

Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис

Н.И. Щербакова, Н.А. Супонева, В.В. Шведков, А.А. Шабалина,
М.В. Костырева, В.А. Рудниченко, О.И. Галкина
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80
Контакты: Наталья Ивановна Щербакова shnata@inbox.ru

При миастении в 15–20 % случаев пациенты оказываются рефрактерными к стандартным видам лечения.

Проведен анализ эффективности ритуксимаба, химерных моноклональных антител к поверхностному антигену В-лимфоцитов — CD20 у 16 больных с рефрактерной миастенией. Во всех случаях препарат вводили еженедельно внутривенно в дозе 375 мг/м², на протяжении 4 нед. Все пациенты были зависимы от приема кортикостероидов и циклоспорина. На фоне терапии ритуксимабом состояние пациентов существенно изменялось, трансформируясь из тяжелых и кризовых форм (IV и V степени тяжести по MGFA) в средние и легкие генерализованные (III, II и I по MGFA соответственно). Улучшение состояния сопровождалось прекращением миастенических кризов, увеличением силы дыхательной мускулатуры; по мере достижения клинического эффекта существенно сокращены (вплоть до отмены) дозы базовых патогенетических и симптоматических препаратов.

Полная ремиссия с отменой базовой терапии отмечена у 4 (25 %) больных в течение 2-летнего периода. Однако у 2 из них после первого курса ритуксимаба наблюдалось обострение миастении через 9 и 24 мес соответственно, что потребовало возобновления терапии кортикостероидами и проведения повторного курса ритуксимаба, давшего положительный результат. В 9 (56,25 %) случаях отмечалась медикаментозная ремиссия, в 3 (18,75 %) случаях наблюдалось улучшение состояния и облегчение течения исходно крайне тяжелой формы заболевания. На фоне терапии ритуксимабом улучшение состояния отметили все больные: до окончания курса лечения после 1–2-й инфузии — 12 (75 %) больных, 4 (25 %) почувствовали улучшение спустя 1–3 нед после окончания курса лечения. Максимальное улучшение отмечалось в диапазоне 1–12 мес после окончания курса ритуксимаба (на сроках $4,1 \pm 2,0$ мес).

Этапность отмены базовой терапии была следующей: в первые 1–3 мес после лечения ритуксимабом были отменены калимин и циклоспорин. Кортикостероиды отменяли постепенно, соответственно клиническому статусу пациентов, при этом отмечено повышение чувствительности к стероидам даже в небольших поддерживающих дозах. Инфузионные реакции были дозозависимыми и наиболее часто наблюдались при первом введении ритуксимаба и при замедлении скорости инфузии нивелировались. Инфузионные реакции и побочные эффекты отсутствовали в послеперфузионном периоде у 5 (31,25 %) и 8 (50 %) больных соответственно.

Ключевые слова: рефрактерная миастения, ритуксимаб, селективная В-клеточная таргетная терапия, истощение В-лимфоцитов (CD20), изменения уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР), АХР-позитивная миастения, оценочная шкала злокачественной миастении (QMG Score), клиническая классификация MGFA, миастенический криз, нервно-мышечная перелоа, М-ответ, декремент М-ответа, эффективность и безопасность терапии, другие аутоиммунные нервно-мышечные заболевания

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61

Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia

N.I. Shcherbakova, N.A. Suponeva, V.V. Shvedkov, A.A. Shabalina,
M.V. Kostyрева, V.A. Rudnichenko, O.I. Galkina
Federal State Budgetary Research Institution "Research Center for Neurology";
80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

A subset of patients (15 to 20%) with myasthenia gravis (MG) remains refractory to standard types of treatment. Analysis of efficiency of rituximab, a chimeric monoclonal antibody to surface antigen of B lymphocytes (CD20), in 16 patients suffering from refractory MG was performed. In all cases, the drug was injected weekly and intravenously in the dosage of 375 mg/m², for 4 weeks. All patients were dependent on intake of corticosteroids and cyclosporin. During rituximab therapy, the gradation of MG has significantly changed, being transformed from severe forms (IV and V MGFA class) into moderate and mild forms (III, II, and I MGFA class). Improvement of the clinical state included cease of myasthenic exacerbation, increased respiratory muscle strength; significant reduction of dosages (and even cancelling) of basic pathogenetic and symptomatic treatment.

Complete remission with cancellation of basic therapy was recorded in 4 (25 %) of patients within 2-year period. However, 2 of them manifested with aggravation of MG after the first course of rituximab, in 9 and 24 months, correspondingly, which required resumption of corticosteroid therapy and repeating of courses of rituximab, with positive result. In 9 (56.25 %) cases, pharmacological remission was recorded; in 3 (18.75 %) cases, there was a significant improvement of initially severe forms. In all patients rituximab therapy lead to the clinical improvement: prior to completion of the course, after the 1st and the 2nd infusion - in 12 (75 %) patients; 1 to 3 weeks after completion

of the course — in 4 (25 %) patients. Maximal improvement was registered in 1 to 12 month after completion of the course of rituximab intake (at the terms of $4. \pm 2.0$ months).

There were the following stages of basic therapy cancellation: during first 1 to 3 months of rituximab treatment, pyridostigmine and cyclosporine were cancelled; corticosteroids were dropped off gradually, according to the clinical status of patients. Increased sensitivity to steroids, even in small dosages, was recorded. Infusion reactions were dose-related and most frequently occurred during first administration of rituximab and were eliminated with slowing down of the infusion rate. Infusion reactions and side effects were absent in the course of post-infusion period in 5 (31.25 %) and 8 (50 %) patients, correspondingly.

Key words: refractory myasthenia, rituximab, selective B cell targeted therapy, B-cell depletion (CD20), variations of autoantibodies to acetylcholine receptor (AChR) levels, AChR positive myasthenia gravis, QMG Score, MGFA clinical classification, myasthenic crisis, neuromuscular transmission, compound muscle action potential (CMAP), decrement of CMAP, efficacy and safety of treatment, other autoimmune neuromuscular disease

Введение

Сегодня термин «аутоиммунная миастения» объединяет неоднородную группу заболеваний, общим признаком которых является постсинаптический дефект нервно-мышечной передачи (НМП) [1]. Миастению классифицируют:

- в соответствии со спецификой аутоантител (АТ) против различных антигенных мишеней постсинаптической мембраны нервно-мышечной передачи (НМП) — ацетилхолиновых рецепторов (АХР), рецепторов специфической мышечной тирозинкиназы (MuSK), липопротеидов низкой плотности; с наличием АТ или их отсутствием (серонегативные группы);
- по гистологическому типу патологии тимуса (тимомы, гиперплазия или атрофия тимуса);
- по возрасту дебюта (ювенильная, с началом в молодом (< 40 лет) и позднем (> 60 лет) возрасте);
- по клиническому распределению мышечной слабости (окулярные, краниобульбарные, туловищные, генерализованные формы) [1–5].

Несомненное влияние на патогенез и течение миастении оказывают сопутствующие аутоиммунные заболевания (тиреоидит, сахарный диабет и др.), тимомы и экстратимические новообразования, врожденная патология митохондриального генома и др.

Больные миастенией, неоднородные по патогенезу и клиническому многообразию, различаются чувствительностью к общепринятым видам терапии: антихолинэстеразными препаратами (АХЭП), глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатическими иммуносупрессантами (ЦИМС), тим (тимом) эктомии (ТТЭ), иммуномодулирующей терапии (ИМ) внутривенным введением человеческого иммуноглобулина класса G (ВВИГ), плазмаферезом (ПФ) [1, 6]. Эффект перечисленных видов терапии отсутствует у 15–20 % больных миастенией, составляющих группу с рефрактерными формами заболевания [1, 6, 7]. Таргетная терапия с использованием моноклональных антител является новым подходом в лечении миастении, давая надежду на возможность изменить прогноз ведения пациентов с рефрактерной миастенией уже в ближайшие годы. Наибольший интерес представляет препарат ритуксимаб, который избирательно связывается с ан-

тигеном CD20 и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-лимфоцитов, ключевых звеньев в иммунопатогенезе миастении [8–9]. В зарубежной литературе отражен определенный положительный опыт применения ритуксимаба при рефрактерной миастении, однако в российской популяции данный вид лечения ранее не использовали.

Цель исследования — изучение эффективности ритуксимаба при тяжелых формах рефрактерной миастении.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 16 пациентов с генерализованной рефрактерной миастенией в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст $20,3 \pm 14,1$ года); из них 15 женщин и 1 мужчина. Критериями рефрактерности миастении были неэффективность основных видов патогенетической терапии, отсутствие возможности уменьшить иммунотерапию без клинического рецидива заболевания, наличие тяжелых побочных эффектов от стандартного лечения [10].

Диагноз миастении был поставлен на основании характерных клинико-нейрофизиологических характеристик пациентов, а также положительной прозериновой пробы. Концентрацию в крови АТ к АХР до и после введения ритуксимаба у всех пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы MEDIPAN (Германия). АТ к АХР в сыворотке крови исходно были повышены у 15 (93,75 %) из 16 больных (АХР+) в диапазоне от 3,7 до 25,0 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л); 1 (6,25 %) пациентка, у которой не было выявлено ни стандартных АТ, ни АТ к MuSK, отнесена к группе серонегативной миастении (АХР–).

Среди больных с рефрактерной миастенией (рис. 1) преобладали пациенты с ювенильным началом — до 17 лет (56 % больных) и дебютом в возрасте до 40 лет (38 % больных). У пациентов с манифестацией миастении после 60 лет рефрактерное течение заболевания встречалось крайне редко — 1 (6 %) пациентка.

ТТЭ была проведена 15 (94 %) больным. По результатам гистологического исследования вилочковой железы тимомы обнаружена в 1 (6 %) случае, гиперпла-

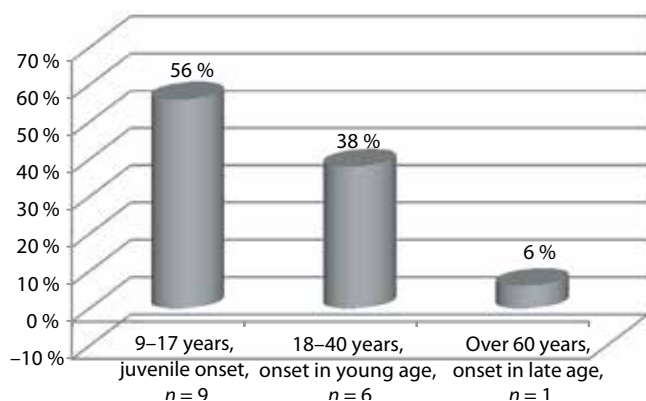


Fig. 1. The distribution of patients by the onset of myasthenia.
The x-axis — the patients distribution by age;
The y-axis — the percentage relation of patients in the each onset-age category respectively;
n — number of patients in each age group

зия тимуса — в 14 (88 %). В 1 (6 %) случае ТТЭ не проводилась в связи с поздним дебютом заболевания (69 лет).

Сочетание миастении с аутоиммунным тиреоидитом и эндокринной офтальмопатией наблюдалось в 3 (19 %) случаях, с рецидивирующим вирусом простого герпеса — в 3 (19 %), гепатитом С — в 1 (6 %) случае.

Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м², 1 раз в неделю на протяжении 4 нед. Для расчета индивидуальной дозы применяли формулу Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{вес (кг)} \times \text{рост (см)} \div 3600},$$

где ППТ — площадь поверхности тела человека. Разовая доза варьировала от 500 до 1000 мг (в среднем $631,25 \pm 135,24$ мг). Препарат разводили в 400–700 мл физиологического раствора. За 20–40 мин до начала инфузии проводилась премедикация: хлоропирамин 40 мг внутримышечно (в/м), в комбинации с дексаметазоном 12 мг в/м и парацетамолом 500 мг внутрь. Для введения ритуксимаба использовали инфузомат. Начальная скорость введения составляла 50 мг/ч с постепенным повышением скорости каждые 30 мин на 25 мг/ч. К концу первой инфузии скорость введения, как правило, достигала 250 мг/ч. Со 2-й по 4-ю инфузии начальная скорость введения составляла 100 мг/ч, с постепенным увеличением до 250 мг/ч.

Для оценки тяжести клинических проявлений и их динамики на фоне лечения при миастении использована международная клиническая классификация MGFA [11]. Все больные имели крайне тяжелое течение заболевания, при этом в половине случаев преобладал изолированный краниобульбарный синдром (по MGFA функциональный класс (ФК) IVB–V), у остальных пациентов отмечали паралич мышц конечностей и туловища («конечно-поясное» распре-

ление мышечной слабости, по MGFA ФК IVA–V). Вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры наблюдали у 13 (81 %) больных, которые до момента включения в исследование перенесли от 1 до 4 эпизодов миастенического криза.

Для более детального исследования суммарной оценки клинического статуса до и после лечения использовали шкалу злокачественной миастении QMG Score [12], с помощью которой исследовали силу отдельных мышечных групп, при этом 0 баллов соответствовало отсутствию поражения мышц, 3 — наиболее тяжелая степень поражения (плегия). Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), отражающая в данном случае силу диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры, измерялась в положении сидя. Должную величину ЖЕЛ (ДЖЕЛ) рассчитывали с учетом таких индивидуальных параметров, как возраст, рост и пол больного по формуле [13]:

ДЖЕЛ у мужчин = $(0,052 \times \text{рост, см}) - (0,028 \times \text{возраст, лет}) - 3,2$;

ДЖЕЛ у женщин = $(0,049 \times \text{рост, см}) - (0,019 \times \text{возраст, лет}) - 3,76$.

В качестве нормы принимали значения ЖЕЛ ≥ 80 % от должной величины.

Динамику надежности НМП на фоне проводимой терапии оценивали при непрямой ритмической супра-максимальной стимуляции мышцы на приборе «Нейромиан — МЕДИКОМ» (Таганрог, Россия). Исследовали дельтовидную и круговую мышцы глаза.

Оценивали эффективность и безопасность терапии ритуксимабом. Перечисленные выше клинические, электрофизиологические и иммунологические аспекты миастении оценивали через 2–4, 6, 12, 18 и 24 мес после курса лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0, предусматривающего расчет средней величины и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Также изучали корреляцию между различными показателями (с вычислением степени достоверности; достоверными считали изменения при значении $p < 0,05$). Сравнение средних значений $\bar{X}_{\text{до}}$ и $\bar{X}_{\text{после}}$ лечения ритуксимабом проводили с помощью t -критерия Стьюдента. Для этого использовали переменную величину

$$t_{\Phi} = \frac{|\bar{X}_{\text{после}} - \bar{X}_{\text{до}}|}{\sqrt{\frac{s_{\text{до}}^2}{n_{\text{до}}} + \frac{s_{\text{после}}^2}{n_{\text{после}}}}},$$

которая по предположению имеет вероятностное t -распределение Стьюдента с числом степеней свободы $k = n_{\text{до}} + n_{\text{после}} - 2$, где $n_{\text{до}}$ и $n_{\text{после}}$ — число значений $X_{\text{до}}$ и $X_{\text{после}}$, $s_{\text{до}}$ и $s_{\text{после}}$ — стандартные отклонения значений $X_{\text{до}}$ и $X_{\text{после}}$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр невролог-

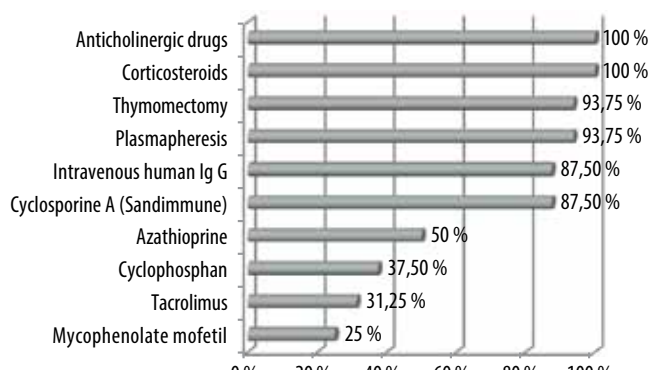


Fig. 2. The application frequency of different symptomatic and pathogenetic therapy types of patients with refractory myasthenia until rituximab treatment

гии». Все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Анализ характера течения заболевания показал, что до включения в исследование все больные в течение 4–33 лет (в среднем $14,3 \pm 9,2$ года) получали разные виды базовой терапии, включая АХЭП, ГКС, ТТЭ, ПФ, ВВИГ, а также терапию 2-й линии – азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А (сандиммун), такролимус, микофенолата мофетил (рис. 2).

Больные исследованной группы оставались рефрактерными ко всем предшествующим видам терапии, 15 (94 %) из 16 пациентов имели «стероидозависимое» течение, длительно получали высокие дозы ГКС; 14 (81 %) больных несколько лет принимали комбинированную терапию высокими дозами ГКС + циклоспорин А (сандиммун), но, несмотря на это, были склонны к развитию миастенических кризов. Среднее число кризов в исследуемой группе до начала курса ритуксимаба составило $2,1 \pm 1,3$.

После окончания курса ритуксимаба было отмечено в первую очередь изменение характера течения миастении, что проявлялось в виде трансформации из тяжелых и кризовых форм (по шкале MGFA – IV, V) в средние и легкие генерализованные формы (III и I, II соответственно); достоверно снижалась тяжесть заболевания по шкале QMG Score. В 100 % случаев прекратились миастенические кризы. Зафиксировано достоверное увеличение ЖЕЛ. По мере достижения клинического эффекта и снижения риска обострений достоверно снижались (вплоть до отмены) дозы симптоматических и базовых патогенетических препаратов (табл. 1).

Нейрофизиологическое обследование на фоне лечения ритуксимабом выявило статистически значимое увеличение средних значений амплитуды М-ответа в круговой мышце глаза и дельтовидной мышце ($p < 0,05$) (табл. 2). Несмотря на значительное уменьшение декремента амплитуды М-ответа после курса ритуксимаба у большинства больных (рис. 3), достоверных различий по этому показателю не выявлено, что, наиболее вероятно, обусловлено малой выборкой пациентов и большим разбросом значений декремента в исследуемой группе до включения в исследование.

Изменение титра АТ к АХР после курса лечения было разнонаправленным (рис. 4). В 9 (56 %) случаях титр АТ к АХР повышался в первые 6–12 мес после лечения ритуксимабом, а затем снижался ко 2-му году (1-я группа). У 4 больных (25 %) концентрация АТ к АХР постепенно снижалась к окончанию курса ритуксимаба (2-я группа). В 3 случаях (19 %) титр АТ к АХР на фоне терапии практически не менялся (3-я группа).

Оценка эффективности и безопасности ритуксимаба показала, что во всех наблюдаемых случаях терапия дала положительный результат (табл. 3). Так, полной

Tab. 1. Change of main clinical characteristics of patients with refractory myasthenia treated with rituximab

Clinical characteristics of myasthenia current	Until rituximab treatment, n = 16	After course of rituximab, n = 16	p
Functional class by MGFA	4,2 ± 0,29	2,2 ± 0,14*	0,00120
Severity Summary Score by QMG Score, points	18,6 ± 2,84	7,8 ± 2,26*	0,00014
Vital lung capacity, % of need value, norm ≥ 80%	53,3 ± 4,31	73,2 ± 6,9*	0,00311
Number of MC	2,1 ± 0,26	0*	0,00016
Change of average doses of basic therapy			
Number of Kalymin tablets per day (1 tablet 60 mg)	4,9 ± 0,22	1,9 ± 1,9*	0,00267
Daily dose of corticosteroids, mg	59,7 ± 5,28	26,5 ± 2,9*	0,00167
Daily dose of cyclosporine, mg	188,5 ± 18,9	53,8 ± 5,0**	0,000094

n – number of patients; MC – myasthenia crisis. * Significant differences between the comparison groups ($p < 0,005$). ** Significant differences before and after the rituximab treatment ($p < 0,0001$).

Tab.2. CMAP parameters and neuromuscular junction safety characteristics in myasthenia patients before and after treatment with rituximab

CMAP main parameters	Before rituximab treatment, n = 16	After course of rituximab, n = 16	p
Amplitude for the circular muscle of the eye, mV (norm $\geq 0,9$ mV)	$0,73 \pm 0,043$ (0,61; 1,18)	$1,26 \pm 0,055^*$ (0,91; 1,52)	0,03
Decrement of the amplitude for the circular muscle of the eye, % (norm $< 9\%$)	$17,5 \pm 10,6$ (5,1; 22,5)	$7,06 \pm 4,8$ (0,1; 7,5)	0,120
Amplitude for the deltoid muscle, mV (norm $\geq 4,5$ mV)	$6,36 \pm 0,65$ (5,5; 7,2)	$8,3 \pm 0,42^*$ (7,83; 8,93)	0,030
Decrement of the amplitude for the deltoid muscle, %	$41,3 \pm 19,6$ (24,3; 61,5)	$27,8 \pm 11,9$ (13,1; 48,6)	0,18

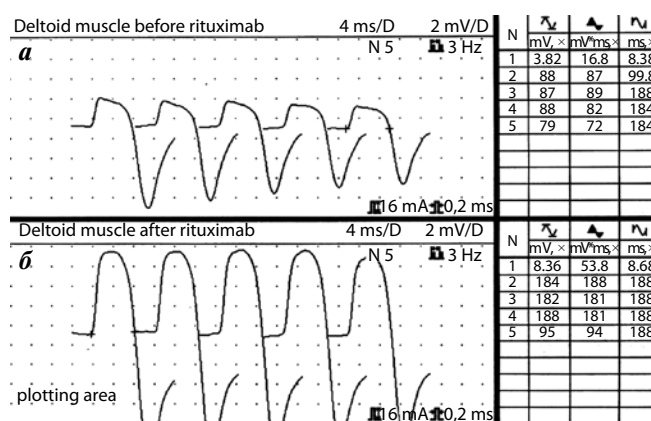
* Statistically significant differences between comparison groups ($p < 0.05$).

Fig. 3. Patient T., 24 years; Decrement of CMAP: a) 21% before treatment; b) 5% after treatment. M. deltoideus

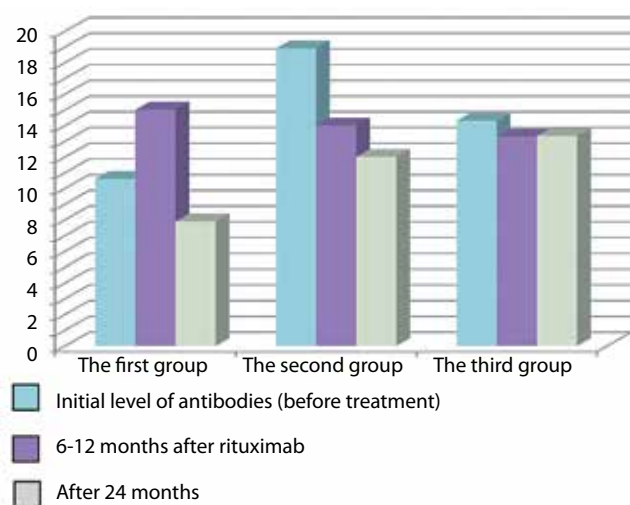


Fig. 4. Patterns of AChR antibody titers changes during rituximab therapy (explanations in text)

ремиссии, характеризующейся отсутствием клинических проявлений без необходимости в приеме патогенетической и симптоматической терапии, удалось достичь 4 (25 %) больных с рефрактерной миастенией. При этом у 2 больных (№ 1 и № 14) в течение всего периода наблюдения (2 года) не отмечено обострения

болезни; у 2 других (№ 2 и № 13) через 9 и 24 мес после курса ритуксимаба наблюдалось ухудшение, что потребовало возобновления ГКС-терапии и проведения повторного короткого курса (1–2 инфузии) ритуксимаба. В 9 (56 %) случаях была достигнута медикаментозная ремиссия с наличием минимальной симптоматики на фоне поддерживающих доз ГКС и АХЭП. Клинический статус 3 пациентов (№ 6, 8, 9) по шкале QMG Score улучшился, суточные дозы патогенетической и симптоматической терапии были уменьшены. Из этих больных 2 имели ювенильный дебют миастении в возрасте 12–13 лет, паттерн распределения мышечной слабости был конечностно-поясным.

Эффект проводимой терапии у 12 больных был отмечен уже после 1-й или 2-й инфузии. У 4 (25 %) пациентов улучшение наступало несколько позже, через 1–3 нед после окончания курса ритуксимаба. В среднем положительные изменения состояния отмечены через $3,4 \pm 2,2$ нед от начала инфузий. Максимальное улучшение отмечалось в более широком временном диапазоне – 1–12 мес после окончания курса (в среднем $4,1 \pm 2,7$ мес).

Как было отмечено выше, положительное влияние курса ритуксимаба выражалось также в появлении возможности существенно снизить, вплоть до полной отмены, патогенетическую и симптоматическую терапию по следующей схеме: в первые 3 мес после введения ритуксимаба отменяли АХЭП и циклоспорин. В дальнейшем, соответственно клиническому статусу пациентов, более постепенно снижали дозу ГКС. Отмечено, что проведенное лечение привело к повышению чувствительности больных даже к небольшим поддерживающим дозировкам ГКС, чего не наблюдалось до включения в исследование.

Применение ритуксимаба характеризовалось хорошей переносимостью. Инфузионные реакции (ощущение раздражения в горле и отека глотки, бронхоспазм и др.) возникли у 8 (50 %) больных, при этом реакции легко нивелировались снижением скорости инфузии и дополнительным введением антигистаминных препаратов. Возникновение инфузионных реакций чаще наблюдали на первое введение ритуксимаба. У 8 (50 %) больных в послеинфузионном периоде

Tab.3. The score of the efficacy and the safety of rituximab in the refractory myasthenia

Clinical characteristics	Norms of the efficiency of treatment							The safety of treatment		The effect of rituximab on myasthenia current
	QMG before	QMG after	The first improvement in weeks/ months	The maximum Improvement in months	The duration of remission, months	The need of repeated courses, deterioration	Infusion reactions	Side effects		
Patient number; Sex/age of onset/ age of rituximab therapy/ ACHR “+” or “-“, thymus pathology/ MGFA form of MG before rituximab/ comorbidities									1. Full remission 2. Medication remission 3. Mild exacerbation 4. Improvement 5. No change 6. Deterioration 7. Fatal	
№1 F/19/28/ ACHR “-“, thymus hyperplasia/ IVB-V	7	2	2 weeks	3.5 months	24+ months	-	-	-	Full remission	
№2 F/13/31/ ACHR “+“, thymus hyperplasia/ IVB-V	18	4	1 week	1 month	24-months	exacerbation	1st infusion: throat irritation, nausea; between 3rd and 4th infusion – flu-like reaction	After 1 month: 1) loss of hair within 2 months; 2) arthralgia - 3 months	Full remission 24 months, then the aggravation	
№3 F/13/31/ ACHR “+“, thymus hyperplasia / IVA	28	8	4 weeks	5 months	24+ months	-	1st infusion: throat irritation	-	Medication remission	
№4 F/17/30/ ACHR “+“, thymus hyperplasia / IVB-V	30	9	6 weeks	3 months	24+ months	-	Between 3rd and 4th infusion: nausea, flu-like reaction	-	Medication remission	
№5 F/18/24/ ACHR “+“, thymus hyperplasia/ IVB-V	13	3	4 weeks	6 months	24+ months	-	1 st -4 th infusions – mild nausea	ARVI last 2 weeks after the course	Medication remission	

Продолжение табл. 3

Clinical characteristics	Norms of the efficiency of treatment							The safety of treatment		The effect of rituximab on myasthenia current
№6 F/13/24/ ACHR “+”, thymus hyperplasia / IVA (patient confined to a wheelchair)	33	14	2 weeks	4-6 months	24+ months	-		In early hours of the 1 st infusion - irritation and swelling of the pharynx, heat of the face and body, dizziness, palpitation	Hypotension, dizziness, noise in ears – the 1 st month after the course	Improvement
№7 F/23/28/ ACHR “+”, thymus hyperplasia / III-IVB	15	8	4 weeks	12 months	24+ months	-		-	-	Medication remission
№8 F/23/26/ ACHR “+”, thymus hyperplasia / IVA	19	16	8 weeks	4 weeks	24+ months	-		1 st and 2 nd infusion – irritation in the throat the first 20-30 min. Between the 1 st and 2 nd infusion – ARVI	-	Improvement
№9 F/12/41/ ACHR “+”, thymus hyperplasia / IVB	17	10	4 weeks	4 months	24+ months	-		In the first 20-40 minutes 1 st infusion – irritation in the throat, heat of the face, palpitation, backache	-	Improvement
№10 F/69/75/ ACHR “+”, no thymectomy, thymus atrophy/ IVB, endocrine ophthalmopathy	18	6	8 weeks	4 months	24+ months	-		1 st infusion – chill, fever 38- 39,5°C (flu-like signs)	-	Medication remission
№11 F/26/30/ ACHR “+”, thymus hyperplasia / IVA	20	7	2 weeks	4 months	24+ months	-		-	ARVI late 2 weeks after the course	Medication remission

Окончание табл. 3

Clinical characteristics	Norms of the efficiency of treatment						The safety of treatment	The effect of rituximab on myasthenia current
	25	7	4 weeks	7 months	24+ months	-		
№12 F/11/36/ ACHR ^{α+α} , thymoma/ IVA, hepatitis C							1 st -4 th infusions – a short-term increase levels of LDH, ALP, AST, ALT, swelling of the face and fingers	Medication remission
№13 F/17/39/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVA	28	9	1 week	2 months	9- months	exacerbation	1st infusion – bronchospasm, regressed while slowing the rate of infusion	Full remission with exacerbation in 9 months
№14 F/24/28/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVB-V	22	2	2 weeks	4 months	36+ months	-	1st infusion – Throat swelling	Full remission
№15 F/12/20/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVA	26	8	2 weeks	3months	24+ months	-	-	Medication remission
№16 F/15/34/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVB-V	10	4	1 week	1 month	24+ months	-	-	Medication remission

Note. LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase.

Tab. 4. The frequency and time of adverse reactions occurrence in patients with refractory myasthenia treated with rituximab

Adverse reactions	The number of patients, n (%)	The number of infusions, time of occurrence
Reactions of skin and mucous membranes		
Irritation in the throat, swelling of the throat, bronchospasm	8 (51)	1st infusion
"Heat of the face and body"	2 (12)	1st infusion
Itchy lichenoid dermatitis	1 (6)	4 months after the course
Peripheral edema of the fingers	1 (6)	1st-4th infusions
Increased hair loss	1 (6)	2 months after the course
Hypovolemic reactions		
Dizziness, tinnitus	5 (31)	1st infusion – 4 1st–4th infusions – 1
Nausea		
Palpitation		
Hypotension		
Back pain		
Flu-like reactions		
Fever 38–39,5 °C	3 (19)	1st infusion – 1 2nd–4th infusions – 2
Озноб		
Infections		
ARVI	3 (19)	After the 1st infusion, 2 weeks after the course, 2 months after the course
Exacerbation of chronic hepatitis C with the increase in the activity of LDH, ALP, AST, ALT	1 (6)	1st-4th infusions and 3 months after infusion
Other		
Arthralgia (in large and small joints of hands, knee joints) with increase of C-reactive protein to 6 ml /l (normal 0-6 mg /l)	1 (6)	3 months after course
Hypotension, dizziness, tinnitus	1 (6)	1st month after the course

Note. LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase.

с разной частотой наблюдали другие нежелательные реакции (табл. 4).

Таким образом, проведенное исследование показало, что ритуксимаб выгодно отличается от цитостатиков 1-й (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан) и 2-й линии (микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус) высокой эффективностью, быстрым развитием клинического эффекта, хорошей переносимостью во всех возрастных группах, относительно небольшим количеством побочных эффектов, повы-

шением общей сопротивляемости к инфекциям и достаточной продолжительностью ремиссии (до 2–3 лет) (рис. 5).

Обсуждение

Ритуксимаб – препарат на основе химерных моноклональных антител к поверхностному антигену В-лимфоцитов (CD20). Антиген CD20 представляет собой трансмембранный белок, экспрессирующийся на поверхности большинства зрелых В-лимфоцитов (исключая плазматические клетки) и пре-В-лимфоцитов [1, 14]. Механизм действия ритуксимаба обусловлен связыванием с гидрофобным трансмембранным фосфорилированным протеином CD20, при этом он специфичен к антигену CD20 как здоровых, так и злокачественных клеток. Ритуксимаб приводит к делеции В-лимфоцитов (CD20), вызывая лизис посредством комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также запуска апоптоза клетки-мишени [14].

Благодаря специфическому действию в отношении В-лимфоцитов (CD20) ритуксимаб служит средством стандартной терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы и ряда других неходжкинских лимфом, хронического лимфолейкоза. Ритуксимаб используется в лечении ревматоидного артрита у больных с непереносимостью или неадекватным ответом при проведении болезньюмодифицирующей терапии с использованием 1 или более факторов некроза опухоли α , а также у больных ANCA-ассоциированными васкулитами [14].

В последние годы накапливается клинический опыт применения ритуксимаба в лечении многих аутоиммунных заболеваний человека – миастении гравис, рассеянного склероза, оптикомиелита Девика, хронических воспалительных полинейропатий, системной красной волчанки, болезни Шегрена, системного васкулита, идиопатических воспалительных миопатий, антифосфолипидного синдрома и др. В большинстве случаев ритуксимаб с успехом применяли у пациентов с крайне тяжелым течением болезней, резистентных ко всем стандартным видам терапии ГКС, ЦТИМС, ВВИГ, экстракорпоральным методам очищения крови [13–16].

В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе большого числа аутоиммунных заболеваний [8, 9, 1–16]. Традиционно значение В-лимфоцитов сводится к выработке аутоантител плазматическими клетками. При неврологических заболеваниях этот механизм преобладает при миастении и ряде нейропатий [13, 16]. Повреждение тканей происходит при связывании аутоантител с антигенами, активации системы комплемента и антител-зависимой клеточной цитотоксичности. Аутоантитела и иммунные комплексы активируют Fc-рецепторы макрофагов и дендритных клеток, что приводит к выработке цитокинов, запускающих дальнейшее повреждение тканей.



Patient №1, 19 y.o.
Before the disease



The same patient, the 9th year of the disease.
Steroid- and sandimmun dependent current,
the Cushing's syndrome



The same patient 6 months after rituximab
treatment. Persistent medication remission.
Stopped accepting of
methylprednisolone, cyclosporine and
anticholinergic drugs



Patient №7, 21 y.o.
Before the disease



The same patient, the 5th year of the disease
Steroid dependent myasthenia. The Cushing's
syndrome. Paresis of a facial muscles ("cross
smile")



The same patient, 1 year after a course
of rituximab, not full medication remission,
dosage of corticosteroids reduced to 50%,
anticholinergic drugs were canceled. Power
of facial muscles restored



Patient №14, 24 years old
Before the disease



The same patient, the 4th year of disease
Steroid- and cyclosporine dependent
current. The Cushing's syndrome. Chronic
herpes infection



The same patient, 2 years after a course
of rituximab. Full remission. Cyclosporine,
corticosteroids and anticholinergic drugs
were stopped

Fig.5. Patients before and after treatment with rituximab (photos submitted by patients and published with their consent)

Другим важным аспектом является процесс презентации антигена. В-лимфоцит связывает антиген, после чего происходит его интернализация и последующее представление в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости II типа Т-лимфоциту. Взаимодействие ведет к клональной экспансии цитотоксических Т-лимфоцитов и выработке Т-лимфоцитами цитокинов, медиаторов воспаления (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, и IL-16, TNF), что приводит к миграции дендритических клеток, активации макрофагов, проявлению регуляторных свойств Т-лимфоцитов и предоставлении обратной информации В-лимфоцитам [8, 9, 14–16]. Другим механизмом является участие в образовании *de novo* и поддержании эктопических герминативных центров (неолимфогенез) в межбололочном пространстве ЦНС, что может быть одним из механизмов действия ритуксимаба при рассеянном склерозе и оптикомиелите Девика.

Высокая эффективность и безопасность использования ритуксимаба показано при всех формах миастении, включая AXP+ и MuSK+ [17]. Многие авторы принципиально подчеркивают преимущество именно ритуксимаба при такой труднокурабельной форме как MuSK+-миастения [18, 19]. Показано, что у этой категории больных достоверно уменьшается концентрация в сыворотке IgG4, а продолжительность ремиссий значимо дольше, чем при AXP+-миастении и может не требовать проведения повторных курсов лечения ритуксимабом.

Препарат показал свою высокую эффективность при миастении с поздним дебютом, при сочетании

миастении с тимоматами [20], а также при детских и ювенильных формах [21, 22]. Имеются публикации об эффективности ритуксимаба в лечении рефрактерных случаев миастенического синдрома Ламберта–Итона [23]. По данным проведенного метаанализа [24], объединившего результаты 37 опубликованных исследований и сообщений по опыту применения ритуксимаба при миастении гравис, положительный результат был достигнут у 83,9 % больных. Максимальная частота ответа наблюдалась в группе MuSK+- пациентов и составила 88,8 %. Показатель для группы с AXP+ составил 80,4 % и 85,6 % для серонегативных пациентов. Важно отметить, что проведенный в исследовании регрессионный анализ не выявил влияния показателей тяжести миастении и частоты повторных инфузий ритуксимаба на эффективность терапии.

Заключение

Нет сомнения, что ритуксимаб является высокоэффективным и относительно безопасным препаратом для лечения рефрактерной миастении [24] и других тяжелых аутоиммунных заболеваний. Его внедрение в клиническую практику по праву можно считать крупным достижением медицины начала XXI века, которое имеет не только важное клиническое, но и теоретическое значение, поскольку способствует расшифровке фундаментальных звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний человека. При этом ритуксимаб является родоначальником нового направления в лечении аутоиммунных забо-

лений человека, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета [25].

Внедрение генно-инженерных биологических агентов позволяет надеяться на то, что в ближайшем

будущем излечение или стойкая длительная ремиссия у пациентов, страдающих различными аутоиммунными заболеваниями, и миастенией в частности, станет реальностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014;175(3):408–18.
2. Щербакова Н.И., Разумовский А.Ю., Митупов З.Б. и др. Особенности детской миастении с антителами к специфической мышечной тирозинкиназе. *Неврологический журнал* 2014;19(6):36–43. [Shcherbakova N.I., Razumovskiy A.Yu., Mitupov Z.B. et al. Peculiarities of children's myasthenia with antibodies to specific muscle tyrosine kinase. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2014;19(6):36–43. (In Russ.)].
3. Burden S.J., Yumoto N., Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5(5):a009167.
4. Yumoto N., Kim N., Burden S.J. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* 2012;489(7416):438–42.
5. Zhang B., Tzartos J.S., Belimezi M. et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69(4):445–51.
6. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 224 с. [Kuzin M.I., Gecht B.M. Myasthenia. Moscow, Medicine, 1996. 224 p. (In Russ.)].
7. Zebardast N., Patwa H.S., Novella S.P., Goldstein J.M. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;41(3):375–8.
8. Townsend M.J., Monroe J.G., Chan A.C. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev* 2010;237:264–83.
9. Lisak R.P., Ragheb S. The role of B cell-activating factor in autoimmune myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2012;1274:60–7.
10. Keung B., Robeson K.R., DiCapua D.B. et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(12):1407–9.
11. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L. et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:769–72.
12. Bedlack R.S., Simel D.L., Bosworth H. et al. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005;64(11):1968–70.
13. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain–Barre Syndrome: Diagnostics and Treatment. Moscow: MEDpress-Inform, 2011. 208 p. (In Russ.)].
14. Marinou C. Dalakas. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;10:4.
15. Mixalis L. Kosmidis, Marinou C. Dalakas. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological diseases. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3(2):93–105.
16. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена–Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012;6(4):18–25. [Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Guillain–Barre Syndrome: Peculiarities of recovery from demyelination and axonal forms. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2012;6(4):18–25. (In Russ.)].
17. Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006;33(4):575–80.
18. Illa I., Diaz-Manera J., Rojas-Garcia R. et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;201–202:90–4.
19. Burusnukul P., Brennan T.D., Cupler E.J. Prolonged improvement after rituximab: two cases of resistant muscle-specific receptor tyrosine kinase + myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;12(2):85–7.
20. Lindberg C., Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis—experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010;122(4):225–8.
21. Koul R., Al Futaisi A., Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature. *Pediatr Neurol* 2012;47(3):209–12.
22. Wylam M.E., Anderson P.M., Kuntz N.L., Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003;143(5):674–7.
23. Maddison P., McConville J., Farrugia M.E. et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):671–3.
24. Iorio R., Damato V., Alboini P.E. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2014 Oct 12.
25. Насонов Е.Л. Материалы совещания экспертов по регистру пациентов с ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб (Мабтеру). *Научно-практическая ревматология* 2008;1. Приложение 3–10. [Nasonov E.L. Materials of consultation of experts for the register of patients with rheumatoid arthritis that receive rituximab (Mabtera). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2008;1. Appendix: 3–10. (In Russ.)].