

© Коллектив авторов, 2017
УДК [616.74-009.17-02:612.017.1]:616-089.168.005.962.131

М. Г. Товбина¹, В. Г. Пищик¹, С. В. Лапин², С. М. Нуралиев¹

АНТИТЕЛА К СКЕЛЕТНЫМ МЫШЦАМ И АЦЕТИЛХОЛИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННОЙ МИАСТЕНИЕЙ

¹ Кафедра госпитальной хирургии (зав. — проф. П. К. Яблонский), Санкт-Петербургский государственный университет; ² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (ректор — академик РАН проф. С. Ф. Багненко)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение роли антител к скелетным мышцам и ацетилхолиновым рецепторам в диагностике аутоиммунной миастении и тимом, оценке эффективности тимэктомии и прогнозировании течения миастении. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У 157 пациентов с различными заболеваниями вилочковой железы изучена зависимость содержания антител к скелетным мышцам и ацетилхолиновым рецепторам от наличия и размера тимомы, от миастении, а также динамика содержания этих антител после тимэктомии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Титр антител к скелетным мышцам зависел от наличия и размера тимомы, тяжести миастении, изменялся после тимэктомии. Содержание антител к ацетилхолиновым рецепторам зависело также от наличия тимомы, однако не изменялось после хирургического лечения. Тимомы не были выявлены у пациентов, серонегативных по обоим антителам. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Серопозитивность по одному из антител может указывать на наличие тимомы, а отсутствие обоих антител позволяет с уверенностью её исключить. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам являются важным диагностическим маркером миастении. Изучение динамики титра антител к скелетным мышцам после тимэктомии может быть полезным для оценки ответа на хирургическое лечение и прогноза течения миастении.

Ключевые слова: аутоиммунная миастения, тимомы, антитела к скелетным мышцам и ацетилхолиновым рецепторам, тимэктомия

M. G. Tovbina¹, V. G. Pishchik¹, S. V. Lapin², S. M. Nuraliev¹

Antibodies to striated muscle and acetylcholine receptors in evaluation of surgical treatment outcomes in patients with autoimmune myasthenia gravis

¹ Department of hospital surgery, St. Petersburg State University; ² I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

OBJECTIVE. The authors evaluated the role of antibodies to striated muscle and acetylcholine receptors in diagnostics of myasthenia gravis and thymoma, as well as outcomes of thymectomy and prognosis of myasthenia course. **MATERIAL AND METHODS.** The study investigated correlations of antibody content to striated muscles and acetylcholine receptors from the presence and size of thymoma, myasthenia in 157 patients with various pathologies of the thymus. The dynamics of antibody concentrations was followed up after thymectomy. **RESULTS.** Antibody titer to striated muscle depended on the presence and size of thymoma, severity of myasthenia and changed after thymectomy. Concentration of antibodies was associated with the presence of thymoma and it didn't change after surgical treatment. Thymoma wasn't revealed in patients who were seronegative to both antibodies. **CONCLUSIONS.** Seropositivity according to one of antibody could indicate the presence of thymoma, but its absence to both antibodies allowed doctors to eliminate this diagnosis. Antibodies to acetylcholine receptors are important markers of myasthenia. Monitoring of antibody titer dynamics to striated muscles after thymectomy could be useful for assessment of response to surgical treatment and prognosis of course of myasthenia.

Key words: autoimmune myasthenia, thymoma, antibodies to skeletal muscle and acetylcholine receptors, thymectomy

Введение. Аутоиммунная миастения (АМ) часто сочетается с поражением вилочковой железы (ВЖ), в том числе с тимомой [4, 6, 12, 13, 15]. Основную роль в патогенезе АМ отводят антителам (Ат) к ацетилхолиновым рецепторам

(АХР) [8, 12, 17]. Но в сыворотке крови больных АМ, особенно при наличии тимомы, часто выявляются и Ат к различным антигенам скелетных мышц (СМ) [20]. Вопрос, являются ли Ат к СМ и к АХР надёжными биомаркерами АМ

и тимомы, остаётся предметом дискуссий [13]. Цель настоящего исследования — изучение роли Ат к СМ и АХР в диагностике АМ и тимом, оценке эффективности хирургического лечения больных АМ и прогнозировании течения заболевания.

Материал и методы. Проанализированы клинические и лабораторные данные 157 пациентов с заболеваниями ВЖ, которым была выполнена тимэктомия в отделениях торакальной хирургии ГМПБ № 2 и КБ № 122 им. Л.Г.Соколова (Санкт-Петербург) в период с 1998 по 2014 г. У 134 больных (из них — 33 мужчины и 101 женщина) патологические состояния ВЖ сопровождалась АМ. Большинство больных были в возрастном интервале от 20 до 39 лет. Для оценки степени тяжести АМ пользовались классификацией MGFA [6]. Преобладали пациенты с АМ II (54 чел., 40%) и III (46 чел., 34%) функционального класса (ФК). Для определения степени прогрессии опухолей ВЖ применялась классификация тимом в зависимости от инвазии в капсулу [10].

В процессе предоперационного обследования, а также в различные сроки после тимэктомии пациентам выполняли серологические исследования на наличие Ат к СМ и к АХР. При определении зависимости содержания Ат к СМ от ФК АМ титрам Ат к СМ присваивали условные количественные значения: 1: 20 — 0; 1:40 — 1; 1:80 — 2; 1:160 — 3; 1:320 — 4. Объём тимомы вычисляли, условно принимая удалённый препарат за эллипсоид или шар. Результаты тимэктомии прослеживали до 6 лет после операции.

Статистический анализ проводили с помощью программы Graph Pad Prizm 5. Для сравнения пропорций применяли тест Фишера, для сравнения показателей до и после операции — парный тест Манна—Уитни, а для сравнения групп числом более двух использовали дисперсионный анализ (ANOVA) или непараметрический тест Kruskal—Wallis. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

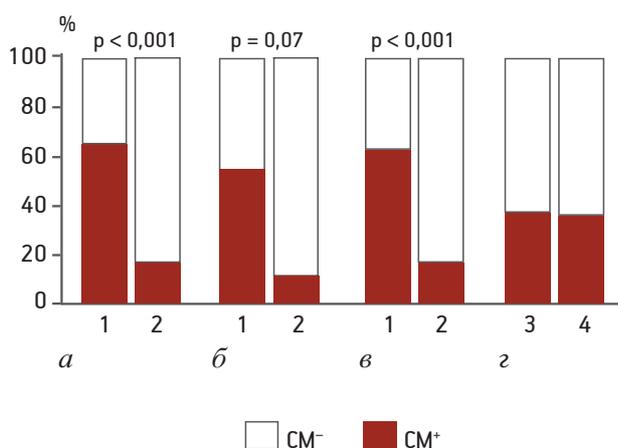


Рис. 1. Соотношение СМ-позитивных пациентов по группам заболеваний.

а, б — влияние наличия тимомы на серопозитивность у пациентов с АМ (а) и без АМ (б); в — влияние наличия тимомы на серопозитивность; г — влияние миастении на серопозитивность. 1 — наличие тимомы; 2 — отсутствие тимомы; 3 — наличие АМ; 4 — отсутствие АМ

Результаты. Зависимость СМ- и АХР-серопозитивности от наличия тимомы и АМ. Содержание Ат к СМ было повышено у 37 (36%) из 102 обследованных пациентов (рис. 1, а). В группе больных с тимомами доля СМ⁺-пациентов была существенно больше (см. рис. 1, б; $p < 0,0001$). Статистически значимой разницы соотношения СМ⁺/СМ⁻ в группах больных с АМ и без АМ выявлено не было (см. рис. 1, в).

Содержание Ат к АХР оказалось повышено у 19 (54%) из 35 обследованных больных. На рис. 2, а виден аддитивный эффект АМ и тимомы. Была выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) зависимость содержания Ат к АХР от наличия как тимомы, так и АМ (рис. 2, а, в).

У 61 больного были определены оба вида Ат. 22 пациента были серопозитивны только по одному из них. Из 23 пациентов, у которых содержание обоих Ат было повышено, у 14 (61%) была выявлена тимома. Ни у кого из 16 серонегативных по обоим Ат (к СМ и АХР) пациентов тимомы не было. Анализ информативности этого исследования показал, что его чувствительность составила 61%, специфичность 100%, точность 77%. Таким образом, высокая специфичность теста позволяла исключить тимому при отсутствии обоих Ат.

Зависимость СМ- и АХР-позитивности от ФК АМ. Было выявлено, что доля СМ⁺- и АХР⁺-пациентов нарастала с увеличением ФК АМ (рис. 3, а, б). Среди больных с АМ I ФК было 11% (1 из 9) СМ⁺-пациентов, II — 37% (13 из 35),

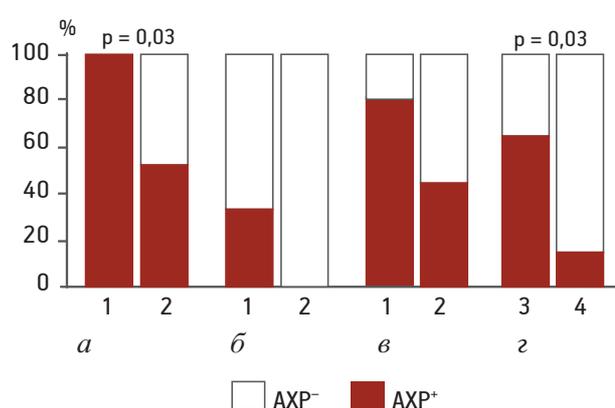


Рис. 2. Соотношение АХР-позитивных пациентов по группам заболеваний.

а, б — влияние наличия тимомы на серопозитивность у пациентов с АМ (а) и без АМ (б); в — влияние наличия тимомы на серопозитивность; г — влияние миастении на серопозитивность. 1 — наличие тимомы; 2 — отсутствие тимомы; 3 — наличие АМ; 4 — отсутствие АМ

и III — 53% (10 из 19). В группе больных с AM I ФК 25% (2 из 8) были АХР+, II ФК — 71% (10 из 14), III ФК — 100% (6 из 6). Разница между долями СМ⁺- и АХР⁺-пациентов с AM I и III ФК была статистически достоверной ($p < 0,049$ и $p < 0,01$ соответственно).

Не только доля серопозитивных пациентов, но и содержание Ат к СМ и АХР (рис. 4, а, б) увеличивалось по мере возрастания ФК AM. Титр Ат к СМ в группе пациентов с AM I ФК составил $0,22 \pm 0,22$, $n=9$; II ФК — $0,77 \pm 0,20$, $n=35$, у больных III ФК — $1,63 \pm 0,4$, $n=19$. Содержание Ат к АХР в группе пациентов с AM I ФК составило $(2,51 \pm 1,75)$ нмоль/л ($n=8$); II ФК — $(5,80 \pm 1,6)$ нмоль/л ($n=14$); у больных III ФК — $(9,81 \pm 2,69)$ нмоль/л ($n=6$). Разница между содержанием Ат к СМ и АХР между I и III ФК AM была статистически значимой ($p=0,048$ и $p=0,026$ соответственно). Была выявлена положительная корреляция между содержанием Ат к СМ и АХР и ФК AM (рис. 4, в, г).

Зависимость титра Ат к СМ от объёма тимомы. Чтобы выявить зависимость между титром Ат к СМ и объёмом тимомы (V), мы разделили всех больных на 3 группы: $V < 50$ см³, $V = 50 \dots 100$ см³, $V > 100$ см³. Титр Ат к СМ в 1-й группе составил $51,4 \pm 10,8$, $n=14$; во 2-й группе — $61,8 \pm 16,1$, $n=11$; в 3-й группе — $171,4 \pm 55,5$, $n=7$. Была выявлена статистически достоверная положительная корреляция титра Ат к СМ с объёмом тимомы.

Динамика содержания Ат к СМ и АХР после тимэктомии. Была проанализирована динамика содержания Ат к СМ и АХР после тимэктомии в зависимости от клинических проявлений AM (рис. 5). Титр Ат к СМ уменьшался у пациентов, отмечавших улучшение состояния после операции (см. рис. 5, а), и повышался у пациентов

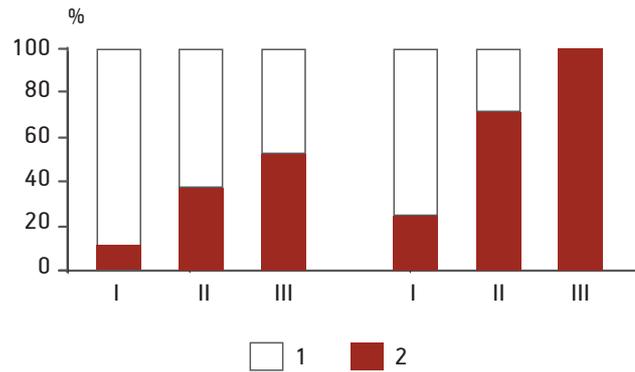


Рис. 3. Зависимость соотношения серопозитивных пациентов по СМ (а) и АХР (б) от функционального класса AM (I–III по MGFA).

1 — серонегативные пациенты; 2 — серопозитивные пациенты

с ухудшением (см. рис. 5, б). Среди пациентов с послеоперационным уменьшением содержания Ат к СМ были те, у кого происходило «плавное» снижение титра, и те, у кого наблюдались его временные подъемы. У пациентов 1-й группы происходило «плавное» улучшение симптоматики. Во 2-й группе «пики» (повышения) титра Ат к СМ совпадали с периодами клинического ухудшения или являлись их предвестниками. При компенсации состояния титр Ат к СМ вновь снижался. Таким образом, изменение титра Ат к СМ соответствовало клиническим проявлениям AM и результатам тимэктомии. Подобной закономерности в изменении содержания Ат к АХР выявлено не было (см. рис. 5, в, г).

Сроки наступления клинического эффекта лечения. Мы проследили сроки наступления клинического эффекта после тимэктомии на основании субъективной и количественной (изменения показателей по MGFA) оценки состояния до и после операции. Число пациентов, отмечавших улучшение состояния после операции, увеличивалось в течение 3 лет и практически не изменялось

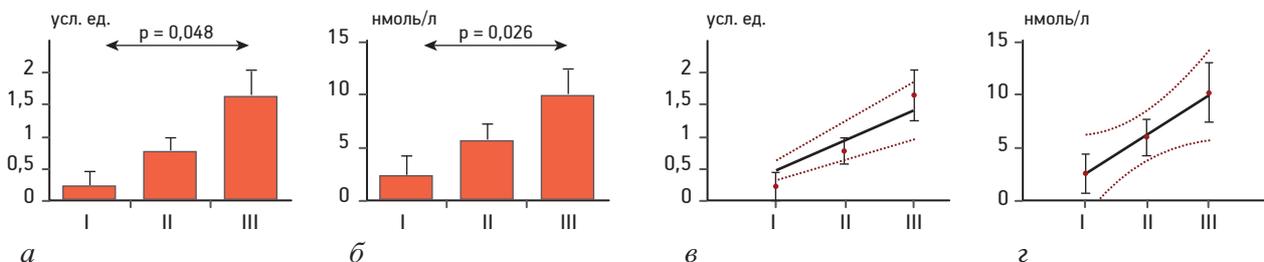


Рис. 4. Зависимость содержания Ат к СМ (а, в) и Ат к АХР (б, г) от функционального класса AM.

а — титр Ат к СМ; б — содержание Ат к АХР, однофакторный дисперсионный анализ; в, г — анализ корреляции между содержанием Ат и функциональным классом AM ($p < 0,03$). Пунктиром обозначены доверительные интервалы

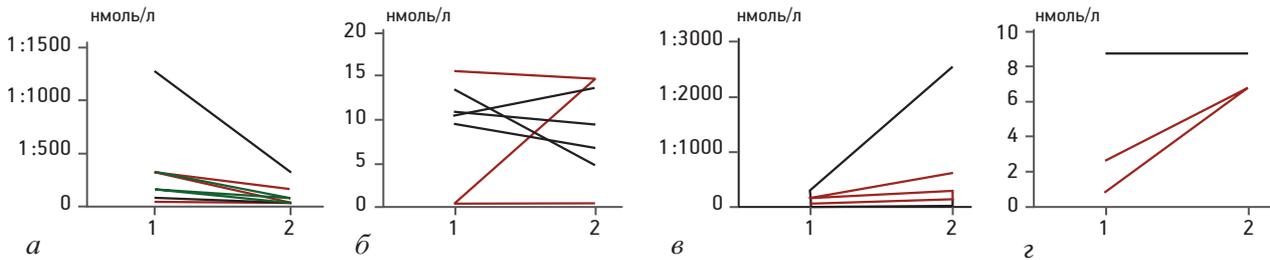


Рис. 5. Зависимость изменений содержания Ат к СМ (а, в) и Ат к АХР (б, г) от клинических проявлений АМ после тимэктомии.

а — титр Ат к СМ у больных с улучшением (n = 14); p = 0,001; б — содержание Ат к АХР у больных с улучшением (n = 8); p > 0,05; в — титр Ат к СМ у больных с ухудшением (n = 6); p = 0,03. г — содержание Ат к АХР у больных с ухудшением (n = 3); p > 0,05; 1 — до тимэктомии; 2 — после тимэктомии. Парный тест Манна—Уитни

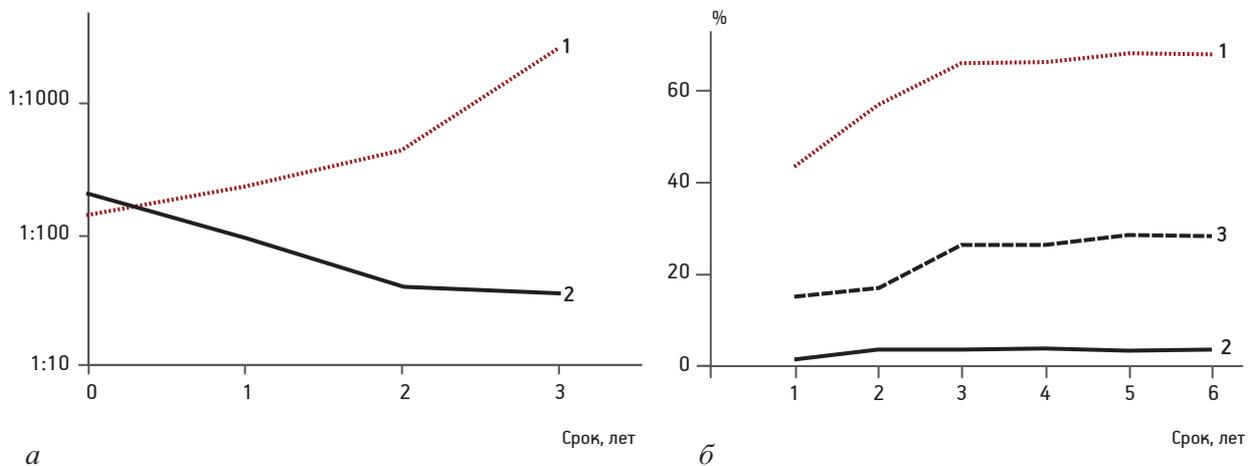


Рис. 6. Динамика титра Ат к СМ после тимэктомии (а) и сроки наступления клинического эффекта после тимэктомии (б, % больных).

1 — у больных с улучшением; 2 — у больных с ухудшением; 3 — у больных без изменений

после этого срока. Интересно, что в течение этого времени отмечалось изменение титра Ат к СМ (рис. 6, а), однако содержание Ат к АХР значимо не изменялось. Кумулятивное нарастание соотношения лиц с улучшением представлено на рис. 6, б.

Обсуждение. Аутоантитела играют основную роль в патогенезе миастении [8, 12, 15–17, 20, 29]. У 85% пациентов с АМ выявляются Ат к АХР [4, 8, 12, 17]. Доказательством их патогенности является появление мышечной слабости у экспериментальных животных в ответ на иммунизацию очищенными ацетилхолиновыми рецепторами [9, 17]. Введение сыворотки крови заболевшего животного здоровому также вызывает у последнего временную мышечную слабость. Аналогом этого состояния у человека является появление симптомов АМ у новорожденных от больных АМ матерей, проходящее через несколько недель, когда исчезают переданные

через плаценту материнские иммуноглобулины (IgG) [15]. То же происходит при пассивной иммунизации экспериментальных животных Ат к АХР из сыворотки крови людей, больных АМ [26]. Уменьшение содержания циркулирующих Ат к АХР путём плазмафереза приводит к клиническому улучшению течения АМ [14].

Выявление в сыворотке крови больных Ат к АХР является важным диагностическим маркером АМ [3, 8, 13]. У некоторых авторов корреляция содержания Ат к АХР с тяжестью АМ не была достаточно убедительной [13]. Однако есть данные, что у пациентов с глазной формой АМ показатели Ат к АХР ниже, чем у пациентов с генерализованной формой [8, 29]. Мы выявили статистически значимую зависимость содержания Ат к АХР от ФК АМ (см. рис. 3, 4).

Вопрос о целесообразности мониторинга Ат к АХР для оценки эффективности хирургического лечения и прогноза течения АМ после тимэктомии остаётся спорным. Одни авторы считают, что

тимэктомия не влияет на содержание Ат к АХР [3]; другие отмечают снижение его после операции, совпадающее с клиническим улучшением [1, 16, 28]. Есть мнение, что отсутствие изменения или повышение содержания Ат к АХР после тимэктомии является предиктором неблагоприятного развития АМ [1]. Мы не выявили ни значимого изменения концентрации Ат к АХР после тимэктомии, ни корреляции между содержанием этих Ат и послеоперационными клиническими проявлениями АМ (см. рис. 5, в, г).

У некоторых больных АМ выявляются Ат к СМ — гетерогенная группа Ат к мышечным антигенам (титину, рианодиновым рецепторам и др.) [20]. Они выявляются у 59–95 % пациентов с тимомой и считаются её важным диагностическим маркёром [13, 19, 24].

По мнению некоторых авторов, высокая специфичность теста позволяет исключить тимому при отсутствии Ат к СМ [2]. Другие утверждают, что для диагностики тимомы выявление Ат к СМ (особенно к титину и рианодиновым рецепторам) не уступает по чувствительности КТ переднего средостения (до 95 %) [13, 19]. Нами выявлена статистически значимая зависимость титра Ат к СМ от наличия тимомы (см. рис. 1, б). Показатели информативности теста на Ат к СМ и АХР в отдельности не превышали 83 %. Однако мы получили высокую (100 %) специфичность серологического исследования у пациентов, серонегативных по обоим Ат, что может позволить исключать тимому у таких больных.

Определение титра Ат к СМ после тимэктомии может быть полезным для оценки ответа на хирургическое лечение и прогноза течения АМ [19], так как изменение этого показателя коррелирует с клиническими проявлениями АМ и результатами операций [13, 19]. Титр Ат к СМ уменьшался у больных, отмечавших улучшение состояния после тимэктомии, и повышался у пациентов с ухудшением (см. рис. 5). Возможным объяснением такого различия является то, что в 1-й группе больных Ат к СМ вырабатывались преимущественно в ВЖ, а во 2-й — в других органах иммунной системы (селезёнке, лимфатических узлах и др.).

Сроки наступления клинического эффекта тимэктомии различаются у разных авторов. Некоторые считают, что результат можно оценивать уже через год [1]. Другие описывают наступление ремиссии в более отдалённые сроки — через 3, 6, 9 и даже 15 лет [6, 11, 18,

23, 25]. В нашей предыдущей работе [2] мы сообщали, что только в 5 % случаев ремиссия АМ была отмечена в течение первого года после операции, в течение второго года — в 46 %, и лишь после 3-го года частота ремиссий превышала 87 %. Динамика частоты ремиссий, представленная на рис. 6, согласуется с этими данными. Таким образом, оценивать клинический эффект тимэктомии следует не раньше чем через 3 года после операции.

Титр Ат к СМ после тимэктомии изменялся в соответствии с клинической картиной АМ и результатами операции (см. рис. 6). Однако такой закономерности не наблюдалось в изменении содержания Ат к АХР (см. рис. 5). Причина такого разного поведения аутоАт, возможно, в том, что Ат к СМ и АХР секретируются разными плазматическими клетками, и продолжительность их жизни может сильно различаться. Подобные различия в динамике Ат известны и при других заболеваниях [7].

В ВЖ у АХР⁺-пациентов без тимомы выявляется большое количество герминальных центров, где происходит синтез Ат [15]. Удаление ВЖ, содержащей такие центры, должно было бы приводить к снижению титра Ат к АХР, однако он после тимэктомии существенно не изменяется. Ат к АХР являются иммуноглобулинами класса G, время полужизни которых — 2–3 нед. Если эти Ат продуцируются только в ВЖ, то через несколько недель после тимэктомии надо ожидать существенного снижения их содержания. Однако этого не происходит. Следовательно, можно предположить, что ВЖ является не единственным местом их синтеза. По версии М. Okumura и соавт. [15], плазматические клетки, вырабатывающие Ат к АХР, с током крови попадают из ВЖ в костный мозг и лимфатические узлы, где их выработка продолжается и после удаления ВЖ.

Мы не нашли опубликованных материалов относительно корреляции содержания Ат к СМ с объёмом тимомы. Возможно, выявленная нами статистически значимая зависимость подтверждает участие ВЖ в патогенезе заболевания и может объясняться увеличением количества миоидных клеток, на которые вырабатываются Ат к СМ. С другой стороны, ВЖ является местом созревания Т-лимфоцитов. Участие в патогенезе Т-клеток подтверждается тем, что аутоАт при АМ представлены IgG, зависящими от CD4⁺ Т-клеток, а также тем, что больные СПИДом, у которых уменьшено количество CD4⁺ Т-клеток, отмечают

уменьшение выраженности симптомов АМ [27]. В ВЖ также происходит негативная селекция, т. е. удаление аутореактивных Т-клеток, нарушающаяся при тимоме. Таким образом, тимомы могут считаться ВЖ с пониженной негативной селекцией [15]. Действительно, в тимоме содержится повышенное количество аутореактивных клеток [22], возможно, как результат снижения экспрессии гена AIRE (аутоиммунного регулятора), отвечающего за негативную селекцию органоспецифических аутореактивных Т-лимфоцитов [5, 21]. Большой размер тимомы может приводить к большому дефициту нормальной ткани ВЖ, требуемой для негативной селекции аутореактивных Т-хелперов, что ведёт к повышенной продукции этих клеток и, соответственно, повышенной секреции аутоАт как в ВЖ, так и на периферии.

Эффективность тимэктомии при АМ может также объясняться тем, что роль негативной селекции после операции начинают выполнять периферические лимфоидные органы, которые могут осуществлять это успешнее, чем ВЖ с тимомой, которые при ВЖ «по иерархии» не могли выполнять эти функции. Есть мнение, что при тимэктомии удаляется большое количество CD4⁺ Т-клеток, активирующих В-клетки для синтеза Ат к АХР, что ведёт к уменьшению выраженности симптомов АМ.

Выводы. 1. Серопозитивность по одному из антител (к скелетной мышце или к ацетилхолиновым рецепторам) может указывать на наличие тимомы, а отсутствие обоих антител позволяет её исключить.

2. Титр антител к скелетной мышце зависит от объёма тимомы.

3. Содержание антител к скелетной мышце и ацетилхолиновым рецепторам зависит от функционального класса аутоиммунной миастении.

4. Выявление в сыворотке пациентов антител к ацетилхолиновым рецепторам является диагностическим маркёром миастении, однако послеоперационный мониторинг этих антител неинформативен.

5. Изучение динамики титра антител к скелетной мышце после тимэктомии может быть полезным для оценки ответа на хирургическое лечение и прогноза течения заболевания. Оценивать клинический эффект тимэктомии следует не раньше чем через 3 года после операции.

Лабораторная часть данного научного исследования была выполнена на средства гранта Российского Научного Фонда, Соглашение № 16-15-10203 от 18.05.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Дедаев С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 2. С. 6–15 [Dedaev S.I. Antitela k autoantigennym mishenyam pri miastenii i ikh znachenie v klinicheskoi praktike // Nervno-myshechnye bolezni. 2014. № 2. P. 6–15].
2. Пищик В.Г. Новообразования средостения: принципы дифференциальной диагностики и хирургического лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008. 38 с. [Pishchik V.G. Novoobrazovaniya sredosteniya: printsipy differentsial'noi diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St. Petersburg, 2008. 38 p.]
3. Цинзерлинг Н.В. Клинико-иммунологические и нейроэндокринные особенности течения генерализованной формы миастении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 22 с. [Tsinkerling N.V. Kliniko-immunologicheskie i neuroendokrinnye osobennosti techeniya generalizovannoi formy miastenii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg, 2008. 22 p.]
4. Drachman D.B. Myasthenia gravis // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1797–1810.
5. Giraud M., Taubert R., Vandiedonck C. et al. An IRF8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus // Nature. 2007. Vol. 448. P. 934–937.
6. Jaretzki A., Barohn R.J., Ernstoff R.M. et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America // Neurology. 2000. Vol. 55, suppl. 1. P. 16–23.
7. Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis // Clin. Microbiol. Rev. 1995. Vol. 8, suppl. 1. P. 1–21.
8. Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lennon V.A. et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value // Neurology. 1976. Vol. 26, suppl. 11. P. 1054–1059.
9. Lindstrom J. Experimental autoimmune myasthenia gravis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1980. Vol. 43. P. 568–576.
10. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K. et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages // Cancer. 1981. Vol. 48. P. 2485–2492.
11. Masaoka A., Yamakawa Y., Niwa H. et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20 year review // Ann. Thorac. Surg. 1996. Vol. 62, suppl. 3. P. 853–859.
12. Meriggioli M.N., Sanders D.B. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8, suppl. 5. P. 475–490.
13. Meriggioli M.N., Sanders D.B. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? // Expert Rev. Clin. Immunol. 2012. Vol. 8, suppl. 5. P. 427–438.
14. Newsom-Davis J., Pinching A.J., Vincent A., Wilson S.G. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange // Neurology. 1978. Vol. 28, suppl. 3. P. 266–272.
15. Okumura M., Inoue M., Kadota Y. et al. Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis // Surg. Today. 2010. Vol. 40. P. 102–107.

16. Oosterhuis H.J., Limburg P.C., Hummel-Tappel E. et al. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: The effect of thymectomy // *J. Neurol. Sci.* 1985. Vol. 69. P. 335–343.
17. Patrick J., Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor // *Science.* 1973. Vol. 180, suppl. 4088. P. 871–872.
18. Pompeo E., Tacconi F., Massa R. et al. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2009. Vol. 36. P. 164–169.
19. Romi F., Skeie G.O., Aarli J.A., Gilhus N.E. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies // *Arch. Neurol.* 2000. Vol. 57. P. 1596–1600.
20. Romi F., Skeie G.O., Gilhus N.E., Aarli J.A. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance // *Arch. Neurol.* 2005. Vol. 62, suppl. 3. P. 442–446.
21. Scarpino S., Di Napoli A., Stoppacciaro A. et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. Vol. 149, suppl. 3. P. 504–512.
22. Sommer N., Willcox N., Harcourt G.C., Newsom-Davis J. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells // *Ann. Neurol.* 1990. Vol. 28, suppl. 3. P. 312–319.
23. Spillane J., Hayward M., Hirsch N.P. et al. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis // *J. Neurol.* 2013. Vol. 260. P. 1798–1801.
24. Suzuki S., Utsugisawa K., Nagane Y., Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis // *Autoimmune Dis.* 2011. Vol. 2011. P. 1–7.
25. Takamami I., Abiko T., Koizumi S. Therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis // *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2009. Vol. 15, suppl. 6. P. 373–377.
26. Toyka K.V., Drachman D.B., Griffin D.E. et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice // *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 296, suppl. 3. P. 125–131.
27. Trouth A.J., Dabi A., Soleiman N. et al. Myasthenia Gravis: a review // *Autoimmune Dis.* 2012. Vol. 2012. P. 1–10.
28. Vincent A., Newsom-Davis J., Newton P., Beck N. Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis // *Neurology.* 1983. Vol. 33. P. 1276–1282.
29. Vincent A., Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1985. Vol. 48, suppl. 12. P. 1246–1252.

Поступила в редакцию 13.12.2016 г.

Сведения об авторах:

Товбина Марина Германовна (e-mail: martovmd@hotmail.com), аспирант кафедры; *Пищик Вадим Григорьевич* (e-mail: vadim.pischik@mail.ru), д-р мед. наук, проф. кафедры; *Нуралиев Сабриддин Муродуллаевич* (e-mail: sabri69@mail.ru), канд. мед. наук, научный сотрудник; кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия, 8а;

Лапин Сергей Владимирович (e-mail: autoimmun@mail.ru), канд. мед. наук, зав. лабораторией; лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 28.