

УДК 616.831.8-009.17: 616-009.17: 616-08: 613.648.4

В. І. Кравченко, А. А. Чумак✉, . М. Логановський, І. С. Дягіль, В. Ф. Кузьменко

*Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна*

## МІАСТЕНІЯ І МАЛІ ДОЗИ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ: ДОСВІД УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РИТУКСИМАБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПРОМІНЕНОГО З MYASTHENIA GRAVIS

Описано клінічний випадок застосування ритуксимабу для лікування постраждалого внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС зі злоякісною резистентною формою міастенії у поєднанні з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу. У динаміці дворічного спостереження показана клінічна ефективність моноклональних антитіл у вигляді стабілізації основних симптомів і зниження доз антихолінестеразної і глюкокортикоїдної терапії. Позитивний ефект відмічався в найближчий і віддалений періоди. Враховуючи ефективність, безпечність і добру переносимість ритуксимабу, його доцільно рекомендувати для лікування осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації і захворіли на міастенію, асоційовану з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу.

**Ключові слова:** міастенія, ритуксимаб, міастенічний криз, Чорнобильська катастрофа, малі дози іонізуючої радіації, персистуючі інфекції.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 395–405.*

V. I. Kravchenko, A. A. Chumak✉, K. M. Loganovsky, I. S. Diagil, V. F. Kuzmenko

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine*

## Myasthenia and small doses of ionizing radiation: experience of successful use of rituximab for treatment of an irradiated with *myasthenia gravis*

A clinical case of the rituximab («Rituxim», «Mabthera») use to treat a man affected by the Chornobyl NPP accident with malignant resistant form of myasthenia gravis in conjunction with chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus is described. In the dynamics of two-year's observation the clinical efficacy of monoclonal antibodies was shown as the main symptoms stabilization and reducing doses of glucocorticoid and anticholinergic therapy. The positive effect was marked in the nearest and remote periods. Taking to account the efficacy, safety and good tolerability of rituximab, it is advisable to recommend treatment for people exposed to ionizing radiation and developing myasthenia associated with chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus.

**Key words:** myasthenia gravis, rituximab, monoclonal antibody, myasthenic crises, Chornobyl disaster, small doses of ionizing radiation, persistent infection.

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:395–405.*

✉ Чумак Анатолій Андрійович, e-mail: ananch@ukr.net

## ВСТУП

Міастенія (МКХ-10 G70.0. *Myasthenia gravis*) — аутоімунне нервово-м'язове захворювання, що характеризується слабкістю і патологічним стомленням поперечно-смугастих м'язів. Стомлюваність поперечно-смугастих м'язів посилюється після фізичного навантаження і зменшується після відпочинку.

Відповідно до сучасних уявлень міастенію розглядають як класичне органоспецифічне, індуковане антитілами Т-клітинно-залежне нервово-м'язове аутоімунне захворювання, що характеризується зменшенням числа функціональних рецепторів ацетилхоліну (AChR) в зоні кінцевої пластинки нервово-м'язового з'єднання [1, 2]. Припускають, що в рамках аутоімунного процесу антитіла вступають в конкурентну взаємодію з ацетилхоліном за постсинаптичну пластинку і блокують нервово-м'язову передачу. Крім того, антитіла, блокуючи постсинаптичні рецептори, впливають безпосередньо не тільки на їхні активні центри, а й на білковий компонент, викликаючи прискорену деградацію рецепторів. Зараз *myasthenia gravis* розглядається як аутоімунне прототипічне, антитіло-опосередковане захворювання. Хоча патофізіологія AChR-опосередкованої міастенії широко вивчалася протягом останніх 40 років, менше відомо про недавно описану міастенію, опосередковану м'язово-специфічною кіназою (muscle-specific kinase antibody-mediated *myasthenia gravis*, MuSK-MG). MuSK-MG має особливості, клінічно відмінні від AChR-MG, а також іншу схему реакції на лікування і унікальний імунопатогенез [3].

Відомо, що вплив іонізуючої радіації призводить до аутоімунної відповіді [4, 5]. Показано, що професійне опромінення є чинником ризику класичного аутоімунного захворювання — розсіяного (множинного, multiple sclerosis) склерозу [6]. Підвищена кількість рентгенологічних процедур (особливо на ділянку голови) і радіаційна доза асоційовані з розсіяним склерозом. Це дослідження підтверджує роль малих доз іонізуючого випромінювання як фактору ризику аутоімунних захворювань, а саме: розсіяного склерозу [7].

В наших дослідженнях показано, що захворюваність на розсіяний склероз в Україні найвища на територіях найбільшого радіоактивного забруднення в результаті аварії на Чорнобильській АЕС [8]. Крім того, постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС з розсіяним склерозом мають характерний когнітивний (вербальний) дефіцит і афективні (апат-депресивні) розлади [9], а також певні біохімічні особливості [10, 11].

Після Чорнобильської катастрофи в Республіці Білорусь значно зросла частота класичного ау-

## INTRODUCTION

Myasthenia (ICD-10 G70.0. *Myasthenia gravis*) is an autoimmune neuromuscular disease characterized by the weakness and abnormal fatigue of striated muscles. The fatigue of striated muscles increases after physical exertions and relieves by rest.

According to current knowledge myasthenia is considered as classical organ-specific antibodies-induced T-cell-dependent autoimmune neuromuscular disease characterized by a decrease in the number of functional acetylcholine receptors (AChR) in the area of end-plate of the neuromuscular connection [1, 2]. It is supposed that in the frame of autoimmune process antibodies come in competitive interaction with acetylcholine for postsynaptic plate and block neuromuscular transmission. In addition, antibodies blocking postsynaptic receptors directly influence not only on their active centers, but also on the protein component, causing accelerated degradation of receptors. Now *myasthenia gravis* is regarded as prototypic autoimmune antibody-mediated disease. Although the pathophysiology of AChR-mediated myasthenia was widely studied for the past 40 years, less is known about the newly described myasthenia mediated by muscle-specific kinase (MuSK-MG). MuSK-MG has features clinically different from AChR-MG, as well as other circuit response to treatment and unique immunopathogenesis [3].

It is known that exposure to ionizing radiation causes an autoimmune response [4, 5]. It was shown that occupational exposure was a risk-factor of classical autoimmune diseases — multiple sclerosis [6]. Increased number of radiological procedures (especially in the area of the head) and radiation dose associated with multiple sclerosis. This study confirms the role of low doses of ionizing radiation as a risk factor of autoimmune diseases, namely multiple sclerosis [7].

It was shown in our studies that the incidence of multiple sclerosis in Ukraine is the highest in the territories of the most intense radioactive contamination resulting from the Chernobyl accident. [8] Also people with multiple sclerosis affected by the Chernobyl accident have a characteristic cognitive (verbal) deficit and affective (apato-depressive) disorders [9], as well as certain biochemical characteristics [10, 11].

After the Chernobyl disaster in Belarus significantly increased the incidence of classic autoim-

тоїмунного захворювання — міастенії з одночасним підвищенням частоти тимом. Існує ряд доказів, які припускають, що персистуючі вірусні інфекції відіграють ключову роль в розвитку і патогенезі аутоїмунних захворювань та інших віддалених наслідків опромінення [12].

Лікування міастенії включає в себе застосування інгібіторів ацетилхолінестерази, стероїдів і імуні-депресантів. Останнім часом в зарубіжній літературі з'явилися повідомлення про успішне застосування химерних моноклональних антитіла до CD20 антигену В-лімфоцитів (ритуксимабу) для лікування резистентних MuSK-MG форм міастенії [13].

Моноклональні антитіла, як Rituximab, Eculizumab, Belimumab та ін. відкривають нові терапевтичні можливості при аутоїмунних захворюваннях. Ритуксимаб представляє особливий інтерес у антитіло-позитивних хворих на міастенію, опосередковану м'язово-специфічною тирозинкіназою. Спочатку препарат використовувався для лікування В-клітинної неходжкінської лімфоми, проте останнім часом він знаходить застосування в лікуванні аутоїмунних захворювань, у тому числі міастенії.

## МЕТА

Метою роботи були описати клінічний випадок з нашої практики з успішним застосуванням ритуксимабу та противірусної терапії для лікування постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС хворого на тяжку форму міастенії.

## ОПИС КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Пацієнт О., 1970 року народження. Не працює. Інвалід І групи. Переселений у 1993 році з селища міського типу Народичі Житомирської області — території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи, а саме зони безумовного (обов'язкового) відселення. Страждає на міастенію з 2010 року. У 2013 році було проведено хірургічне видалення тимоми і вилючкової залози (тимом-тимектомія). Постійно приймав калімін по 60 мг 3—4 рази на добу.

Третього липня 2014 року в зв'язку зі зростанням м'язової слабкості, утрудненням при ковтанні, задишкою, двоїнням в очах і птозом обох повік був госпіталізований до відділення радіаційної психоневрології клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України (ННЦРМ) (медична карта стаціонарного хворого № 3721). Встановлено клінічний діагноз: *міастенія, генералізована форма, клас IVб, з помірно вираженим бульбарним синдромом*

mune disease — myasthenia while increasing the frequency of thymomas. There is some evidence to suggest that persistent viral infections play a key role in the development and pathogenesis of autoimmune diseases and other long-term effects of exposure [12].

Treatment of myasthenia gravis involves the use of acetylcholinesterase inhibitors, steroids and immunosuppressants. Recently, in foreign literature appeared reports about successful use of chimeric monoclonal antibody to CD20 antigen B lymphocytes (rituximab) for the treatment of resistant forms of MuSK-MG [13].

Monoclonal antibodies like rituximab, eculizumab, belimumab and others do open up new therapeutic possibilities in the management of autoimmune diseases. Rituximab is of particular interest in antibody-positive patients with myasthenia mediated muscle-specific tyrosine kinase. First, the drug used to treat B-cell non-Hodgkin's lymphoma, but recently it is used in the treatment of autoimmune diseases, including myasthenia gravis.

## OBJECTIVE

The objective of this work was to describe a clinical case from our practice with the successful use of rituximab and antiviral therapy to treat patient affected by the Chornobyl accident with severe form of myasthenia gravis.

## DESCRIPTION OF CLINICAL OBSERVATION

Patient O., born in 1970. Does not work, disabled of 1st group. Relocated in 1993 from Narodychi urban-type village of Zhytomyr region — the area contaminated by the Chornobyl disaster, namely the *zone of unconditional (obligatory) resettlement*. He is being suffering from myasthenia since 2010. In 2013 surgical removal of thymoma and thymus. Constantly taking kalimin 60 mg 3—4 times a day.

On July 3, 2014 in connection with the growing of muscle weakness, swallowing difficulty, shortness of breath, double vision and ptosis of both eyelids was hospitalized in the Department of Radiation Neuropsychiatry of SI «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NRCRM) (inpatient medical record # 3721). The clinical diagnosis established as *Myasthenia gravis, generalized form, class IVb with moderately severe*

на тлі неповної медикаментозної компенсації антихолінестеразними препаратами. Стан після міастенічного кризу (29.04.2014) з вираженим верхнім парепарезом і помірним нижнім парепарезом. Стан після перенесеної часткової стернотомії і тимом-тимектомії (2012). Отримав курс стандартного стаціонарного лікування: калімін, нейромідин, нейрорубін, цитофлавін, гептрал, рибоксин, тіотриазолін, тромбонет, імуран, метіпред, флуоксетин. Виписаний з покращенням: зменшилася м'язова слабкість, покращилося ковтання. Рекомендований постійний прийом каліміну в добовій дозі 210 мг і нейромідину в дозі 20 мг тричі на добу протягом місяця.

Через півроку, наприкінці 2014 року, у хворого значно погіршилося ковтання, з'явилася диплопія, суттєво зменшилася м'язова сила в кінцівках. Після звертання до поліклініки радіаційного реєстру ННЦРМ пацієнт був направлений на стаціонарне лікування до відділення радіаційної психоневрології, але через тяжкий стан 05.01.2015 р. був госпіталізований безпосередньо до відділення інтенсивної терапії клініки ННЦРМ (медична карта стаціонарного хворого №63): зазначалося обмеження руху очних яблук в усі сторони, слабкість у проксимальних відділах рук до 2–3 балів, розгиначів кистей — до 3 балів, слабкість у нижніх кінцівках до 2–3 балів, у стопах рухи обмежені, самотійно пересуватися не міг, спостерігалась дисфагія. За класифікацією Американського фонду міастенії (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) тяжкість стану була оцінена як клас IVb.

Хворому було призначено інгаляцію зволженим киснем, внутрішньовенні інфузії через інфузомат: дексаметазон 16 мг на добу, аспаркам, прозерин, атропіну сульфат на тлі продовження прийому каліміну в дозі до 210 мг на добу і верошпірону 75 мг на добу; проводилася корекція серцевої діяльності, електролітного балансу, рівня глікемії, гастропротективна і гепатопротективна терапія. Застосовувалися профілактичні заходи щодо тромботичних та інфекційних ускладнень.

З другого дня був призначений імуноглобулін (біовен) внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів, ретаболіл внутрішньом'язово. Через 5 днів був скасований дексаметазон і призначений метилпреднізолон у вигляді «пульс-терапії» по 1000 мг на добу протягом 5 днів, з подальшим призначенням преднізолону у дозі 20 мг на добу. Через 11 днів після лікування доданий гліатілін в дозі 1000 мг на добу.

На 12-ту добу з дня госпіталізації через відсутність позитивної динаміки від призначеного ліку-

bulbar syndrome against the background of partial compensation by anticholinesterase drug therapy. State after myasthenic crisis (29/04/2014) with severe upper and moderate lower paraparesis. State after undergone partial sternotomy and thymomatomyectomy (2012). Patient got a standard course of treatment: kalimin, neiromidin, neurorubine, cytoflavin, geptral, riboxin, thiotriazolin, trombonet, imuran, metipred, fluoxetine. Discharged with improvement, decreased muscle weakness and improved swallowing. Constant intake of kalimin at a daily dose of 210 mg and neiromidin 20 mg three times a day for a month were recommended.

Six months later, at the end of 2014, the patient's swallowing worsened considerably, diplopia appeared, muscle strength in the limbs significantly reduced. After the visit to the NRCRM Outpatient Clinic of Radiation Register patient was sent to hospital treatment in the Department of Radiation Neuropsychiatry, but due to serious condition 01/05/2015 was admitted directly to the intensive care department of NRCRM (inpatient medical record #63). There were restriction of the eyeballs movement in all directions, weakness in the proximal parts of arms to 2–3 points, extensors of hands to 3 points, weakness in the lower extremities to 2–3 points, limitation in the feet movements, walking inability, observed dysphagia. According to the classification of the Myasthenia Gravis Foundation of America, (MGFA) severity of the state was rated as class IVb.

The patient was scheduled by moist oxygen inhalation, intravenous infusion through infusomat: dexamethasone 16 mg per day, asparcam, neostigmine, atropine sulfate against the background of continuing kalimin receiving at a dose of 210 mg per day and veroshpiron 75 mg per day; correction was performed of cardiac function, electrolyte balance, and glucose level, gastro- and hepatoprotective therapy. Preventive measures against thrombotic and infectious complications were applied.

Since the second day intravenous immunoglobulin (Bioven) was appointed for 5 days, retabolil intramuscularly. After 5 days was dexamethasone canceled and methylprednisolone prescribed as a «pulse therapy» of 1000 mg per day for 5 days, followed by the prescription of prednisolone at a dose of 20 mg per day. After 11 days of treatment gliatilin was added at a dose of 1000 mg per day.

On the 12<sup>th</sup> day from the day of admission because of a lack of positive dynamics from pre-



вання і враховуючи дані сучасної зарубіжної літератури, що свідчать про ефективність анти-В-клітинної терапії при злоякісних, резистентних формах міастенії, та після отримання згоди хворого, було прийнято рішення про проведення курсу терапії ритуксимабом («Ритуксим») в дозі 500 мг в три прийоми з інтервалом 10 днів через інфузомат. У подальшому двічі проводилося введення ритуксимабу з інтервалом в 10 днів, з одночасним прийомом преднізолону в дозі 10 мг на добу і каліміну 180 мг на добу.

Вже через три дні після першої інфузії ритуксимабу стан хворого став поліпшуватися, збільшився обсяг рухів очних яблук, наростала загальна активність. Через п'ять днів (17-й день з дня госпіталізації) хворий почав самостійно підніматися з ліжка і ходити за допомогою ходунків. На тлі терапії відзначалися стабілізація стану хворого, збільшувалася м'язова сила в кінцівках, зберігалася невелике обмеження рухів очних яблук вгору. Тяжкість стану зменшилася і відповідала III класу за MGFA.

Після другої інфузії ритуксимабу пацієнт був переведений з відділення інтенсивної терапії до відділення радіаційної психоневрології, проводилася лікувальна фізкультура. На 42-й день госпіталізації хворий був виписаний у задовільному стані: нормалізувалося ковтання, відновився обсяг рухів у кінцівках та м'язова сила, став самостійно ходити. На момент виписки зберігалася лише легка м'язова стомлюваність глотково-лицьової і скелетної мускулатури. За класифікацією MGFA тяжкість стану оцінювалася як клас ІІа.

Були виявлені такі *відхилення результатів лабораторних досліджень*:

Результати імунологічного дослідження периферичної крові методом проточної цитометрії (15.01.2015): лімфоцити CD 45<sup>+</sup>14<sup>-</sup> – 4,55% (↓↓↓); Т-лімфоцити CD 3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> – 60,14% (İ); Т-лімфоцити активовані CD 3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> – 3,48% (İ); В-лімфоцити активовані CD 3<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> – 30,43% (↑↑↑); В-лімфоцити CD 3<sup>-</sup>19<sup>+</sup> – 33,57% (↑↑↑); В-лімфоцити CD 10<sup>-</sup>19<sup>+</sup> – 26,92% (↑↑); Т-лімфоцити CD 5<sup>+</sup>19<sup>-</sup> – 49,49% (↓↓); моноцити CD 45<sup>+</sup>14<sup>+</sup> – 2,14% (↓↓); гранулоцити CD 45<sup>+</sup>14<sup>-</sup> – 93,32% (↑↑↑). Гуморальний імунітет: IgA – 1,28 г · л<sup>-1</sup> (↓); IgG – 6,78 г · л<sup>-1</sup> (↓).

Результати дослідження антиінфекційного імунітету (16.01.2015): антитіла IgG до токсоплазм – 85,42 МО (↑↑↑); антитіла IgG до цитомегаловірусу – 7,525 (↑↑↑); антитіла IgG до герпесвірусів 1/2 типів – 10,99 (↑↑↑); антитіла IgG до капсидного антигену (VCA) вірусу Епштейна-Барр – 9,205 (↑↑↑); антитіла

scribed treatments and taking into account the data of modern foreign literature that demonstrate effectiveness of anti-B-cell therapy for malignant resistant forms of myasthenia gravis, and after obtaining the consent of the patient, it was decided to use rituximab («Rytuksym») at a dose of 500 mg three times through infusomath. Subsequently twice Infusions of rituximab were conducted at intervals of 10 days while taking prednisolone 10 mg per day and kalimin 180 mg per day.

Within three days after the first rituximab infusion the patient's condition began to improve, increased both range of motion of the eyeballs and total activity. After five days (17th day after admission) the patient began to climb himself out of bed and walk with the help of walkers. Against the background of therapy stabilization of patient was observed, increased muscle strength in the limbs, left slight limitation of the eyeballs movement upward. The severity of state decreased and corresponded to class III for MGFA.

After the second infusion of rituximab patient was transferred from intensive care to the Department of Radiation Neuropsychiatry, was held physiotherapy. After 42 days of hospitalization the patient was discharged in satisfactory condition: normalized swallowing, renewed range of motion in the limbs and muscle strength, began to walk independently. At the time of discharge only slight pharyngeal muscle fatigue, facial and skeletal muscles remained. According to the MGFA classification the severity was assessed as class IIa.

The following *deviations laboratory results were revealed*:

The results of peripheral blood immune cells quantitation by flow cytometry (01/15/2015): lymphocytes CD 45<sup>+</sup>14<sup>-</sup> – 4.55% (↓↓↓); T-lymphocytes CD 3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> – 60.14% (İ); T-lymphocytes activated CD 3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> – 3.48% (↓); B-lymphocytes activated CD 3<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> – 30.43% (↑↑↑); B- lymphocytes CD 3<sup>-</sup>19<sup>+</sup> – 33.57% (↑↑↑); B-lymphocytes CD 10<sup>-</sup>19<sup>+</sup> – 26.92% (↑↑); T-lymphocytes CD 5<sup>+</sup>19<sup>-</sup> – 49.49% (↓↓); monocytes CD 45<sup>+</sup>14<sup>+</sup> – 2.14% (↓↓);granulocytes CD 45<sup>+</sup>14<sup>-</sup> – 93.32% (↑↑↑). Humoral immunity: IgA – 1.28 g · L<sup>-1</sup> (↓); IgG – 6.78 g · L<sup>-1</sup> (İ).

Results of the anti-infective immunity study (16/01/2015): anti-Toxoplasma gondii IgG antibodies – 85.42 MO (↑↑↑); anti-cytomegalovirus IgG – 7.525 (↑↑↑); IgG antibodies to Herpesviruses of type 1/2 – 10.99 (↑↑↑); IgG antibodies to the capsid antigen of Epstein-Barr virus (VCA) – 9,205 (↑↑↑);

IgG до нуклеарного антигену (EBNA) вірусу Епштейна-Барр — 16,18 (↑↑↑).

Консультативний висновок клінічного імунолога: хронічна мікст-інфекція токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу.

Було встановлено такий заключний клінічний діагноз: *міастенія, генералізована форма з бульбарним синдромом, псевдотетрапарезом у стадії декомпенсації. Хронічна мікст-інфекція токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу. Органічний емоційно-лабільний розлад.*

Пацієнту було рекомендовано продовжувати приймати преднізолон за спадною схемою, калімін до 210 мг щодня і препарати калію, курс протівірусної терапії, а також спостереження у невролога для корекції доз антихолінестеразних препаратів і можливої відміни глюкокортикоїдів. Було запропоновано розглянути питання про можливість лікування ритуксимабом. В амбулаторних умовах проведено лікування токсоплазмозу (аміноглікозидний антибіотик, сульфаніламід і антигістамінний препарат трьома 5-денними курсами з 7-денним інтервалом) і герпесвірусних інфекцій (аномальними нуклеозидами та стимуляторами продукції ендogenous інтерферону).

При огляді через 4 місяці стан хворого був стабільним і відповідав II класу за MGFA, відзначалася значна компенсація захворювання. Підтримуюча терапія становила 180–240 мг каліміну і 5 мг преднізолону на добу через день.

Двадцять першого вересня 2015 року пацієнт О. був госпіталізований до відділення радіаційної психоневрології ННЦРМ на планове лікування (медична карта стаціонарного хворого №4873) зі скаргами на швидку втомлюваність, м'язову слабкість, утруднення при ковтанні. Додатково виявлено стеатогепатоз.

Проведено дві внутрішньовенної інфузії ритуксимабу (по 500 мг). Хворий також отримував преднізолон, калімін, мілдронат, метонат, зофран, діаліпон, лікарніт, верошпірон, лікувальну фізкультуру. Виписаний з покращенням — зменшилися м'язова слабкість, порушення ковтання і стомлюваність.

Одинадцятого квітня 2016 року пацієнт О. був госпіталізований до відділення радіаційної психоневрології ННЦРМ на планове лікування (медична карта стаціонарного хворого №2527) зі скаргами на труднощі при ковтанні, швидку втомлюваність, слабкість у м'язах після фізичного навантаження, біль у міжлопатковій і поперековій ділянках.

Додатково виявлені: аденома паращитоподібної залози та ультразвукові ознаки хронічного аутоімун-

anti-nuclear antigen of Epstein-Barr virus IgG antibodies(EBNA) — 16,18 (↑↑↑).

Advisory opinion of clinical immunologist: chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, cytomegalo and herpes simplex viruses.

The final clinical diagnosis was determined as: *Myasthenia gravis, generalized form with bulbar syndrome pseudotetraparesis in the stage of decompensation. Chronic mixed infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, cytomegalo and herpes simplex viruses. Organic emotionally labile disorder.*

The patient was recommended to continue taking Prednisolone by decreasing pattern, Kalimin 210 mg daily and potassium medications course of antiviral therapy, and observation of the neurologist for correction doses of anticholinesterase drugs and the possible withdrawal of glucocorticoids. It was proposed to consider the possibility of Rituximab treatment. In the outpatient setting persisting infections were treated: toxoplasmosis (aminoglycoside antibiotics, sulfonamides and antihistamine three 5-day course with a 7-day interval) and herpes infections (abnormal nucleosides and stimulators of endogenous interferon production).

When viewed in 4 months the patient's condition was stable and corresponding to class II MGFA, a significant disease compensation was marked. Maintenance therapy was 180–240 mg of Kalimin and 5 mg of prednisone every other day.

On September 21, 2015 patient O. was hospitalized to the Department of Radiation Neuropsychiatry for planned treatment (inpatient medical record №4873) complaining of fatigue, muscle weakness, difficulty in swallowing. Steatohepatosis was found additionally.

The patient received two intravenous infusions of 500 mg rituximab, also prednisolone, kalimin, mildronat, metonat, zofran, dialipon, lekarnit, veroshpiron, exercise therapy. Discharged with improvement — decreased muscle weakness, swallowing difficulties and fatigue.

On April 11, 2016 patient O. was admitted to the Department of Radiation Neuropsychiatry of the NRCRM for planned treatment (inpatient medical record №2527) complaining of difficulty in swallowing, fatigue, weakness in muscles after exercise, pain in the interscapular and lumbar regions.

Parathyroid gland adenoma and ultrasound signs of chronic autoimmune thyroiditis; presbyopia,

ного тиреоїдиту; пресбіопія, ангіоспазм судин сітківки; вертеброгенна цервікоторакалгія.

Були виявлені такі *відхилення результатів лабораторних досліджень*:

Результати дослідження антиінфекційного імунітету (15.04.2016): антитіла IgG до цитомегаловірусу – 5,045 (↑↑); антитіла IgG до герпесвірусів 1/2 типів – 4,085 (↑); антитіла IgG до капсидного антигену (VCA) вірусу Епштейна-Барр – 3,515 (↑); антитіла IgG до нуклеарного антигену (EBNA) вірусу Епштейна-Барр – 7,6 (↑↑). *Очевидна позитивна динаміка показників антиінфекційного імунітету.*

Проведено лікування, що містило: преднізолон, калімін, калію оротат, ретаболіл, верошпірон, армадін, тіотриазолін, лікувальну фізкультуру. Виписаний з покращенням – зменшилися м'язова слабкість, порушення ковтання і стомлюваність. Рекомендована підтримуюча терапія і динамічне спостереження у відділенні радіаційної психоневрології ННЦРМ.

Таким чином, наведене клінічне спостереження свідчить про ефективність і безпечність застосування ритуксимабу для лікування хворих на злоякісну резистентну міастенію, асоційовану з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу, які зазнали впливу іонізуючої радіації.

## ОБГОВОРЕННЯ І ВИСНОВКИ

Вперше позитивний ефект ритуксимабу у хворих міастенією був відмічений А. Gajra і співавторами у 2004 році [14]. У наведеному авторами клінічному випадку поєднання неходжкінської лімфоми і резистентної міастенії був відзначений значний регрес міастенічних симптомів і зниження титру антитіл до AChR після двох курсів імуносупресії ритуксимабом. Після цього різними дослідницькими колективами також були наведені приклади застосування ритуксимабу у хворих на міастенію, які показали високу ефективність препарату при резистентних формах міастенії в найближчому і віддаленому періодах, з можливістю значного зниження доз глюкокортикоїдів і імунодепресантів [15, 16].

R. J. Nowak та співавтори (2011) [17] опублікували результати дослідження 14 пацієнтів з резистентною міастенією, які отримали три цикли введення ритуксимабу. Один цикл тривав 4 тижні і включав щотижневе внутрішньовенне введення ритуксимабу в дозі 375 мг/м<sup>2</sup>, інтервали між циклами склали 6 місяців. В результаті автори відзначають у всіх пацієнтів стійке клінічне поліпшення, а також зниження доз

angiospasm of retinal vessels; vertebral cervicothoraxalgia were additionally found.

The following *deviations laboratory results were revealed*:

Results of the study of anti-infective immunity (04/15/2016): IgG antibodies to cytomegalovirus – 5,045 (↑↑); IgG antibodies to herpesvirus type 1/2 – 4,085 (↑); IgG antibodies to the capsid antigen (VCA) of Epstein-Barr virus – 3,515 (↑); IgG antibodies to nuclear antigen (EVNA) Epstein-Barr virus – 7,6 (↑↑). *The positive dynamics of anti-infective immunity is obvious.*

For the treatment were used prednisolone, kalimin, potassium orotate, retabolil, veroshpiron, armadin, thiotriasolin, exercise therapy. Patient was discharged with improvement – decreased muscle weakness, swallowing difficulties and fatigue. A maintenance therapy was recommended and dynamic monitoring the Department of Radiation Neuropsychiatry.

Thus, the clinical observation presented here demonstrates the efficacy and safety of rituximab for the treatment of malignant refractory myasthenia associated with chronic persisting mixed infection by Toxoplasma Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and herpes simplex in a patient exposed to ionizing radiation.

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

A positive effect of rituximab in patients with myasthenia was marked for the first time by A. Gajra et al. in 2004 [14]. In the case presented by authors, clinical combination of non-Hodgkin's lymphoma and refractory myasthenia gravis was marked by a significant regression of myasthenic symptoms and reduction in antibody titer to AShR after two courses of rituximab immunosuppression. After that different research groups have also given examples of rituximab use in patients with myasthenia gravis, which showed high efficacy in refractory forms of myasthenia in the near and remote periods, with the possibility of significant reduction in doses of corticosteroids and immunosuppressive drugs [15, 16].

R. J. Nowak et al. (2011) [17] published a study of 14 patients with refractory myasthenia, receiving three cycles of rituximab administration. One cycle lasted 4 weeks and included weekly intravenous rituximab at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup>, the intervals between cycles were 6 months. As a result, the authors noted in all patients sustained clinical improvement and



або скасування імуносупресивної терапії. Доза преднізолону зменшилася в середньому на 65,1; 85,7 і 93,8 % після 1, 2 і 3-го циклу терапії ритуксимабом, відповідно. Також відмічено достовірне зниження титру антитіл до ацетилхолінових рецепторів в середньому на 52,1 % після другого циклу терапії ритуксимабом.

P. Maddison та співавтори (2011) [18] наводять дані дослідження 10 хворих з тяжкою резистентною формою міастенії з вираженими бульбарними порушеннями і 2 хворих з синдромом Лемберта-Ітона (Lambert-Eaton), які отримали ритуксимаб за тією ж схемою, що і в попередньому дослідженні. За даними цих авторів, через 4–18 місяців у 3 (25 %) пацієнтів відзначалася повна ремісія. Через 12–48 місяців позитивний ефект у вигляді регресу міастенічних симптомів і зниження доз імунодепресантів відзначався ще у 5 (42 %) хворих, одному з яких вдалося повністю відмовитися від щомісячних курсів внутрішньовенного імуноглобуліну. Найкращі результати були досягнуті у хворих з антитілами до м'язової тирозинкінази (MuSK-позитивна міастенія). У хворих з синдромом Лемберта-Ітона відзначалася позитивна динаміка, але досягти ремісії не вдалося. Погіршення зазначалося в одного хворого.

Дані про віддалені результати застосування ритуксимабу були опубліковані J. Diaz-Manera та співавторами (2012) [19]. Було показано, що з 17 пацієнтів, які отримували ритуксимаб, через 31 місяць поліпшення відзначалося у 16. Однак для 6 з них знадобилася повторна терапія. Автори відзначають переважне поліпшення у хворих з MuSK-позитивною міастенією порівняно з хворими, які мали антитіла тільки до AChR. Іншими авторами наводяться схожі результати на менших за складом групах або у поодиноких пацієнтів [15, 16].

Тобто, більшість дослідників сходяться на думці про досить високу ефективність застосування ритуксимабу в найближчому і віддаленому періодах у хворих з резистентними формами міастенії. При цьому частина авторів відзначає кращі результати у хворих на MuSK-позитивну міастенію [19, 20].

Набуває загального визнання ефективність і перспективність застосування моноклональних антитіл, ретуксимабу зокрема, для лікування пацієнтів з хронічними вірусними захворюваннями [21].

Дані про застосування ритуксимабу для лікування осіб, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання і в яких виникла терапевтично резистентна міастенія, наводяться вперше. Особливістю цього хворого є поєднання міастенії з

reduction of dose or withdrawal of immunosuppressive therapy. Prednisolone dose reduced at the average of 65.1; 85.7 and 93.8% after 1st, 2nd and 3rd cycle of rituximab therapy, respectively. Also showed a significant reduction in antibodies titer to acetylcholine receptors on the average by 52.1% after the second cycle of rituximab therapy.

P. Maddison et al. (2011) [18], presented the study results of 10 patients with severe resistant form of myasthenia gravis with severe bulbar disorders and 2 patients with the Lambert-Eaton syndrome, receiving rituximab in the same way as in the previous study. According to these authors, after 4–18 months a complete remission was observed in 3 (25%) myasthenia patients. After 12–48 months positive effects in the form of regression of myasthenic symptoms and doses reduction of immunosuppressive drugs was observed in 5 (42%) patients, one of which managed to completely abandon the monthly courses of intravenous immunoglobulin. The best results were achieved in patients with antibodies to muscle tyrosine kinase – MuSK-MG. Patients with the Lambert-Eaton syndrome showed positive dynamics, but remission was not achieved. The worsening was noted in one patient.

Data on long-term results of rituximab treatment were published by J. Diaz-Manera et al. (2012) [19]. It was shown that from 17 patients treated with rituximab, after 31 month improvement was noted in 16. However, 6 of them needed re-treatment. The authors note an overwhelming improvement in patients with MuSK-positive myasthenia compared with patients who had only anti-AShR antibodies. Other authors presented similar results in smaller groups or individual patients [15, 16].

That is, most researchers agree with the relatively high efficacy of rituximab in the near and remote periods in patients with resistant forms of myasthenia gravis. In this part the authors noted better results in patients with MuSK-positive myasthenia [19, 20].

Effectiveness and potential use of monoclonal antibodies, rituximab particularly for patients with chronic viral diseases acquires general recognition [21].

Data on the use of rituximab for the treatment of individuals exposed to low doses of ionizing radiation and which have a therapeutically refractory myasthenia gravis, are presented for the first time. The peculiarity of this patient is a combination of



хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу.

У представленому нами випадку відзначається виражений позитивний результат у вигляді зменшення ступеня тяжкості міастенічних симптомів і зниження обсягів підтримуючої медикаментозної терапії. Продemonстрована можливість застосування ритуксимабу у хворого з тяжким перебігом міастенії, резистентної до звичайної терапії. Показаний позитивний ефект у хворого зі злоякісною формою міастенії в найближчому і віддаленому періодах.

Беручи до уваги відсутність на даний час великих рандомізованих досліджень із застосування моноклональних антитіл при міастенії, ще не можна однозначно оцінювати ступінь ефективності ритуксимабу при лікуванні хворих з цією патологією. Водночас, можливо рекомендувати застосування ритуксимабу для лікування хворих з тяжкими резистентними формами міастенії, асоційованими з хронічними вірусними інфекціями.

Враховуючи отримані у нашому спостереженні ефективність, безпечність і добру переносимість ритуксимабу, його доцільно рекомендувати для лікування хворих на міастенію, асоційовану з хронічною мікст-інфекцією токсоплазмами, вірусами Епштейна-Барр, цитомегалії і простого герпесу, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы / А. Г. Санадзе. - Москва : Литтерра, 2012. - 260 с.
2. Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity / S. Berrih-Aknin // J. Autoimmun. - 2014. - Vol. 52. - P. 1-28.
3. Hurst R. L. Muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) myasthenia gravis / R. L. Hurst, C. L. Gooch // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. - 2016. - Vol. 16, no. 7. - P. 61. - doi: 10.1007/s11910-016-0668-z.
4. Radiation takes its Toll / J. A. Ratikan, E. D. Micewicz, M. W. Xie, D. Schae // Cancer Lett. - 2015. - Vol. 368(2). - P. 238-245.
5. Shubik V. M. The role of immunological changes in diseases in regions contaminated by radionuclides after the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station / V. M. Shubik, M. B. Zaitseva, L. S. Kositskaia // Радиц. биол. Радиоэкол. - 1996. - Т. 36(3). - С. 332-337.
6. Axelson O. Multiple sclerosis and ionizing radiation / O. Axelson, A. M. Landtblom, U. Flodin // Neuroepidemiology. - 2001. - Vol. 20, no. 3. - P. 175-178.
7. X-ray radiation and the risk of multiple sclerosis: Do the site and dose of exposure matter? / M. R. Motamed, S. M. Fereshtehnejad, M. Abbasi, M. Sanei, M. Abbaslou, S. Meysami // Med. J. Islam. Repub. Iran. - 2014. - Vol. 28. - P. 145. eCollection 2014.

myasthenia with chronic mixed persisting infection by Toxoplasma, Epstein-Barr, cytomegalovirus and herpes simplex viruses.

In the present case, we noted a pronounced positive results in reducing the severity of myasthenic symptoms and reduction in maintenance drug therapy. Demonstrated the possibility of using rituximab in patients with severe myasthenia how resistant to conventional therapy. Showed a positive effect in patients with malignant form of myasthenia gravis in the near and distant periods.

Considering the currently lack of wide-scale randomized clinical studies using monoclonal antibodies in myasthenia, it is not possible to definitely assess the efficacy of Rituximab in patients with this disease. However, it is possible to recommend the use of Rituximab for treatment of patients with severe resistant form of myasthenia gravis, associated with chronic viral infections.

Taking into consideration good efficacy, safety and tolerability of Rituximab, obtained in our observation, it is reasonable to recommend it for the treatment of patients with myasthenia associated with chronic mixed infections by Toxoplasma gondii, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and herpes simplex exposed to low doses of ionizing radiation.

## REFERENCES

1. Sanadze AG. [Myasthenia gravis and myastenic syndromes]. Moscow: Lytterra; 2012. 260 p. Russian.
2. Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. J Autoimmun. 2014 Aug;52:1-28.
3. Hurst RL, Gooch CL. Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase (MuSK) Myasthenia Gravis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 Jul;16(7):61.
4. Ratikan JA, Micewicz ED, Xie MW, Schae D. Radiation takes its Toll. Cancer Lett. 2015 Nov 28;368(2):238-45.
5. Shubik VM, Zaitseva MB, Kositskaia LS. [The role of immunological changes in diseases in regions contaminated by radionuclides after the accident at the Chornobyl Atomic Electric Power Station]. Radiats Biol Radioecol. 1996 May-Jun;36(3):332-7. Russian.
6. Axelson O, Landtblom AM, Flodin U. Multiple sclerosis and ionizing radiation. Neuroepidemiology. 2001 Aug;20(3):175-8.
7. Motamed MR, Fereshtehnejad SM, Abbasi M, Sanei M, Abbaslou M, Meysami S. X-ray radiation and the risk of multiple sclerosis: Do the site and dose of exposure matter? Med J Islam Repub Iran. 2014 Dec 9;28:145. eCollection 2014.
8. Loganovsky KM, Kolosynska OA. [The protocol of care for patients with multiple sclerosis, victims of the Chornobyl accident].

8. Логановський К. М. Протокол медичної допомоги хворим на розсіяний склероз, постраждалим внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС : методичні рекомендації / К. М. Логановський, О. О. Колосинська. - Київ : МОЗ, НАМН України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2012. - 24 с.
9. Колосинская Е. А. Характеристика когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом / Е. А. Колосинская, К. Н. Логановский // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування когнітивних порушень при старінні», Київ, 28-29 січня 2009 р. - Київ, 2009. - С. 39-40.
10. Біохімічні особливості в патогенезі демієлінізуючих та судинних захворювань ЦНС у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи / Л. М. Овсяннікова, А. В. Кубашко, С. М. Альохіна, О. В. Носач, О. О. Колосинська, С. А. Чумак, К. М. Логановський, А. А. Чумак, Л. М. Озеракіна // Проблеми радіаційної медицини і радіобіології. - 2012. - Вип. 17. - С. 258-266.
11. Особливості біохімічних змін при демієлінізуючих та судинних захворюваннях головного мозку в осіб, опромінених унаслідок Чорнобильської катастрофи / А. В. Кубашко, Л. М. Овсяннікова, С. М. Альохіна, С. А. Чумак, О. В. Носач, К. М. Логановський, А. А. Чумак // Український неврологічний журнал. - 2012. - № 4. - С. 53-61.
12. Myasthenia gravis accompanied by thymomas not related to foamy virus genome in Belarusian's patients / O. I. Kuzmenok, G. A. Dvoryanchikov, E. N. Ponomareva, A. A. Goncharov, I. K. Fomin, S. T. Lee, P. R. Sanberg, M. P. Potapnev // Int. J. Neurosci. - 2007. - Vol. 117, no. 11. - P. 1603-1610.
13. Silverman G. J. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy / G. J. Silverman, S. Weisman // Arthritis Rheum. - 2003. - Vol. 48, no. 6. - P. 1484-1492.
14. Gajra A. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma / A. Gajra, N. Vajpayee, S. J. Grethlein // Am. J. Hematol. - 2004. - Vol. 77, no. 2. - P. 196-197.
15. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab / B. Hain, K. Jordan, M. Deschauer, S. Zierz // Muscle Nerve. - 2006. - Vol. 33, no. 4. - P. 575-580.
16. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. / N. Zebardast, H. S. Patwa, S. P. Novella, J. M. Goldstein // J. Muscle Nerve. - 2010. - Vol. 41, no. 3. - P. 375-378.
17. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study / R. J. Nowak, D. B. Dicapua, N. Zebardast, J. M. Goldstein // Ther. Adv. Neurol. Disord. - 2011. - Vol. 4, no. 5. - P. 259-266.
18. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome / P. Maddison, J. McConville, M. E. Farrugia, N. Davies, M. Rose, F. Norwood, H. Jungbluth, S. Robb, D. Hilton-Jones // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2011. - Vol. 82, no. 6. - P. 671-673.
19. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia / J. Diaz-Manera, E. Martinez-Hernandez, L. Querol, R. Klooster, R. Rojas-Garcia, X. Suarez-Calvet, J. L. Munoz-Blanco, C. Mazia, K. R. Straasheijm, E. Gallardo, C. Juarez, J. J. Verschuuren, I. Illa // Neurology. - 2012. - Vol. 78, no. 3. - P. 189-193.
20. Guptill J. T. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts / J. T. Guptill, D. B. Sanders, A. Guidelines. Kyiv: Ministry of Health, NAMS of Ukraine, Ukrainian Center for Scientific Medical Information and Patent License Activities; 2012. 24 pp. Russian.
9. Kolosynskaya EA, Lohanovskyy KN. [Characteristics of cognitive violations in with multiple sclerosis patients]. In: Proceedings of the conference with international participation «Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairment in aging»; 2009 Jan 28-29; Kyiv. Kyiv; 2009. p. 39-40. Russian.
10. Ovsyannikova LM, Kubashko AV, Alekhina SM, Nosach OV, Kolosynska OO, Chumak SA, Loganovsky KM, Chumak AA, Ozerakina LM. [Biochemical characteristics in the pathogenesis of demyelinating disease and CNS affected by the Chornobyl disaster]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2012;17:258-66. Ukrainian.
11. Kubashko AV, Ovsyannikova LM, Alekhina SM, Chumak SA, Nosach OV, Loganovsky KM, Chumak AA. [Features of biochemical changes in demyelinating and vascular diseases of the brain in people exposed as a result of the Chornobyl disaster]. Ukrainian Neurology Journal. 2012;4:53-61. Ukrainian.
12. Kuzmenok OI, Dvoryanchikov GA, Ponomareva EN, Goncharov AA, Fomin IK, Lee ST, Sanberg PR, Potapnev MP. Myasthenia gravis accompanied by thymomas not related to foamy virus genome in Belarusian's patients. Int J Neurosci. 2007 Nov;117(11):1603-10.
13. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum. 2003;48(6):1484-92.
14. Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2004;77(2):196-7.
15. 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.
16. Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. J Muscle Nerve. 2010;41(3):375-8.
17. Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4(5):259-66.
18. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F, Jungbluth H, Robb S, Hilton-Jones D. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Jun;82(6):671-3.
19. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, Klooster R, Rojas-Garcia R, Suarez-Calvet X, Munoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juarez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. Neurology. 2012 Jan 17;78(3):189-93.
20. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve. 2011 Jul;44(1):36-40.

Evoli // Muscle Nerve. - 2011. - Vol. 44, no. 1. - P. 36-40. - doi: 10.1002/mus.22006.

21. Viral lymphomagenesis: from pathophysiology to the rationale for novel therapies / J. J. Castillo, J. L. Reagan, K. D. Bishop, E. Apor // Br. J. Haematol. - 2014. - Vol. 165, no. 3. - P. 300-315.

21. Castillo JJ, Reagan JL, Bishop KD, Apor E. Viral lymphomagenesis: from pathophysiology to the rationale for novel therapies. Br J Haematol. 2014 May;165(3):300-15.

---

*Стаття надійшла до редакції 6.02.2017*

*Received: 6.02.2017*