheumatic diseases combined with Graves' disease (autoimmune polyglandular syndrome in adults): case report and literature review

Panevin T.S.^{1,2}, Zotkin E.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²35, Muravyov-Amurskogo Street, Khabarovsk 680000, Russia

Rituximab (RTM) is a chimeric (murine and human) monoclonal antibody against B-lymphocytes (CD20). RTM is widely used in hematology for lymphoproliferative diseases and in rheumatology for rheumatoid arthritis, Sjögren's disease, some types of vasculitis and systemic connective tissue diseases. The administration of RTM is associated with a depletion of B-cells mediated by the regulation of apoptosis and cytotoxic effects via complement-dependent and antibody-dependent mechanisms. Considering the pathogenesis of autoimmune damage in Graves' disease (GD), an autoimmune thyroid disease associated with thyrotoxicosis, the use of RTM could be effective in this pathology.

We present three patients with a combination of diffuse toxic goiter and rheumatic pathology treated with RTM; different outcomes of GD were observed.

Keywords: rituximab; Graves' disease; diffuse toxic goiter; systemic lupus erythematosus; systemic scleroderma; microscopic polyangiitis.

Contact: Taras Sergeyevich Panevin; tarasel@list.ru

For reference: Panevin TS, Zotkin EG. Use of rituximab in the of immunoinflammatory rheumatic diseases combined with Graves' disease (autoimmune polyglandular syndrome in adults): case report and literature review. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):103–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-103-106

Болезнь Грейвса (БГ), или диффузный токсический зоб, — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (анти-рТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза

в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия — ЭОП, — претибиальная микседема, артропатия) [1]. Основные симптомы БГ включают эмоциональную лабильность, тахикардию, тремор кистей, снижение массы тела и др. Отсутствие адекватного лечения может приводить

к устойчивому нарушению ритма сердца с развитием фибрилляции предсердий, а также тиреотоксического поражения печени. Лечение БГ предусматривает назначение анти tireоидных препаратов с целью достижения стабильного эутиреоза на срок не менее 2 лет с последующей пробной отменой для оценки устойчивости ремиссии. При этом иммуносупрессивная терапия для подавления аутоиммунного процесса при БГ в отсутствие ЭОП не назначается.

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20) и широко применяется в гематологии для лечения лимфопролиферативных заболеваний. В ревматологии РТМ используется для лечения ревматоидного артрита, болезни Шегрена, некоторых видов васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани [2]. Введение РТМ сопровождается В-клеточной деплецией за счет регулирования апоптоза и цитотоксического эффекта, опосредованного комплимент-зависимыми и антителозависимыми механизмами [3]. Учитывая патогенез аутоиммунного повреждения при БГ, аутоиммунном заболевании ЩЖ, сопровождающемся тиреотоксикозом, применение РТМ может быть эффективным при данной патологии [4].

В 2003 г. в связи с возможным вовлечением В-лимфоцитов в патогенез ЭОП впервые было предложено применение РТМ для лечения активной фазы среднетяжелого и тяжелого течения заболевания [5].

Отмечено нередкое сочетание аутоиммунного поражения ЩЖ с другими аутоиммунными заболеваниями, и наоборот, при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях часто встречается патология ЩЖ. Учитывая это, был предложен термин «аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых 3d типа», или «множественный аутоиммунный синдром» [6, 7]. Важно подчеркнуть, что РТМ не зарегистрирован для лечения БГ и назначается исключительно вне клинических показаний (off-label).

В настоящей публикации представлено описание 3 пациенток с диффузным токсическим зобом без ЭОП, которым проводилась терапия РТМ по поводу ревматического заболевания с разным влиянием на БГ. Все они дали согласие на публикацию обезличенных сведений из историй болезней.

В Российской Федерации РТМ зарегистрирован для лечения следующих ревматических заболеваний: ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит. В 2 из 3 представленных случаев терапия РТМ при системной красной волчанке (СКВ) и системной склеродермии в сочетании с синдромом Шегрена применялась после проведения консилиума и врачебно-экспертной комиссии по назначению генно-инженерных биологических препаратов.

Клинический случай №1

Пациентка А., 28 лет, с диагнозом микроскопического полиангиита, установленным 6 лет назад, около 5 лет получала терапию РТМ по 1000 мг 2 раза в год с достижением устойчивой ремиссии. Одновременно с выявлением ревматического заболевания был обнаружен диффузный токсический зоб с максимальным объемом ЩЖ 43 мл (норма у женщин — до 18 мл) и уровнем анти-рТТГ до 17 Ед/л (норма — 0–1 Ед/л). После установления диагноза была назначена терапия тиамазолом 30 мг/сут с постепенным снижением дозы до 5 мг/сут и последующей полной отменой через 1,5 года, отмечалась устойчивая

ремиссия. Через 2 года после прекращения лечения тиамазолом плановое введение РТМ не проводилось. На этом фоне зарегистрирован рецидив тиреотоксикоза, что проявлялось снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,001 МЕ/л (норма — 0,4–4,0 МЕ/л). Возобновлена терапия тиамазолом, а также выполнено плановое введение РТМ 1000 мг в рамках лечения микроскопического полиангиита. При динамическом обследовании через 3 мес наблюдалась нормализация уровня ТТГ, а также свободных Т3 и Т4, и терапия тиамазолом была полностью отменена. При динамическом обследовании через 6 мес сохранялась устойчивая ремиссия БГ.

Клинический случай №2

Пациентка К., 31 года, обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на выпадение волос, появление экзантемы на коже лица по типу «бабочки», снижение массы тела, тахикардию. Около 3 лет назад был установлен диагноз СКВ и назначена терапия преднизолоном до 30 мг/сут, прием которого пациентка в последующем самостоятельно прекратила. Полтора года назад установлен диагноз БГ, инициирована терапия тиамазолом с последующей отменой через 1 год, что привело к рецидиву тиреотоксикоза. Прием тиамазола был возобновлен, после чего развилось нежелательное лекарственное явление (экзантема) и препарат был заменен на пропилтиоурацил до 100 мг/сут без значимого эффекта. В связи с последующим выявлением лейкопении (количество лейкоцитов $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$) препарат отменен. При повторном осмотре ревматологом подтвержден диагноз СКВ хронического течения, умеренной активности, с проявлениями в виде диффузной алопеции, синдрома Жакку, поражения кожи, слизистых оболочек, почек и гематологическими нарушениями. В связи с высокой активностью СКВ пациентка госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, где была назначена терапия РТМ 1000 мг 2 раза с интервалом в 2 нед, преднизолоном 20 мг/сут. После нормализации числа лейкоцитов возобновлен прием пропилтиоурацила 200 мг/сут, наблюдалось купирование тиреотоксикоза. По данным УЗИ объем ЩЖ составил 44,8 мл, уровень анти-рТТГ — 31,0 МЕ/л. Через 3 мес на фоне нормализации уровня ТТГ, свободных Т3 и Т4 проведена попытка уменьшения дозы пропилтиоурацила до 100 мг/сут, что сопровождалось рецидивом тиреотоксикоза и снижением уровня ТТГ до 0,008 МЕ/л.

Клинический случай №3

Пациентка Д., 40 лет, с диагнозом системной склеродермии, лимитированной формы, хронического течения, с интерстициальным поражением легких и синдромом Шегрена, установленным 5 лет назад, с ранее диагностированной БГ, по поводу которой на протяжении 6 лет принимала тиамазол, обратилась на консультацию к эндокринологу в НИИР им. В.А. Насоновой. Около 2 лет назад для лечения системной склеродермии была начата терапия РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес. При лабораторном обследовании выявлен эутиреоз, объем ЩЖ — 14,8 мл, анти-рТТГ — 1,1 Ед/л, в связи с низким риском рецидива рекомендована отмена тиамазола. По данным контрольных анализов в динамике через 3 и 6 мес отмечено сохранение эутиреоидного статуса (выявлен нормальный уровень ТТГ, а также свободных Т3 и Т4).

Обсуждение. Впервые РТМ применен при диффузном токсическом зобе в 2006 г. [8]. В 2007 г. появились результаты первого исследования 20 пациентов, получавших по поводу

БГ тиреостатики (n=10) либо комбинацию тиреостатической терапии и РТМ. После 1 года наблюдения в группе комбинированного лечения достигли устойчивого эутиреоидного статуса 4 из 10 пациентов, в то время как в группе монотерапии — лишь 1 из 10 [9].

В другом исследовании, включавшем 13 больных, которых наблюдали в течение 27 мес, терапия РТМ в дозе 1000 мг при двукратном введении с интервалом в 2 нед сопровождалась достижением эутиреоидного статуса БГ у 69,2% пациентов [10].

Как показали результаты еще одного проспективного исследования 27 пациентов с БГ в возрасте 12–20 лет, после однократного введения РТМ в дозе 500 мг и последующего применения тиреостатиков также отмечен высокий показатель наступления ремиссии (48,1%) после 2 лет наблюдения при среднем общепопуляционном уровне достижения эутиреоза 20–30% [11].

Титр анти-рТТГ может использоваться в качестве одного из прогностических факторов достижения устойчивой ремиссии БГ, а также имеет положительную корреляцию с тяжестью ЭОП [12]. В одной из работ выявлено значимое снижение титра анти-рТТГ после введения РТМ у пациентов с БГ, что, однако, не привело к изменению активности или тяжести ЭОП [13]. В другом исследовании терапия БГ тиреостатиками в комбинации с РТМ способствовала более длительному поддержанию ремиссии по сравнению с монотерапией тиреостатиками, а клиническое улучшение не сопровождалось значимым снижением уровня анти-рТТГ. Более того, в обеих группах уменьшение титра анти-рТТГ было сопоставимым (в среднем на 15%) [14]. Вместе с тем не во всех исследованиях регистрировался подобный эффект [15, 16]. В метаанализе 12 исследований суммарно у 152 па-

циентов с ЭОП, которые получали терапию РТМ, установлено ограниченное влияние препарата на ЭОП, однако отмечалось значимое снижение титра анти-рТТГ после 6 и 12 мес наблюдения [17]. С учетом представленных противоречивых данных о влиянии РТМ на титр тиреостимулирующих антител, можно предположить, что их уровень не может быть использован для оценки эффективности лечения.

В настоящей публикации приведено описание 3 женщин с различными ревматическими заболеваниями и сопутствующей БГ, которым был назначен РТМ, однако течение БГ на фоне терапии этим препаратом было принципиально разным. В клиническом наблюдении №1 наиболее вероятно положительное влияние РТМ на БГ, учитывая изначально высокий риск неэффективности консервативной терапии в связи с выраженным увеличением ЩЖ и высоким титром антител, а также развитием рецидива при пропуске очередной инфузии этого препарата. В клиническом наблюдении №2 применение РТМ не позволило добиться ремиссии БГ. В клиническом наблюдении №3 сложно оценить непосредственное влияние РТМ на само заболевание, поскольку на момент последнего обследования пациентка уже имела нормальный объем ЩЖ и низкие титры анти-рТТГ, а течение диффузного токсического зоба в ряде случаев может сопровождаться достижением ремиссии через 2 года после начала лечения тиреостатиками.

Заключение. Представленные данные, безусловно, не могут являться основанием для самостоятельного назначения РТМ пациентам с БГ при отсутствии других заболеваний, требующих его применения. Перспективным может быть дальнейшее изучение течения БГ на большей когорте пациентов, имеющих иммуновоспалительное ревматическое заболевание, требующее назначения РТМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трошина ЕА, Свириденко НЮ, Ванушко ВЭ и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014; 10(3):8-19.
2. Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2014;10(3): 8-19. (In Russ.).
3. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006 May;6(5 Pt 1): 859-66. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x.
4. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 "what do B-cells do?". *Clin Immunol*. 2005 Dec;117(3):207-13. doi: 10.1016/j.clim.2005.08.006. Epub 2005 Sep 19.
5. 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.
6. [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA, Lukina GV. Rituximab in the treatment of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Opportunities and limitations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(5):545-553. (In Russ.)].
7. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab — a targeted therapy for Graves' disease and autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett*. 2003 Jul 3;88(1):85-6. doi: 10.1016/s0165-2478(03)00032-4.
8. Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Трошина ЕА. Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2023;95(10):881-887.
9. [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023; 95(10):881-887. (In Russ.)].
10. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, 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 Mar;18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001. Epub 2019 Jan 11.
11. 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 May; 154(5):623-32. doi: 10.1530/eje.1.02140.
12. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, et al. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1769-72. doi: 10.1210/jc.2006-2388. Epub 2007 Feb 6.
13. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov; 159(5):609-15. doi: 10.1530/EJE-08-0084. Epub 2008 Jul 19.
14. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant Rituximab-Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):743-754. doi: 10.1210/clinem/dgab763.
15. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays

and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. *Yonsei Med J.* 2013 Jul;54(4):1033-9. doi: 10.3349/ymj.2013.54.4.1033.

13. 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. doi: 10.5603/EP.a2017.0040. Epub 2017 Jun 29.

14. Supronik J, Szelachowska M, Kretowski A,

Siewko K. Rituximab in the treatment of Graves' orbitopathy: latest updates and perspectives. *Endocr Connect.* 2022 Nov 25; 11(12):e220303. doi: 10.1530/EC-22-0303. Print 2022 Dec 1.

15. 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 Mar;130(3):252-8. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.007. Epub 2008 Oct 28.

16. 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 Sep;161(3):436-43.

doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04191.x.

17. Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2021 Jun;20(2):279-286. doi: 10.1007/s42000-021-00282-6. Epub 2021 Mar 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.02.2024/16.06.2024/20.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Представленные клинические случаи опубликованы с письменного согласия пациентов.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

The presented clinical cases are published with the written consent of the patients.

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

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