

Обзоры литературы

Читать онлайн
Read onlineОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026Абдуллаева Л.М.¹, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Куренков А.Л.¹, Увакина Е.В.¹, Курова Ю.А.¹

Ритуксимаб в лечении миастении гравис: обзор современных данных

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Миастения гравис — аутоиммунное заболевание нервно-мышечного синапса, обусловленное продукцией патогенных антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK) или другим компонентам постсинаптической мембраны, проявляющееся развитием патологической мышечной утомляемости и слабости. Ритуксимаб, моноклональное антитело против CD20, вызывающее деплецию В-клеток, демонстрирует дифференцированную эффективность в зависимости от серологического подтипа заболевания. При MuSK-миастении ритуксимаб обеспечивает выраженный и устойчивый терапевтический ответ благодаря элиминации клеток-предшественников короткоживущих плазмобластов, вырабатывающих патогенные IgG4-антитела. При AChR-позитивной миастении эффективность ритуксимаба более вариабельна, а ответ нередко отсрочен, поскольку значительная часть антител продуцируется долгоживущими CD20-негативными плазматическими клетками костного мозга, способными поддерживать продукцию антител независимо от В-клеток-предшественников. Ранее назначение препарата при недавней генерализации тем не менее будет способствовать минимальным проявлениям заболевания и снижению потребности в интенсивной терапии. В педиатрической практике ритуксимаб представляет ценную терапевтическую опцию при тяжёлом и рефрактерном течении ювенильной миастении.

В настоящем обзоре мы систематизируем данные рандомизированных и наблюдательных исследований, обсуждаем режимы дозирования, профиль безопасности и место ритуксимаба в современном терапевтическом алгоритме.

Ключевые слова: миастения гравис; ритуксимаб; В-клеточная деплеция; анти-AChR антитела; анти-MuSK антитела; ювенильная миастения; биологическая терапия.

Для цитирования: Абдуллаева Л.М., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Курова Ю.А. Ритуксимаб в лечении миастении гравис: обзор современных данных. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(1): 37–49.
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-216>

Для корреспонденции: Абдуллаева Луизат Муслимовна, e-mail: abdullaeva.lm@nczd.ru

Вклад авторов:

Абдуллаева Л.М. — концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Курова Ю.А. — редактирование.

Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.02.2026

Принята к печати 14.03.26

Опубликована 30.04.2026

Введение

Эпидемиология миастении гравис

Миастения гравис представляет собой наиболее распространённое заболевание нервно-мышечного синапса, характеризующееся патологической утомляемостью и слабостью скелетной мускулатуры с характерным флюктуирующим течением [1–3]. Клинически миастения проявляется нарастанием мышечной слабости при физической нагрузке и частичным восстановлением силы после отдыха [1, 4].

Эпидемиологические характеристики миастении претерпели существенные изменения за последние десятилетия. Согласно систематическому обзору, включившему 35 исследований, опубликованных до 2007 года, заболеваемость варьировала от 1,7 до

21,3 случая на миллион человеко-лет при глобальном показателе 5,3 [5]. В обновлённом анализе с добавлением 29 исследований, проведённых до 2019 года, диапазон расширился до 0,15–61,33 на миллион человеко-лет [3]. Распространённость составляет 2,19–36,71 на 100 000 населения [3], что соответствует примерно 56 000–123 000 пациентов в Европе [6] и около 60 000 — в США [7].

Клинически выделяют глазную форму миастении, ограниченную поражением экстраокулярной мускулатуры (птоз, диплопия), и генерализованную форму с вовлечением скелетной, бульбарной и дыхательной мускулатуры (слабость преимущественно проксимальных групп мышц, нарушения речи, глотания и дыхания) [4, 8]. Согласно классификации Американского

Luizat M. Abdullaeva¹, Ludmila M. Kuzenkova^{1,2}, Alexey L. Kurenkov¹, Evgenia V. Uvakina¹,
Yulia A. Kurova¹

Rituximab in the treatment of myasthenia gravis: a review of current evidence

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction caused by pathogenic autoantibodies targeting acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MuSK), or other postsynaptic membrane components, characterized by pathological muscle fatigue and weakness. Rituximab, a monoclonal antibody targeting CD20 that induces B-cell depletion, demonstrates differential efficacy depending on the serological subtype of the disease. In MuSK myasthenia gravis, rituximab induces a robust and sustained therapeutic response by depleting precursor cells of short-lived plasmablasts that produce pathogenic IgG4 antibodies. In AChR-positive myasthenia gravis, rituximab efficacy is more variable and responses are often delayed, as a substantial proportion of pathogenic antibodies are produced by long-lived CD20-negative bone marrow plasma cells capable of sustaining antibody production independently of precursor B cells. Nevertheless, early rituximab administration in patients with recent disease generalization may accelerate achievement of Minimal Manifestation Status (MMS) and reduce the need for rescue therapy. In pediatric practice, rituximab represents a valuable therapeutic option for severe and refractory juvenile myasthenia gravis.

In this review, we synthesize data from randomized and observational studies, discuss dosing regimens, safety profile, and the role of rituximab in current treatment algorithms.

Keywords: myasthenia gravis; rituximab; B-cell depletion; anti-AChR antibodies; anti-MuSK antibodies; juvenile myasthenia gravis; biologic therapy.

For citation: Abdullaeva L.M., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Kurova Yu.A. Rituximab in the treatment of myasthenia gravis: a review of current evidence. *Neurologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (1): 37–49. (In Russ.)
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-216

For correspondence: Luizat M. Abdullaeva, e-mail: abdullaeva.lm@nczd.ru

Contribution:

Abdullaeva L.M., concept and design of the study, writing the text, editing;
Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Kurova Yu.A., editing.

All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: February 10, 2026

Accepted: March 14, 2026

Published: April 30, 2026

фонда миастении гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA), генерализованные формы заболевания подразделяются на классы II–IV в зависимости от преимущественного поражения мышечных групп, класс V соответствует миастеническому кризу [4, 8] — жизнеугрожающему состоянию с острой дыхательной недостаточностью. Миастенический криз является наиболее тяжёлым проявлением заболевания [3].

Характерно бимодальное возрастное распределение дебюта миастении с двумя пиками заболеваемости: ранний дебют преимущественно в 20–40 лет с преобладанием женщин (соотношение 3:1) и поздний дебют после 50–60 лет с преобладанием мужчин [2, 3, 5]. Благодаря совершенствованию диагностики и терапии современная летальность составляет 5–9%, общая внутригоспитальная летальность — 2,2%, при миастеническом кризе — 4,7% [3].

Этнические и географические особенности

Расовая и этническая принадлежность пациентов влияет на клиническую картину миастении [3]. Возраст

дебюта выше у европеоидов по сравнению с другими этническими группами [9]. Заболеваемость повышена среди афроамериканских женщин (0,01 на 1000 в год) по сравнению с европеоидными женщинами и мужчинами (0,007–0,009 на 1000 в год) [10].

В азиатских популяциях чаще регистрируется миастения с ранним началом, которая преимущественно проявляется глазной формой [11]. Ювенильная и особенно инфантильная глазная миастения (дебют в возрасте 0–4 лет) [12] также более распространены среди азиатского населения, достигая 30% общего числа пациентов [11]. Данная эпидемиологическая особенность ассоциирована с аллелями HLA-Bw46 и DR9 [11], при этом лишь у 50% пациентов с ювенильной миастенией в азиатских популяциях выявляются антитела к ацетилхолиновым рецепторам [13].

Согласно японскому эпидемиологическому исследованию [12], 80,6% детей в группе с инфантильным началом заболевания имели глазную форму, тогда как в Европе и Северной Америке этот показатель составляет лишь 14–30% [3]. Аналогично высокая частота

ювенильной глазной миастении зарегистрирована в японской популяции [12].

Ювенильная миастения гравис

Ювенильная миастения гравис составляет, по различным оценкам, от 10% до 25% всех случаев заболевания в европейской и североамериканской популяциях [14, 15]. Как отмечают С. Vagraud и соавт. в исследовании французской когорты, включавшей 79 педиатрических пациентов, заболевание у детей чаще дебютирует с глазных симптомов (62% случаев), однако риск генерализации остаётся значительным: переход в генерализованную форму наблюдался у 47% пациентов с изначально глазной формой миастении [14]. Международное когортное исследование S. Ramdas и соавт. предоставило дополнительные сведения об эпидемиологии тяжёлых и рефрактерных форм ювенильной миастении, требующих назначения биологической терапии [16].

Иммунопатогенез и серологические подтипы

AChR-позитивная миастения

Антитела к ацетилхолиновым рецепторам (acetylcholine receptor antibodies, AChR) относятся к подклассам иммуноглобулинов (Ig) G1 и G3, являющихся наиболее мощными активаторами системы комплемента [2, 17]. Патогенетическое действие реализуется посредством трёх механизмов [2, 18]. Первый и ведущий — активация классического пути комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса (C5b-9), что приводит к фокальному лизису постсинаптической мембраны, разрушению постсинаптических складок и уменьшению количества функциональных рецепторов [19]. Второй механизм — антигенная модуляция: перекрёстное связывание рецепторов антителами вызывает их ускоренную интернализацию и деградацию. Третий — прямая блокада связывания ацетилхолина с рецептором.

Тимус играет ключевую роль в патогенезе AChR-миастении [2]. У 80% пациентов с ранним дебютом выявляется фолликулярная гиперплазия с эктопическими герминативными центрами [1, 2, 20], которые содержат В-клетки, подвергающиеся антиген-управляемой клональной экспансии, соматической гипермутации и селекции [21], что приводит к формированию иммунологической ниши для дифференцировки аутореактивных В-клеток и продукции аутоантител. Примечательно, что количество герминативных центров (то есть степень выраженности тимической гиперплазии) коррелирует с титрами аутоантител и снижается у пациентов с миастенией на фоне терапии глюкокортикоидами [22].

Принципиально важно, что значительная часть анти-AChR антител продуцируется долгоживущими

плазматическими клетками, локализованными в костном мозге и не экспрессирующими CD20 [2, 17, 23]. Эти клетки способны сохраняться месяцы и годы, поддерживая продукцию антител независимо от наличия В-клеток-предшественников [23]. Данное обстоятельство объясняет переменный и нередко отсроченный положительный ответ на терапию ритуксимабом при AChR-позитивной миастении.

Титр анти-AChR антител может коррелировать с активностью заболевания в динамике у конкретного пациента, однако не служит надёжным предиктором тяжести при сравнении разных больных [24, 25]. Это несоответствие объясняется тем, что антитела направлены против различных эпитопов рецептора, обладают разной функциональной активностью (блокирующей, модулирующей, комплемент-активирующей), а также индивидуальными различиями в компенсаторных возможностях организма.

MuSK-позитивная миастения

Мышечно-специфическая тирозинкиназа (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK) — трансмембранный рецептор, играющий ключевую роль в формировании и поддержании кластеризации AChR на постсинаптической мембране посредством взаимодействия с агрин-LRP4 (рецептор-связанный липопротеиновый белок 4) сигнальным путём [2, 26, 27].

Клинико-иммунологические особенности MuSK-миастении позволяют рассматривать её как отдельную нозологическую единицу [26, 27, 28]. Характерны преобладание бульбарной симптоматики с выраженными дисфагией и дизартрией, слабость лицевой мускулатуры, более частые миастенические кризы [2, 28]. М.К. Nehig и соавт. в мультицентровом исследовании показали, что пациенты с MuSK-миастенией чаще испытывают затруднения при жевании, глотании и речи, что существенно влияет на качество жизни [26].

Патогенетические механизмы данной формы заболевания принципиально отличаются от AChR-подтипа [2, 26, 29]. Антитела к MuSK преимущественно относятся к подклассу IgG4, который не способен связывать комплемент и не участвует в антителозависимой клеточной цитотоксичности [19, 28]. Реализация патогенного эффекта происходит путём прямого нарушения взаимодействия между MuSK и LRP4, что нарушает кластеризацию AChR без классических воспалительных изменений [2, 19, 28].

Ключевое терапевтическое значение имеет то, что патогенные IgG4-антитела продуцируются преимущественно короткоживущими плазмобластами, непосредственно дифференцирующимися из CD20-позитивных В-клеток [2, 26, 28–31]. Элиминация этого пула клеток-предшественников приводит к быстрому истощению популяции антителопродуцирующих кле-

ток и снижению титра антител, что объясняет высокую эффективность ритуксимаба при MuSK-миастении.

Педиатрические случаи MuSK-миастении встречаются редко, но представляют особый интерес. K.L. Skjei и соавт. описали серию детей с характерными особенностями: преобладание бульбарной симптоматики, слабость лицевой мускулатуры, резистентность к стандартной терапии [32]. T. Ven Younes и соавт. представили обзор литературы по педиатрической MuSK-миастении [33]. Отдельные наблюдения успешного применения ритуксимаба описаны группами R. Govindarajan [34], S. Weger [35], J. Santarosa [36], M. Rouhi [37].

Серонегативная миастения и редкие подтипы

У 5–10% пациентов не удаётся выявить анти-AChR и анти-MuSK антитела стандартными методами [2, 18]. У отдельных пациентов обнаруживаются антитела к LRP4, агрину, титину или рианодиновому рецептору [2, 3]. Часть серонегативных случаев обусловлена низкоаффинными анти-AChR антителами, выявляемыми только клеточными методами (cell-based assay) [2, 18].

Описаны редкие случаи двойной серопозитивности по анти-AChR и анти-MuSK. X. Ge и соавт. представили случай ювенильной миастении с двойной позитивностью, обсудив диагностические и терапевтические сложности [38].

Терапевтическое значение серологической классификации

Стратификация по типу антител обязательна для выбора терапии ввиду различных мишеней инновационных препаратов [2, 39]. Систематический обзор R. Iorio и соавт. одним из первых предоставил данные о дифференцированной эффективности ритуксимаба при различных подтипах миастении [18]. Кокрановский обзор K.C. Dodd и соавт. обобщил доказательства из рандомизированных исследований [40]. Метаанализ C. Zhao и соавт. подтвердил эти закономерности [39].

Ритуксимаб: механизм действия и обоснование применения

Фармакологическая характеристика

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело мыши/человека класса IgG1, направленное против поверхностного антигена CD20 [23, 41, 42]. CD20 экспрессируется В-лимфоцитами на стадиях от пре-В-лимфоцитов до зрелых В-клеток, но отсутствует на плазматических клетках и стволовых клетках-предшественниках [23].

Связывание ритуксимаба с CD20 приводит к элиминации В-клеток посредством нескольких механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксично-

сти и индукции апоптоза [23, 39, 41, 42]. Первоначально разработанный для лечения В-клеточных лимфом препарат был одобрен при ревматоидном артрите и системной красной волчанке [41, 42]. Теоретическое обоснование применения при миастении основывается на предположении, что деплеция В-клеток истощит пул предшественников антителопродуцирующих плазмочитов и снизит продукцию аутоантител [2, 17, 29]. Одно из первых описаний успешного применения при рефрактерной миастении в педиатрии представлено M.E. Wylam и соавт. в 2003 году [43]. N. Tzaribachev и соавт. описали серию педиатрических случаев при различных аутоиммунных заболеваниях [44].

Ответ на лечение при различных подтипах

Ограничением подхода является то, что долгоживущие плазматические клетки, не экспрессирующие CD20, остаются интактными и способны продолжать продукцию антител месяцами и годами [17, 30, 31, 45], что объясняет отсроченный ответ и различия в эффективности между подтипами.

При MuSK-миастении элиминация CD20+ клеток истощает пул короткоживущих плазмобластов — основных продуцентов патогенных IgG4 [26, 29, 30, 31, 45]. J. Díaz-Manera и соавт. продемонстрировали выраженное снижение титра анти-MuSK антител, коррелировавшее с клиническим улучшением [29]. Систематический обзор показал, что пациенты с MuSK-миастенией отвечают на лечение ритуксимабом выраженным снижением титра антител уже через 3 месяца [46].

При AChR-миастении значительная доля антител продуцируется долгоживущими плазматическими клетками, поэтому общий уровень IgG остаётся постоянным после CD20-деплеции [2, 8]. Однако исследование RINOMAX показало, что раннее применение ритуксимаба при недавней генерализации эффективно вероятно потому, что на ранних стадиях вклад плазмобластов более значим [2, 4].

Роль В-клеток памяти и биомаркеры ответа

Исследование C. Ruetsch-Chelli и соавт., посвящённое роли В-клеток памяти в прогнозировании рецидивов при миастении, леченной ритуксимабом, детально охарактеризовало кинетику различных субпопуляций В-клеток и их связь с клиническими исходами [17]. Авторы продемонстрировали, что мониторинг В-клеток памяти (CD19+CD27+) может служить предиктором рецидива заболевания после курса ритуксимаба: восстановление популяции В-клеток памяти предшествовало клиническому ухудшению.

Клинический исход терапии ритуксимабом зависит от того, какие В-клетки восстанавливаются быстрее. У пациентов с хорошим клиническим ответом быстрее восстанавливаются защитные регуляторные

B10-клетки (подавляющие аутоиммунное воспаление), тогда как у пациентов без ответа на терапию репопуляция этих клеток происходит с задержкой [47].

Дополнительные данные о потенциальных биомаркерах ответа на терапию предоставляет исследование Н. Zhong и соавт., в котором динамика экзосомального miR-150-5p коррелировала с В-клеточными изменениями и клиническим ответом на низкую дозу ритуксимаба [48].

Рандомизированные клинические исследования у взрослых

Исследование RINOMAX

RINOMAX (Rituximab in New-Onset Generalized Myasthenia Gravis) — первое завершённое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ), продемонстрировавшее статистически значимое преимущество ритуксимаба [4]. Исследование проведено в Швеции (7 центров) и опубликовано в JAMA Neurology в 2022 году. Ключевой особенностью дизайна исследования являлся фокус на ранних стадиях генерализованной миастении: к участию допускались исключительно пациенты с продолжительностью генерализованных симптомов не более 12 месяцев [4]. В основу такого подхода легла гипотеза о том, что своевременное воздействие на В-клеточное звено иммунитета способно предотвратить закрепление аутоиммунных механизмов и обеспечить более благоприятный прогноз заболевания [2].

В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с генерализованной миастенией классов II–IV по MGFA и оценкой по шкале тяжести клинических проявлений миастении (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) ≥ 6 баллов. Серологический профиль участников характеризовался высокой частотой выявления антител к ацетилхолиновым рецепторам: серопозитивными оказались 92% пациентов в группе ритуксимаба и 100% в группе плацебо [4]. Примечательно, что авторы избрали минималистичный режим дозирования, ограничившись однократным введением 500 мг препарата. Протокол исследования также предусматривал стандартизированную схему применения преднизолона и чёткие критерии перехода к так называемой терапии спасения (rescue-терапии), включающей методы экстракорпоральной гемокоррекции, введение внутривенного иммуноглобулина и пульс-терапию глюкокортикоидами.

Первичная конечная точка — достижение минимальных проявлений (minimal manifestation status, MMS) к 16-й неделе (QMG ≤ 4 , преднизолон ≤ 10 мг/сут, без rescue-терапии) — достигнута у 71% в группе ритуксимаба и 29% в группе плацебо ($p=0,007$) [4].

Среди клинически значимых вторичных результатов следует отметить существенное снижение потребности в rescue-терапии после 8-й недели применения

ритуксимаба: 1/25 (4%) против 8/22 (36%) [4]. Госпитализаций по поводу миастении в группе ритуксимаба не было, тогда как в группе плацебо отмечено 3 случая, включая миастенический криз, потребовавший проведения искусственной вентиляции лёгких.

Вместе с тем интерпретация результатов исследования RINOMAX требует определённой осторожности. При анализе данных пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per-protocol), динамика показателей по шкале QMG и шкале оценки тяжести симптомов и активности пациентов с миастенией гравис, а также влияния заболевания на повседневную жизнь (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL) не продемонстрировала статистически значимых межгрупповых различий [4]. Однако при использовании метода «присвоения наихудшего ранга» (worst-rank imputation), учитывающего назначение rescue-терапии как неблагоприятный исход, различия становились статистически значимыми в пользу ритуксимаба [4]. Подобная зависимость результатов от выбранного статистического подхода наглядно демонстрирует методологические трудности оценки эффективности терапии при заболевании с волнообразным течением и вариабельностью лечебных стратегий [4].

Профиль безопасности терапии ритуксимабом соответствовал ожидаемому: общая частота нежелательных явлений была сопоставима между группами, серьёзные нежелательные явления зарегистрированы у 6/25 (24%) пациентов в группе ритуксимаба и у 4/22 (18,18%) в группе плацебо [4]. Особого внимания заслуживает регистрация одного фатального кардиального события в группе ритуксимаба и одного тяжёлого кардиального события в группе плацебо [4]. Хотя причинно-следственная связь с исследуемым препаратом не была доказана, авторы справедливо акцентируют внимание на необходимости тщательной оценки сердечно-сосудистого риска, особенно у пожилых пациентов [4].

Исследование BeatMG

BeatMG, проведённое в сети NeuroNEXT (США) и опубликованное в Neurology в 2022 году, представляет собой РКИ фазы II с особым дизайном, известным как «дизайн бесперспективности» (futility design) [8]. Данный методологический подход предполагает проверку гипотезы о том, что изучаемое вмешательство обладает достаточным потенциалом эффективности для обоснования проведения более крупного исследования фазы III.

Популяция данного исследования принципиально отличалась от когорты RINOMAX: критерии включения предусматривали возраст от 21 до 90 лет, наличие AChR-позитивной генерализованной миастении и текущий приём преднизолона в дозе ≥ 15 мг/сут [8]. Таким образом, исследование BeatMG, в отличие

от RINOMAX, было сфокусировано на пациентах, уже получающих глюкокортикоидную терапию и нуждающихся в стероидсберегающем агенте.

Режим дозирования ритуксимаба соответствовал классической «лимфомной» схеме (режим дозирования ритуксимаба, изначально разработанный и одобренный для терапии CD20-позитивных неходжкинских лимфом, впоследствии экстраполированный на ряд аутоиммунных заболеваний): 375 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение четырёх последовательных недель с повторением полного цикла на 24–27-й неделе исследования [8]. Первичная конечная точка — успешное снижение преднизолона к 52-й неделе при сохранении контроля над заболеванием.

Результаты исследования не подтвердили ожидаемого преимущества ритуксимаба: первичной конечной точки достигли 60% пациентов в группе активной терапии и 56% — в группе плацебо [8]. Поскольку исследование удовлетворило заранее установленному критерию бесперспективности (futility), проведение масштабного подтверждающего испытания с аналогичным дизайном было признано нецелесообразным [2, 8].

Вместе с тем интерпретация полученных данных требует осторожности [2, 8]. Непредвиденно высокая частота ответа в группе плацебо существенно снизила статисти-

ческую мощность исследования. К дополнительным ограничениям исследования следует отнести среднетяжёлое течение заболевания у участников, а также одновременное применение преднизолона (15–60 мг/сут), что могло маскировать возможный дополнительный терапевтический эффект ритуксимаба [2].

Несмотря на достижение эффективной деплеции В-клеток, существенной динамики титра антител к ацетилхолиновым рецепторам не наблюдалось, что подтверждает роль долгоживущих плазматических клеток в патогенезе заболевания [2, 8]. Анализ вторичных конечных точек продемонстрировал тенденцию к снижению частоты обострений и уменьшению необходимости в rescue-терапии на фоне применения ритуксимаба, хотя недостаточный объём выборки ограничивал статистическую мощность исследования [8].

Сравнительный анализ рандомизированных клинических исследований RINOMAX и BeatMG

Различия в дизайне, популяциях и конечных точках исследований RINOMAX и BeatMG затрудняют их прямое сравнение, однако ретроспективный анализ данных BeatMG с применением критериев RINOMAX продемонстрировал большую согласованность результатов при использовании унифицированных подходов к оценке (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика ключевых рандомизированных клинических исследований ритуксимаба при миастении гравис у взрослых
Table 1. Key Randomized Controlled Trials of Rituximab in Adult Myasthenia Gravis

Параметр Parameter	RINOMAX [4]	BeatMG [8]
Дизайн Design	Двойное слепое плацебоконтролируемое Double-blind, placebo-controlled	Двойное слепое плацебоконтролируемое (futility) Double-blind, placebo-controlled (futility design)
Страна Country	Швеция (7 центров) Sweden (7 centers)	США (сеть NeuroNEXT) USA (NeuroNEXT network)
Число пациентов Number of patients	47 (25 против 22)	52 (26 против 26)
Серологический статус Serological status	AChR+ (92–100%)	AChR+ (100%)
Длительность заболевания Disease duration	Генерализация ≤12 мес Generalized disease ≤12 months	Не ограничена Not restricted
Исходная терапия Background therapy	Стандартная + преднизолон Standard therapy + prednisone	Преднизолон ≥15 мг/сут Prednisolone ≥15 mg/day
Режим дозирования ритуксимаба Rituximab dosing regimen	500 мг однократно 500 mg single dose	375 мг/м ² × 4 нед., повтор на 24–27-й нед. 375 mg/m ² weekly × 4 weeks, repeated at weeks 24–27
Первичная конечная точка Primary endpoint	Минимальные проявления к 16-й нед. Minimal Manifestation Status at week 16	Снижение преднизолона к 52-й нед. Prednisolone reduction at week 52
Результат Outcome	71% против 29% (p=0,007) 71% vs 29% (p=0,007)	60% против 56% (незначимо) 60% vs 56% (NS)
Потребность в rescue-терапии Rescue therapy requirement	4% против 36% 4% vs 36%	Тенденция к снижению Trend toward reduction
Госпитализации по поводу миастении гравис MG-related hospitalizations	0 против 3 (включая 1 криз) 0 vs 3 (including 1 crisis)	Не сообщается Not reported
Влияние на титр антител Effect on antibody titers	Не оценивалось Not assessed	Незначимое No significant change

Кокрановский систематический обзор К.С. Dodd и соавт. представляет наиболее авторитетный синтез имеющихся доказательств [40]. Согласно его выводам, ритуксимаб, вероятно, превосходит плацебо в достижении статуса MMS, хотя уверенность ограничена гетерогенностью исследований. Доказательства эффективности ритуксимаба в отношении стероидсбережения указывают на минимальное преимущество или его отсутствие. Наиболее согласованным результатом является снижение риска тяжёлых обострений, требующих rescue-терапии, что подтверждается данными обоих крупных РКИ и имеет существенное клиническое значение [40].

Наблюдательные исследования и данные реальной практики

Методологические особенности

Значительная часть доказательной базы эффективности ритуксимаба при миастении основана на наблюдательных исследованиях: ретроспективных когортных анализах, регистрах и сериях случаев [18, 39]. К ограничениям относятся отбор пациентов (назначение ритуксимаба для наиболее тяжёлых или рефрактерных случаев), отсутствие контрольной группы, вариабельность сопутствующей терапии и критериев оценки и др. [18]. Преимущества включают оценку долгосрочных исходов, изучение редких подтипов и подгрупп, недостаточно представленных в РКИ.

Эффективность при MuSK-миастении

При MuSK-миастении ритуксимаб демонстрирует наиболее впечатляющие результаты. J. Díaz-Manega и соавт. в ключевой работе 2012 года документировали не только высокую частоту улучшения, но и длительное сохранение эффекта (устойчивая ремиссия более 5 лет после однократного курса без повторных инфузий) [29], что принципиально отличает MuSK-миастению от AChR-подтипа.

М.К. Nehir и соавт. в мультицентровом проспективном исследовании со слепой оценкой исходов подтвердили высокую частоту фармакологической ремиссии, существенно превышающую исторические показатели традиционных иммуносупрессантов [26].

Австрийское общенациональное исследование R. Torakian и соавт. предоставило данные на популяционном уровне, подтвердив высокую эффективность как при MuSK-, так и в несколько меньшей степени при AChR-миастении [49].

Данные при AChR-позитивной миастении

Эффективность ритуксимаба при AChR-позитивной миастении в наблюдательных исследованиях характеризуется большей вариабельностью по сравнению с MuSK-подтипом, что согласуется с теоретическими представлениями о различиях в иммунопато-

генезе. Французское мультицентровое исследование A. Dos Santos и соавт. (одна из крупнейших серий в реальной практике) продемонстрировало благоприятные исходы у значительной части пациентов, вместе с тем зарегистрирован случай тяжёлого инфекционного осложнения с летальным исходом, что подчёркивает необходимость тщательной оценки индивидуального соотношения пользы и риска [25].

Российский опыт применения ритуксимаба при рефрактерной миастении представлен в проспективном исследовании Н.И. Щербаковой и соавт., включившем 16 пациентов с тяжёлым течением заболевания (классы IVA–V по MGFA), резистентных к стандартной терапии на протяжении 4–33 лет (в среднем $14,3 \pm 9,2$ года) [50]. Серологический профиль когорты характеризовался преобладанием AChR-позитивных случаев (93,75%). Применялся «лимфомный» режим дозирования (375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель). Положительный ответ зарегистрирован у всех пациентов: полная ремиссия с отменой базовой терапии достигнута в 25% случаев, медикаментозная ремиссия — в 56,25%, клиническое улучшение — в 18,75% [50]. Примечательно, что 75% пациентов отметили улучшение уже после 1–2-й инфузии, а максимальный эффект наблюдался через 1–12 месяцев (в среднем $4,1 \pm 2,0$ мес) после завершения курса. Миастенические кризы прекратились у всех 13 пациентов с предшествующими эпизодами дыхательной недостаточности. Терапия позволила существенно снизить дозы глюкокортикоидов (с $59,7 \pm 5,28$ до $26,5 \pm 2,9$ мг/сут, $p < 0,005$) и отменить циклоспорин. У двух пациентов с первоначально достигнутой полной ремиссией отмечены обострения через 9 и 24 месяца, потребовавшие повторных курсов ритуксимаба с положительным результатом [50].

N. Collongues и соавт. одними из первых систематически сравнили эффективность при рефрактерной и нерепрактерной миастении, показав возможность положительного ответа в обеих подгруппах [24].

Систематические обзоры

Метаанализ С. Zhao и соавт., включивший данные одногрупповых исследований, показал высокую совокупную частоту положительного ответа на терапию ритуксимабом при рефрактерной миастении, особенно MuSK-подтипе [39]. Более ранний систематический обзор R. Iorio и соавт. заложил основу для понимания дифференцированного ответа на ритуксимаб в зависимости от серологического статуса и подчеркнул необходимость проведения рандомизированных исследований для получения более надёжных доказательств [18], однако отсутствие контрольных групп в анализируемых исследованиях существенно ограничивает возможность выводов об истинной эффективности ритуксимаба.

Применение в педиатрической популяции

Особенности ювенильной миастении

Ювенильная миастения гравис характеризуется рядом клинических особенностей: преобладанием глазного дебюта, более высокой частотой спонтанных ремиссий при препубертатном начале, однако и потенциально тяжёлым рефрактерным течением генерализованных форм [14, 15].

Длительная глюкокортикоидная терапия в период активного роста сопряжена с негативным влиянием на костный метаболизм и физическое развитие, что определяет особую актуальность стероидсберегающих стратегий, включая применение биологических препаратов [15, 16].

Французский опыт

Наиболее крупное на сегодняшний день систематическое исследование ритуксимаба при ювенильной миастении гравис проведено А. Molimard с соавт. Авторы проанализировали исходы терапии у детей с тяжёлой или рефрактерной миастенией, получавших лечение в специализированных центрах Франции [15]. У большинства пациентов отмечалось клиническое

улучшение и снижение потребности в иммуносупрессантах [15]. Терапевтический ответ регистрировался как при AChR-позитивной, так и MuSK-позитивной формах заболевания, хотя ограниченный объём выборки не позволял провести корректное межгрупповое сравнение [15] (табл. 2).

Международное когортное исследование

S. Ramdas и соавт. объединили опыт множества центров и систематический обзор литературы [16]. Результаты подтвердили эффективность применение ритуксимаба при тяжёлой/рефрактерной ювенильной миастении гравис. Авторы акцентировали внимание на специфических аспектах безопасности — необходимости мониторинга иммуноглобулинов (гипогаммаглобулинемия может потребовать заместительной терапии) и более частых инфузионных реакциях у детей (см. табл. 2).

Отдельные наблюдения и серии случаев

М.Е. Wylam и соавт. в 2003 году одними из первых описали успешное применение анти-B-клеточной терапии при рефрактерной ювенильной миастении гра-

Таблица 2. Ключевые исследования ритуксимаба при ювенильной миастении гравис

Table 2. Key Studies of Rituximab in Juvenile Myasthenia Gravis

Исследование Study	Дизайн Design	n	Серология Serology	Результаты Results	Безопасность Safety
Molimard, 2022 [15]	Ретроспективное (Франция) Retrospective (France)	17	AChR+, MuSK+	Улучшение у большинства; снижение дозы глюкокортикоидов Improvement in most patients; corticosteroid reduction	Инфузионные реакции Infusion reactions
Ramdas, 2022 [16]	Международное когортное International cohort	22	Разная Mixed	Эффективность при рефрактерной ювенильной миастении гравис Efficacy in refractory juvenile myasthenia gravis	Гипогаммаглобулинемия Hypogammaglobulinemia
Wylam, 2003 [43]	Случай Case report	1	Нет данных NR	Улучшение при рефрактерном течении Improvement in refractory disease	Хорошая переносимость Well tolerated
Govindarajan, 2015 [34]	Случай Case report	1	MuSK+	Селективный ответ Selective response	Хорошая переносимость Well tolerated
Weger, 2019 [35]	Случай Case report	1	MuSK+	Успех при длительной рефрактерной миастении гравис Successful in long-standing refractory myasthenia gravis	Хорошая переносимость Well tolerated
Zingariello, 2020 [51]	Серия Case series	3	AChR+	Эффективность поддерживающей терапии Maintenance therapy effective	Требуется мониторинг Monitoring required
Tong, 2024 [52]	Ретроспективное (Китай) Retrospective (China)	Серия Case series	Разная Mixed	Эффективность и безопасность Efficacy and safety	Сопоставимы со взрослыми Comparable to adults
Koul, 2012, 2018 [53, 54]	Случаи Case report	2+	Серонегативные Seronegative	Ответ при серонегативной ювенильной миастении гравис Response in seronegative juvenile myasthenia gravis	Хорошая переносимость Well tolerated

вис [43]. С.Д. Zingariello и соавт. представили анализ поддерживающей терапии, обсудив оптимальный режим повторных инфузий [51]. Y.N. Tong и соавт. опубликовали китайский опыт, согласующийся с европейскими данными [52].

Особый интерес представляют описания применения ритуксимаба при MuSK-позитивной ювенильной миастении, которая встречается значительно реже, чем во взрослой популяции, но характеризуется выраженной тяжестью течения. Клинические наблюдения групп R. Govindarajan [34], S. Weger [35] и T. Ben Younes [33], а также недавнее сообщение J. Santarosa и M. Cartwright [36] демонстрируют возможность достижения выраженного и устойчивого положительного клинического ответа при данном серологическом подтипе. R. Koul и соавт. описали эффективность при серонегативной ювенильной миастении гравис [53, 54], D. Gayathri и соавт. представили случай MuSK-миастении [55] (см. табл. 2).

Режимы дозирования препарата

Основные схемы

Анализ исследований демонстрирует значительную вариабельность режимов дозирования препарата, что частично объясняет расхождения в эффективности [4, 8, 24, 25] (табл. 3).

Длительность эффекта и стратегии поддерживающей терапии

При MuSK-миастении ремиссия может сохраняться годами без повторных курсов лечения [29].

J. Díaz-Manera и соавт. задокументировали случаи ремиссии на протяжении более 5 лет, что свидетельствует о возможности длительного контроля заболевания.

При AChR-миастении рецидивы после В-клеточной репопуляции наблюдаются чаще, многие пациенты нуждаются в повторных курсах лечения [2]. Длительность эффекта может быть ограничена вследствие восстановления пула В-клеток, синтезирующих антитела [2].

В современной клинической практике применяются две принципиально различные стратегии поддерживающей терапии ритуксимабом. Первая предполагает проведение повторных курсов через фиксированные временные интервалы: подобный протокол использовался в исследовании BeatMG, где реинфузия осуществлялась на 24–27-й неделе [8].

Вторая стратегия базируется на индивидуализированном подходе с назначением реинфузии на основании клинических и лабораторных критериев. Обоснованием данного подхода служат результаты исследования С. Ruetsch-Chelli и соавт., установивших, что репопуляция CD19+CD27+ В-клеток памяти является надёжным предиктором надвигающегося рецидива, что обосновывает возможность превентивного назначения препарата [17]. Дополнительным предиктором терапевтического ответа служит характер репопуляции регуляторных В10-клеток: ускоренная репопуляция данной субпопуляции ассоциирована с благоприятным терапевтическим ответом, тогда как замедленное восстановление характерно для резистентных случаев [47]. Следовательно, соотношение патогенных

Таблица 3. Режимы дозирования ритуксимаба при миастении гравис

Table 3. Rituximab Dosing Regimens in Myasthenia Gravis

Режим Regimen	Схема Dosing schedule	Применение Use	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
«Лимфомный» Lymphoma-type	375 мг/м ² внутривенно × 4 нед. 375 mg/m ² IV weekly × 4 weeks	BeatMG [8]; практика BeatMG [8]; clinical practice	Глубокая деплеция; стандартизация Deep cell depletion; standardized	Высокая кумулятивная доза; риск гипогаммаглобулинемии High cumulative dose; hypogammaglobulinemia risk
«Ревматологический» Rheumatology-type	1000 мг × 2 (дни 1, 15) 1000 mg × 2 (days 1 and 15)	Практика [24, 25, 52] Clinical practice [24, 25, 52]	Фиксированная доза; широкий опыт Fixed dose; extensive experience	Менее изучен в РКИ при миастении гравис Less studied in myasthenia gravis RCTs
Низкодозовый Low-dose	500 мг однократно 500 mg single dose	RINOMAX [4]	Минимальная доза; эффективность при раннем назначении Minimal effective dose; efficacy in early treatment	Ограниченные данные при рефрактерной миастении гравис Limited data in refractory myasthenia gravis
Низкодозовый повторный Low-dose repeat	100–500 мг по показаниям 100–500 mg as needed	Zhong и соавт. [48]; практика Zhong et al. [48]; clinical practice	Индивидуализация; снижение риска Individualized; reduced risk	Отсутствие стандартизации Lack of standardization
Поддерживающий Maintenance	Курсы каждые 6–12 мес Courses every 6–12 months	Zingariello и соавт. [51]; практика Zingariello et al. [51]; clinical practice	Профилактика рецидивов Relapse prevention	Кумулятивный риск; стоимость Cumulative risk; cost

и регуляторных В-лимфоцитов в период репопуляции выступает ключевым фактором, определяющим эффективность анти-CD20 терапии.

Данные российского исследования подтверждают необходимость индивидуализированного подхода к поддерживающей терапии: у двух пациентов с первоначально достигнутой полной ремиссией обострения развились через 9 и 24 месяца соответственно, что потребовало возобновления глюкокортикоидной терапии и проведения повторных коротких курсов ритуксимаба (1–2 инфузии) с положительным результатом [50].

Профиль безопасности и управление рисками

Инфузионные реакции

Профиль безопасности ритуксимаба при миастении гравис в целом соответствует данным, полученным при других аутоиммунных заболеваниях, и включает несколько категорий нежелательных явлений различной частоты и клинической значимости [16, 40]. Инфузионные реакции представляют собой наиболее частое острое осложнение терапии ритуксимабом и обычно развиваются во время первой инфузии [16]. Проявления варьируют от лёгких (озноб, лихорадка, тошнота) до тяжёлых анафилактических реакций, и у детей встречаются чаще [16].

В российском исследовании инфузионные реакции (ощущение раздражения в горле, бронхоспазм и др.) наблюдались у 50% пациентов, преимущественно при первом введении препарата, и успешно купировались снижением скорости инфузии и дополнительным введением антигистаминных препаратов [50]. В период после инфузии нежелательные явления (острая респираторная вирусная инфекция, гриппоподобные реакции, транзиторное повышение печёночных ферментов) отмечены у 50% больных [50].

Инфекционные осложнения

Наиболее клинически значимый риск длительной терапии заключается в развитии инфекционных осложнений [2, 25]. В-клеточная деплеция нарушает гуморальный иммунитет, повышая восприимчивость больного к бактериальным и вирусным инфекциям. А. Dos Santos и соавт. задокументировали случай тяжёлой инфекции с летальным исходом у пациента с миастенией [25]. Важным аспектом инфекционной безопасности является профилактика реактивации латентных инфекций, перед началом терапии ритуксимабом необходим скрининг на гепатит В ввиду риска реактивации инфекции [25].

Гипогаммаглобулинемия

Снижение уровня иммуноглобулинов является ожидаемым следствием продолжительной В-клеточ-

ной деплеции и чаще наблюдается при повторных курсах ритуксимаба [16]. Дефицит IgG коррелирует с инфекционной заболеваемостью и может служить показанием к заместительной терапии иммуноглобулинами. Данная проблема особенно значима для педиатрической практики, поскольку способна нарушать процессы формирования иммунологической памяти [16].

Редкие тяжёлые осложнения

Частота тяжёлых осложнений, таких как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (реактивация JC-вируса) и поздняя нейтропения [39], крайне низка, но их тяжесть требует информирования пациентов и настороженности.

Кардиоваскулярные события в RINOMAX (одно фатальное в группе ритуксимаба) требуют оценки риска у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, хотя причинная связь не доказана [4].

Место ритуксимаба в терапевтическом алгоритме

Стандартный алгоритм терапии миастении включает ингибиторы холинэстеразы (первая линия); глюкокортикоиды ± иммуносупрессанты (вторая линия); тимэктомия по показаниям; плазмаферез/иммуноглобулины при обострениях [2]. Ритуксимаб, как и другие биологические препараты, традиционно рассматривается в качестве терапии резерва для пациентов с рефрактерным течением заболевания. Данная категория пациентов, составляющая приблизительно 10% общей популяции больных, характеризуется неудовлетворительным ответом на стандартную иммуносупрессивную терапию и значительным бременем инвалидизации [2]. Однако данные исследования RINOMAX открывают перспективы для пересмотра места ритуксимаба в терапевтическом алгоритме: раннее применение препарата при недавно генерализовавшейся AChR-позитивной миастении ассоциировано с благоприятными клиническими исходами [4]. Инициация таргетной терапии на ранних этапах заболевания потенциально способна предотвратить формирование рефрактерности и существенно сократить потребность в глюкокортикоидах.

Новые биологические препараты

Наряду с ритуксимабом в последние годы разработан ряд других биологических препаратов для лечения миастении гравис, включая препараты, направленные против неонатального Fc-рецептора (FcRn) и системы комплемента [2]. Ингибиторы FcRn (нипокалимаб эфгартигимод, розаноликсизумаб, батоклимаб) снижают концентрацию циркулирующих IgG, включая патогенные аутоантитела, путём блокирования рециркуляции иммуноглобулинов. Ингибиторы комплемента

(экулизумаб, равулизумаб, зилукоплан) препятствуют образованию мембраноатакующего комплекса и демонстрируют эффективность при AChR-позитивной форме заболевания [2].

Наличие разнообразных биологических препаратов с различными механизмами действия обуславливает необходимость создания критериев подбора оптимального лечения для конкретных пациентов или их подгрупп. Определение генетических, эпигенетических или белковых маркеров, способных предсказывать резистентность к классическим иммуносупрессивным средствам и терапевтическую эффективность различных биологических агентов, является основополагающим для персонализации лечения миастении [2].

Заключение

При миастении гравис в зависимости от серологического статуса заболевания ритуксимаб демонстрирует различный терапевтический ответ. При MuSK-миастении препарат обеспечивает выраженный и устойчивый ответ на лечение благодаря деpleции короткоживущих плазмобластов — основных продуцентов патогенных IgG4. Высокая частота ремиссии, возможность отмены глюкокортикоидов и длительное сохранение эффекта позволяют рассматривать ритуксимаб в качестве препарата выбора при MuSK-позитивной миастении.

При AChR-позитивной миастении действие препарата более вариабельно вследствие персистенции

долгоживущих плазматических клеток, не экспрессирующих CD20. Вместе с тем раннее назначение анти-B-клеточной терапии при недавней генерализации миастении позволяет ускорить достижение статуса MMS и снизить потребность в интенсивной терапии. Несмотря на то, что стероидсберегающий эффект терапии ритуксимабом в краткосрочной перспективе не подтверждён, снижение риска тяжёлых обострений миастении гравис представляет важное клиническое преимущество.

В педиатрической практике ритуксимаб является ценной терапевтической опцией при тяжёлом и рефрактерном течении ювенильной миастении. Профиль безопасности терапии ритуксимабом у детей сопоставим со взрослой популяцией, однако требуется учёт специфических аспектов: мониторинг иммуноглобулинов, профилактика инфузионных реакций.

Гетерогенность миастении гравис подчёркивает необходимость персонализированного подхода. Понимание иммунопатогенетических различий, роли плазмобластов при MuSK-миастении и долгоживущих плазматических клеток при AChR-миастении является ключом к рациональному выбору терапии.

Развитие прецизионной медицины требует определения предикторов ответа на лечение и оптимизацию стратегий реинфузии. Интеграция клинических, иммунологических и молекулярных данных в алгоритмы принятия решений — перспективное направление повышения эффективности лечения миастении гравис.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y
2. Cavalcante P, Mantegazza R, Antozzi C. Targeting autoimmune mechanisms by precision medicine in Myasthenia Gravis. *Front Immunol*. 2024;15:1404191. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404191
3. Bubuioc AM, Kudabayeva A, Turuspekova S, et al. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021;14(1):7–16. doi: 10.25122/jml-2020-0145
4. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1105–1112. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2887
5. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;52:146–153. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.001
6. Kaminski HJ, Kusner LL. *Myasthenia gravis and related disorders*. Book. 3rd ed. Springer Nature; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-73585-6
7. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24(1):17–20. doi: 10.1055/s-2004-829593
8. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study. *Neurology*. 2022;98(4):e376–e389. doi: 10.1212/WNL.00000000000013121
9. Peragallo JH, Bitrian E, Kupersmith MJ, et al. Relationship between age, gender, and race in patients presenting with myasthenia gravis with only ocular manifestations. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(1):29–32. doi: 10.1097/WNO.0000000000000276
10. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548–1554. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41211
11. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004;29(4):484–505. doi: 10.1002/mus.20030
12. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci*. 2011;305(1-2):97–102. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.004
13. Meyer A, Levy Y. Geoeidemiology of myasthenia gravis [corrected]. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A383–A386. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.011
14. Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, et al. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):603–609. doi: 10.1002/mus.25965
15. Molimard A, Gitiaux C, Barnerias C, et al. Rituximab therapy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: the French experience. *Neurology*. 2022;98(23):e2368–e2376. doi: 10.1212/WNL.00000000000020288
16. Ramdas S, Della Marina A, Ryan MM, et al. Rituximab in juvenile myasthenia gravis: an international cohort study and literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;40:5–10. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.06.009
17. Ruetsch-Chelli C, Bresch S, Seitz-Polski B, et al. Memory B cells predict relapse in rituximab-treated myasthenia gravis. *Neurotherapeutics*. 2021;18(2):938–948. doi: 10.1007/s13311-021-01006-9
18. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review

- and meta-analysis. *J Neurol.* 2015;262(5):1115–1119. doi: 10.1007/s00415-014-7532-3
19. Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(9):904–911. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.003
20. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):623–633. doi: 10.1097/BOR.0000000000000647
21. Sims GP, Shiono H, Willcox N, Stott DI. Somatic hypermutation and selection of B cells in thymic germinal centers responding to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J Immunol.* 2001;167(4):1935–1944. doi: 10.4049/jimmunol.167.4.1935
22. Truffault F, de Montpreville V, Eymard B, et al. Thymic germinal centers and corticosteroids in myasthenia gravis: an immunopathological study in 1035 cases and a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(1):108–124. doi: 10.1007/s12016-016-8558-3
23. Huda R. New approaches to targeting B cells for myasthenia gravis therapy. *Front Immunol.* 2020;11:240. doi: 10.3389/fimmu.2020.00240
24. Collongues N, Casez O, Lacour A, et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve.* 2012;46(5):687–691. doi: 10.1002/mus.23412
25. Dos Santos A, Noury JB, Genestet S, et al. Efficacy and safety of rituximab in myasthenia gravis: a French multicentre real-life study. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2277–2285. doi: 10.1111/ene.14391
26. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology.* 2017;89(10):1069–1077. doi: 10.1212/WNL.0000000000004341
27. Koneczny I, Mané-Damas M, Zong S, et al. A retrospective multicenter study on clinical and serological parameters in patients with MuSK myasthenia gravis with and without general immunosuppression. *Front Immunol.* 2024;15:1325171. doi: 10.3389/fimmu.2024.1325171
28. Koneczny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. *Cells.* 2019;8(7):671. doi: 10.3390/cells8070671
29. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012;78(3):189–193. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407982
30. Stathopoulos P, Kumar A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoantibody-producing plasmablasts after B cell depletion identified in muscle-specific kinase myasthenia gravis. *JCI Insight.* 2017;2(17):e94263. doi: 10.1172/jci.insight.94263
31. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):172–184. doi: 10.1002/mus.25973
32. Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(11):874–882. doi: 10.1016/j.nmd.2013.07.010
33. Ben Younes T, Benrhouma H, Klau H, et al. Muscle-specific kinase autoimmune myasthenia gravis: report of a pediatric case and literature review. *Neuropediatrics.* 2019;50(2):116–121. doi: 10.1055/s-0038-1676514
34. Govindarajan R, Iyadurai SJ, Connolly A, Zaidman C. Selective response to rituximab in a young child with MuSK-associated myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(8):651–652. doi: 10.1016/j.nmd.2015.03.014
35. Weger S, Appendino JP, Clark IH. Longstanding and refractory anti-muscle specific tyrosine kinase antibody-associated myasthenia gravis (Anti-MuSK-MG) in a child successfully treated with rituximab. *J Binocul Vis Ocul Motil.* 2019;69(1):26–29. doi: 10.1080/2576117X.2019.1578164
36. Santarosa J, Cartwright M. Young child with MuSK myasthenia gravis: treatment and remission with rituximab. *BMJ Case Rep.* 2025;18(2):e264445. doi: 10.1136/bcr-2024-264445
37. Rouhi M. Rituximab therapy in anti-MuSK positive juvenile myasthenia gravis. A case report. *Open J Clin Med Case Rep.* 2023;9(24):2078. doi: 10.52768/2379-1039/2078
38. Ge X, Wei C, Dong H, et al. Juvenile generalized myasthenia gravis with AChR and MuSK antibody double positivity: a case report with a review of the literature. *Front Pediatr.* 2022;10:788353. doi: 10.3389/fped.2022.788353
39. Zhao C, Pu M, Chen D, et al. Effectiveness and safety of rituximab for refractory myasthenia gravis: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Neurol.* 2021;12:736190. doi: 10.3389/fneur.2021.736190
40. Dodd KC, Clay FJ, Forbes AM, et al. Rituximab for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;7(7):CD014574. doi: 10.1002/14651858.CD014574.pub2
41. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther.* 2013;8:87–100. doi: 10.2147/DDDT.S41645
42. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(2):118–126. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17096
43. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr.* 2003;143(5):674–677. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00300-7
44. Tzaribachev N, Koetter I, Kuemmerle-Deschner JB, Schedel J. Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases: a case series. *Cases J.* 2009;2:6609. doi: 10.1186/1757-1626-0002-0000006609
45. O'Connor K, Fichtner M. The mechanisms of immunopathology underlying B cell depletion therapy-mediated remission and relapse in patients with MuSK MG: immune mechanisms of MuSK MG. *RRNMF Neuromuscular J.* 2023;4(3):80–86. doi: 10.17161/rrnmf.v4i3.18936
46. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve.* 2017;56(2):185–196. doi: 10.1002/mus.25597
47. Sun F, Ladha SS, Yang L, et al. Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2014;49(4):487–494. doi: 10.1002/mus.23951
48. Zhong H, Lu J, Jing S, et al. Low-dose rituximab lowers serum Exosomal miR-150-5p in AChR-positive refractory myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol.* 2020;348:577383. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577383
49. Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol.* 2019;266(3):699–706. doi: 10.1007/s00415-019-09191-6
50. Шербакoва Н.И., Супонева Н.А., Шведков В.В., и др. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис. *Нервно-мышечные болезни.* 2015;5(3):50–61. [Shcherbakova NI, Suponeva NA, Shvedkov VV, et al. Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia. *Neuromuscular diseases.* 2015;5(3):50–61]. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61 EDN: UMHDNT
51. Zingariello CD, Elder ME, Kang PB. Rituximab as adjunct maintenance therapy for refractory juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol.* 2020;111:40–43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.002
52. Tong YN, Wei CJ, Yang XL, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of pediatric myasthenia gravis. (In Chinese). *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2024;62(11):1050–1055. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20240731-00537
53. Koul R, Al Futaisi A, Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2012;47(3):209–212. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.017
54. Koul R, Al-Futaisi A, Abdelrahman R, et al. Rituximab treatment in myasthenia gravis: report of two paediatric cases. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18(2):e223–e227. doi: 10.18295/squmj.2018.18.02.018
55. Gayathri D, Nandasiri S, Pathirana G. A case report of musk antibody-positive myasthenia gravis. *Cureus.* 2024;16(6):e61820. doi: 10.7759/cureus.61820

Сведения об авторах

Абдуллаева Луизат Муслимовна, мл. науч. сотр. лаборатории нервных болезней, врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>, e-mail: abdullaeva.lm@inbox.ru

Кузенкова Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор, начальник центра детской психоневрологии, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия; Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>, e-mail: l.kuzenkova@list.ru

Куренков Алексей Львович, д-р мед. наук, заведующий лабораторных нервных болезней, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>, e-mail: al.kurenkov@gmail.com

Увакина Евгения Владимировна, канд. мед. наук, заведующая отделением психоневрологии и нейрореабилитации, заместитель директора по перспективному развитию, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>, e-mail: uvakina.ev@nczd.ru

Курова Юлия Александровна, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>, e-mail: kurova.iaa@nczd.ru

Information about the authors

Luizat M. Abdullaeva, MD, Junior Researcher, Laboratory of Nervous Diseases, Neurologist, Center for Pediatric Neuropsychiatry, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>, e-mail: abdullaeva.lm@inbox.ru

Ludmila M. Kuzenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Center for Pediatric Psychoneurology, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia; N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119435, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>, e-mail: l.kuzenkova@list.ru

Alexey L. Kurenkov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Nervous Diseases, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>, e-mail: al.kurenkov@gmail.com

Evgenia V. Uvakina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Psychoneurology and Neurorehabilitation, Deputy Director for Strategic Development, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>, e-mail: uvakina.ev@nczd.ru

Yulia A. Kurova, MD, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>, e-mail: kurova.iaa@nczd.ru