

*А.Ю. Коваленко, М.В. Руснак, Е.В. Короткова*  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. В.В. Грызунов*  
*Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии*  
*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени*  
*академика И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург*

*A.Y. Kovalenko, M.V. Rusnak, E.V. Korotkova*  
**THE EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB IN THE TREATMENT  
OF AUTOIMMUNE DISEASES**

*Tutor: professor V.V. Gryzunov*  
*Department of Pathophysiology with a course of clinical Pathophysiology*  
*The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg*

**Резюме.** Большинство иммуноопосредованных реакций возникают из-за нарушения иммунной толерантности или дисбаланса между иммунной активацией и иммунной толерантностью. Традиционные варианты лечения включали кортикостероиды и иммунодепрессанты, которые часто приводят к развитию серьезных осложнений. Ритуксимаб является моноклональным химерным антителом, которое связывается с трансмембранным антигеном CD20. И одобрен для лечения В-клеточной лимфомы, ревматоидного артрита и васкулита, который устраняет незрелые, наивные и В-клетки памяти и используется в качестве третьей линией лечения аутоиммунных В-клеточных заболеваний.

**Ключевые слова:** ритуксимаб, моноклональное антитело, антиген, иммуноопосредованное и аутоиммунные заболевания, терапия.

**Resume.** Most immune-mediated reactions occur due to a deficiency of immune tolerance or an imbalance of immune activation and immune tolerance. Previously, treatment options included corticosteroids and immunosuppressants, which also affected protective immunity and often lead to serious side effects. Rituximab is a chimeric anti-CD20 monoclonal approved for the treatment of B-cell lymphoma, rheumatoid arthritis and vasculitis, which eliminates immature, naive and memory B-cells and is used as a third-line treatment for autoimmune B-cell diseases.

**Keywords:** rituximab, monoclonal antibody, immune-mediated disease, autoimmune disease, drug therapy

**Актуальность.** С тех пор, как ритуксимаб впервые появился на рынке более 20 лет назад, он позволил создать новые стратегии таргетного лечения многих иммуноопосредованных заболеваний, которые ранее не поддавались лечению или поддавались лечению в недостаточной степени. Спектр использования ритуксимаба достаточно обширен, что позволяет выйти за рамки уже сложившихся схем лечения аутоиммунных заболеваний. Полученные результаты демонстрируют его безопасность и эффективность, что способствовало расширению показаний к его применению в качестве альтернативы другим препаратам.

**Цель:** на основе литературных данных оценить эффективность использования ритуксимаба в лечении аутоиммунных заболеваний, что позволит расширить спектр его применения.

**Задачи:**

1. Проанализировать механизм действия ритуксимаба в лечении аутоиммунных заболеваний.

2. На основании новых исследований сделать выводы о широте терапевтического спектра заболеваний, поддающихся терапии ритуксимабом.

**Материалы и методы.** Методологическим основанием исследования выступают критический и концептуальный анализ эффективности и безопасности применения ритуксимаба в лечении аутоиммунных заболеваний.

**Результаты и их обсуждение.** Достижения молекулярной биологии и иммунопатологии позволили создать противоопухолевые препараты нового класса – моноклональные антитела. И одним из первых препаратов этого класса стал ритуксимаб, разработанный компанией «Idex» (USA) и зарегистрированный в 1997 г., и нацеленный на фактор активации В-клеток (BAFF; также известный как член суперсемейства лигандов TNF 13В или стимулятор В-лимфоцитов) или на CD20. BAFF продуцируется миелоидными клетками и радиационно-устойчивыми стромальными клетками в лимфоидных фолликулах, а также в костном мозге и играет важную роль в выживании и созревании фолликулярных В-клеток. Функция CD20 пока еще не совсем ясна. Однако моноклональные антитела, направленные против CD20 или BAFF, влияют на популяцию В-клеток и, следовательно, индуцируют снижение выработки антител [2].

Ритуксимаб (RTX) представляет собой химерное (мышьиное/человеческое) моноклональное антитело, которое имеет высокое сродство и специфичность к антигену CD20, который экспрессируется на подавляющем большинстве злокачественных В-клеток. Кажущаяся константа сродства ритуксимаба к CD20 человека, определенная анализом Скетчарда с использованием лимфобластоидной клеточной линии человека, составляет приблизительно 5,2 нмоль/л. Характеристики связывания ритуксимаба с молекулой CD20 привели к определению группы препаратов анти-CD20 mAbs «типа I», которые имеют несколько общих свойств и отличаются от mAbs типа II, таких как обинутузумаб. Считается, что по крайней мере четыре механистических пути ответственны за элиминацию клеток CD20 ритуксимабом: антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз, комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC) и прямые противоопухолевые эффекты через апоптоз или другие пути гибели клеток. Связывание фрагмента кристаллизуемой (Fc) части ритуксимаба mAb с опухолевыми клетками приводит к реорганизации молекул CD20 в липидные рафты и последующей активации классического пути каскада комплемента. Это приводит к CDC, включая лизис опухолевых клеток и усиление фагоцитоза. ADCC возникает в результате взаимодействия между Fc-частью ритуксимаба в опухолевых клетках, покрытых антителами, и мембраносвязанными Fc $\gamma$ -рецепторами, экспрессируемыми на поверхности эффекторных клеток (естественных клеток-киллеров, гранулоцитов и макрофагов). Это взаимодействие вызывает начало клеточных иммунных реакций, центральных для ADCC, включая высвобождение цитокинов, хемокинов и медиаторов, которые убивают клетки-мишени. Кроме того, считается, что связывание ритуксимаба с CD20 на В-лимфоцитах индуцирует гибель клеток посредством неклассического апоптоза, запуская сшивание нескольких молекул CD20. Это истощение также модифицирует патогенетический процесс аутоиммунных

заболеваний, не позволяя В-лимфоцитам выполнять свою роль в качестве антигенпрезентирующих клеток и, следовательно, активировать Т-лимфоциты, а также предотвращая дифференцировку В-лимфоцитов в новые плазматические клетки, которые могут продуцировать аутореактивные антитела и высвободить цитокины с последующим повреждением центральной нервной системы. Моноклональные антитела против CD20 (mAbs) стали основой лечения В-клеточных заболеваний, начиная от неходжкинской лимфомы и заканчивая ревматоидным артритом и рассеянным склерозом, при этом mAbs следующего поколения основаны на успехе ритуксимаба [6].

Ритуксимаб вводится внутривенно и обычно вводится в нескольких дозах в течение нескольких недель или месяцев. Общие побочные эффекты включают реакции, связанные с инфузией (лихорадка, озноб, зуд), повышенную восприимчивость к инфекциям из-за снижения количества В-клеток.

### **Приобретенная гемофилия А (АНА)**

Приобретенная гемофилия А является редким нарушением свертываемости крови, вызванным выработкой специфических аутоантител против фактора свертывания крови VIII (FVIII). Стандартное лечение, обычно включает только стероиды или их сочетание с циклофосфамидом, направлено на остановку острых кровотечений с помощью гемостатических агентов для стимулирования свертывания крови. Ритуксимаб может быть альтернативным подходом к лечению приобретенной гемофилии путем уничтожения аутоантител FVIII. Назначалась доза 375 мг/м<sup>2</sup> назначалась еженедельно в течение четырех недель. Это та же доза, которая одобрена для лечения CD20-положительной В-клеточной неходжкинской лимфомы. Обзор литературы 65 человек с АНА, получавших ритуксимаб, показал, что частота ответов составляет более 90%, но исследователи предостерегают от чрезмерной интерпретации этих данных, поскольку они получены из отчетов о случаях или небольших нерандомизированных испытаний [5].

В другом обзоре литературы сообщалось, что у 42 человек с АНА, получавших ритуксимаб, исходы были аналогичны 44 контрольным группам, получавшим циклофосфамид и стероиды. Лечение ритуксимабом привело к общей частоте полной ремиссии 78,6%. Среднее время полной ремиссии составило 8,3 недели. При последующем наблюдении 66% людей все еще находились в полной ремиссии через два года.

### **Вульгарная пузырчатка (PV)**

Пузырчатка относится к группе аутоиммунных пузырчатых дерматозов, характеризующихся внутриэпидермальным акантолизом и последующим образованием волдырей и эрозий из-за циркулирующих патогенных аутоантител. В патофизиологии пузырчатка велика роль аномальных субпопуляций Т-клеток. В частности, клетки Th2 и Т-фолликулярные хелперы способствуют выживанию самореактивных В-клеток и выработке ими аутоантител, в то время как клетки Th17 поддерживают воспалительную реакцию после повреждения кожи [1].

В обзоре 2021 года собраны данные об использовании низких доз RTX для лечения PV: было включено девять исследований, в которых дозы RTX

варьировались между модифицированной дозой ( $3 \times 375$  мг / м<sup>2</sup> или  $3 \times 500$  мг), низкая доза ( $2 \times 375$  мг/м<sup>2</sup> или  $2 \times 500$  мг) и сверхнизкая доза ( $\leq 500$  мг за цикл, однократная или многократная инфузия). Авторы обзора предположили, что для индуцирования ремиссии у пациентов с PV легкой и средней степени тяжести следует использовать протоколы низких и сверхнизких доз с возможностью повторных инфузий при более тяжелых формах. Авторы не обнаружили превосходства высоких доз (около или  $\geq$  около 2000 мг / цикл) над протоколами низких доз ( $< 1500$  мг / цикл) с точки зрения полной ремиссии, времени до контроля заболевания и полной ремиссии, а также частоты рецидивов. Дополнительное исследование с участием 23 пациентов показало сопоставимые клинические исходы между высокими и низкими дозами при тяжелой PV. Также, в пилотное исследование, проведенное авторами обзора в 2022 году, были включены 8 пациентов с PV, которые получали однократную инфузию RTX 200 мг: полная ремиссия была достигнута у 5 испытуемых, а частичный ответ - еще у 3.

Представление о том, что нагрузка на В-клетки при PV значительно ниже по сравнению с лимфопролиферативными расстройствами, дает теоретическое обоснование для использования сверхнизкой дозы RTX при лечении PV. Сверхнизкие дозы RTX не только переносимы, но и связаны с положительным ответом PV, сравнимым с тем, который достигается при высоких дозах, особенно на ранних стадиях заболевания [1].

### **Генерализованная миастения**

Миастения (MG) является типичным нейроиммунологическим заболеванием, опосредованным аутоантителами. Большинство пациентов имеют антитела к сывороточному ацетилхолиновому рецептору (AChR+) и реже антитела, нацеленные на мышечно-специфическую киназу (MuSK+) или связанный с липопротеиновым рецептором белок 4, в то время как у части отсутствуют антитела к известным антигенным мишеням (серонегативный MG). Ряд в основном ретроспективных наблюдательных исследований указал на потенциальную пользу ритуксимаба при генерализованном MG, особенно среди лиц с MuSK+. В большинстве случаев это касалось рефрактерных MG, т.е. лиц с более длительной продолжительностью заболевания с предыдущим или продолжающимся воздействием других иммунодепрессантов [4].

В рандомизированном клиническом исследовании RINOMAX авторы отметили, что однократная инфузия 500 мг ритуксимаба увеличивает вероятность достижения минимальных проявлений заболевания, несмотря на низкие дозы кортикостероидов в краткосрочной и среднесрочной перспективе, что также отражается в более низкой вероятности необходимости экстренного лечения или госпитализации по поводу обострения MG [4].

### **IgG4 аутоиммунные заболевания (IgG4-RD)**

Заболевание, связанное с иммуноглобулином G4 (IgG4), является редким заболеванием, характеризующимся IgG4-положительной инфильтрацией плазматических клеток и фиброзом тканей из-за иммуноопосредованного системного воспаления. Это иммуноопосредованное расстройство, характеризующееся

нерегулируемыми иммунными реакциями, приводящими к органоспецифической патологии. IgG4-RD часто поражает несколько органов одновременно: лимфатические узлы, желчные протоки, забрюшинное пространство, поджелудочная железа и слюнные железы являются типичными местами поражения. Механизм действия ритуксимаба, нацеленный на CD20-положительные В-клетки и модулирующий иммунный ответ, согласуется с основной иммунопатологией IgG4-RD. Он также показал потенциал в качестве стероидосохраняющего агента и варианта лечения кортикостероид-резистентных случаев [2,3].

Результаты включенных исследований показывают, что ритуксимаб показал многообещающие результаты в лечении IgG4-RD. Это было связано с улучшением клинических исходов, включая индукцию ремиссии, профилактику рецидивов и снижение активности заболевания. Кроме того, ритуксимаб в целом хорошо переносился, и сообщалось лишь о нескольких нежелательных явлениях.

### **Выводы:**

1. Основываясь на анализе литературы и исследованиях, представленных в этом обзоре, можно прийти к выводу, что ритуксимаб имеет значительные перспективы в качестве эффективного лечения аутоиммунных заболеваний, особенно в случаях рецидива и поддержания ремиссии.

2. Общее влияние ритуксимаба на истощение В-лимфоцитов, смягчение рецидива заболевания и избавление от необходимости в высоких дозах стероидов представляет собой благоприятный профиль для пациента.

3. Исследования показывают, что ритуксимаб показал превосходный ответ при использовании в сочетании с другими лекарствами для лечения аутоиммунных заболеваний.

4. Необходимы дальнейшие клинические испытания и исследования для использования и определения долгосрочных преимуществ ритуксимаба.

### **Литература**

1. Ciolfi C, Sernicola A, Alaibac M. Role of Rituximab in the Treatment of Pemphigus Vulgaris: Patient Selection and Acceptability. // Patient Prefer Adherence. 2022. №16.

2. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. // Front Immunol. 2019. №10.

3. Patel U, Saxena A, Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Yu AK. Therapeutic Uses of Rituximab and Clinical Features in Immunoglobulin G4-Related Disease: A Systematic Review. // Cureus. 2023. №15.

4. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, Håkansson I, Johansson R, Jons D, Kmezic I, Lindberg C, Lindh J, Lundin F, Nygren I, Punga AR, Press R, Samuelsson K, Sundström P, Wickberg O, Brauner S, Frisell T. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. // JAMA Neurol. 2022. №11.

5. Remington T, Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. // Cochrane Database Syst Rev. 2021. №8.

6. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. // Adv Ther. 2017. №34.