

Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії гравіс

В.В. ОРЖЕШКОВСЬКИЙ, к. мед. н.

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Резюме

Современные подходы к диагностике и лечению миастении гравис

В.В. Оржешковский

В лекции с современных позиций по материалам иностранной литературы и собственного опыта изложены вопросы диагностики и лечения клинически значимой патологии нервно-мышечной передачи – миастении гравис.

Ключевые слова: миастения гравис, мышечный ацетилхолиновый рецептор, серологическая диагностика, иммуномодулирующая терапия

Summary

Up-to-date Approaches to Diagnostics and Management of Myasthenia Gravis

V.V. Orzeszkowski

The article has been written on the materials of lecture delivered by the author to postgraduate students in the National Medical P.L. Shupyk Academy. The lecture was devoted to a discussion of up-to-date approaches to diagnostics and treatment of clinically significant pathology of nerve and muscle transmission known as myasthenia gravis.

Key words: myasthenia gravis, muscle acetylcholine receptor, serological test, immunomodulatory therapy

Міастенія гравіс (МГ), або хвороба Ерба–Гольдфлама, – аутоімунне захворювання, яке клінічно проявляється у вигляді слабкості та патологічної м'язової стомлюваності, що зумовлені утворенням аутоантитіл та різноманітних антигенних мішеней периферичного нейром'язового апарату. Щорічна захворюваність становить близько 0,4 на 100 тисяч населення, поширеність коливається в межах 10–24 на 100 тисяч. Хворіють здебільшого жінки – співвідношення жінок та чоловіків 3:1. Початок хвороби припадає переважно (60%) на вік від 15 до 40 років: середній вік початку хвороби у жінок – 26 років, у чоловіків – 31 рік. В інших вікових групах (молодше 15 років та старше 40 років) хвороба спостерігається приблизно з однаковою частотою – 20%.

В етіології захворювання значну роль відіграє патологія тимуся – у понад 70% пацієнтів виявляється лімфофолікулярна гіперплазія або тимома. Також розглядається можливість HLA-асоційованих імунних механізмів (HLA-DR 3, HLA- B5, HLA-B8).

Провідним патогенетичним механізмом МГ є аутоімунне ураження структур, які забезпечують функціонування нервово-м'язової передачі, що зумовлює клінічні прояви захворювання. Антитіла та аутореактивні клітини уражують поліпептидні структури, розташовані на постсинаптичній мембрані та в міоциті. Це, в першу чергу, м'язовий ацетилхолиновий рецептор (АХР), м'язово-специфічна тирозинкіназа (MuSK), рісанодиновий рецептор (RyR), титин-протеїн. Виявлення антитіл до цих структур є основою серологічної діагностики різних форм МГ. М'язовий АХР, ураження якого є основною причиною розвитку захворювання у більшості хворих, складається з 5 глікозильованих субодиниць. При генералізованій МГ, а також при міастенії з тимоною аутоантитіла зв'язуються з різними ділянками α_1 -субодиниці АХР (саме ці антитіла виявляються у 80–90% хворих). Антитіла до γ -субодиниці, яка є лише в екстра-

окулярних м'язах, зустрічаються лише при очній формі МГ. MuSK бере участь у нормальному формуванні нервово-м'язового синапсу та організації постсинаптичної мембрани шляхом опосередкованого фосфорилування субодиниць АХР. Утворення аутоантитіл до MuSK є одним із варіантів імунного пошкодження нервово-м'язового синапсу при МГ, ці антитіла присутні у 50% пацієнтів з серонегативною МГ. Антитіла до титину – гігантського м'язового протеїну, які впливають на розташування саркомер та їх еластичність, виявляються у 80–90% хворих на міастенію з тимоною, вони є предиктором тимусної епітеліальної пухлини (чутливість 69–80%, специфічність 90–100%). RyR є рецепторами кальцієвих каналів саркоплазматичного ретикулуму, наявність антитіл до RyR у хворих на МГ як з тимоною, так і на МГ з пізнім дебютом без тимоми розглядають як ознаку злоякісного перебігу, що зумовлює поганий прогноз захворювання та летальність. Імунопатологічне ураження структур постсинаптичної мембрани та міоциту при МГ знижує щільність АХР, змінює конфігурацію та функціональний стан нервово-м'язового синапсу, що призводить до суттєвого зниження фактора надійності нервово-м'язової передачі.

На сьогодні чинною міжнародною класифікацією міастенії є класифікація Osserman'a (Osserman K.E., 1958), затверджена на II симпозиумі з міастенії в 1959 році. Згідно з цією класифікацією виділяють такі форми:

- I. Очна міастенія.
- II. Генералізована міастенія.
 - IIa. Легка генералізована міастенія з очними симптомами.
 - IIb. Середньотяжка генералізована міастенія з легкими бульбарними симптомами.
- III. Гостра тяжка міастенія з бульбарними симптомами.
- IV. Міастенія з клінічними проявами груп I, IIa або IIb.

V. Ремісія з/без дефекту.

Важливими формами маніфестації МГ є очна та генералізована міастенія.

Очна міастенія: у 15% – чисто очна форма, у 50% випадків, почавшись як очна форма, протягом місяців м'язова слабкість поширюється на лицьові, орофарингеальні м'язи та м'язи кінцівок. В клініці – одно- або двосторонній птоз, диплопія, що погано коригується антихолінестеразними препаратами. Використовується клінічний тест Simpson'a – хворий дивиться декілька хвилин вгору, при цьому у разі наявності міастенії з'являється чи посилюється птоз та диплопія. Диференціюють цю форму МГ з еутиреоїдною офтальмопатією, окулофарингеальною м'язовою дистрофією, конгеніальною міопатією з структурними аномаліями, окулярним міозитом, мітохондріальними міопатіями.

Генералізована міастенія – часто дебютує з очних симптомів, особливо типовим є ураження проксимальних м'язів плечового поясу та шиї, можливе порушення ковтання та слабкість жувальних м'язів з частими поперхуваннями, невиразна мова через порез лицьових, бульбарних та жувальних м'язів, афонія при залученні ларингеальних м'язів, в подальшому – розвинення атрофії уражених м'язів (найбільше – плечового поясу та шиї). Часто при навантаженні однієї групи м'язів спостерігається наростаюча слабкість в інших, що виявляється при феномені Уокера – під час виконання присідання чи при інтенсивному навантаженні рук у хворого на генералізовану форму МГ з'являється птоз. Диференціюють з метаболічною міопатією, синдромом Ламберта-Ітона, конгенітальними міастенічними синдромами, поліміозитом, токсично індукованими міастенічними порушеннями (наприклад, Д-пеніциламіном).

Спостерігається деяка різниця між клінічними проявами та переважним ураженням груп м'язів при деяких варіантах МГ. У хворих на МГ з тимомою та на МГ з пізнім початком без тимомии частіше уражаються бульбарні, жувальні, шийні та дельтоподібні м'язи. При серонегативній МГ частіше залучаються бульбарні та дихальні м'язи та досить рідко – екстраокулярні та м'язи тулуба.

З метою об'єктивізації тяжкості клінічних проявів МГ та контролю за станом хворого використовується кількісна шкала міастенії (табл. 1).

Як фармакологічний тест для діагностики МГ використовуються тести з введенням антихолінестеразних препаратів. В більшості європейських країн використовують Tensilon тест; в країнах СНД – неостигміну метилсульфат (Прозерин): маса тіла пацієнта 50–60 кг – 1,5 мл, 60–80 кг – 2 мл, 80–100 кг – 2,5 мл 0,05% розчину; або піридостигміну бромід (Калімін): маса тіла пацієнта 50–60 кг – 10 мг, 60–80 кг – 20 мг, 80–100 кг – 30 мг. Оцінюють результати тесту від 40 і до 90 хвилини після введення препарату. Повна компенсація до нормальних показників виявляється лише у 15% хворих.

Неповна компенсація (збільшення сили на 2–3 бали, але не до норми) спостерігається у 75% пацієнтів. Часткова компенсація – підвищення сили в деяких м'язах на 1 бал вважається сумнівним результатом тесту, тоді як повна та неповна компенсація оцінюється як позитивний результат, відсутність реакції – негативний результат тесту. Після оцінки тесту з метою купірування у разі необхідності мускаринових ефектів препарату вводять атропін (0,2–0,5 мл 0,1% розчину).

За наявності у пацієнта птозу та неможливості використання тесту з введенням антихолінестеразних препаратів використовують тест льодового пакету (ice pack test), який базується на фізіологічному принципі покращення нейром'язової передачі при зниженні м'язової температури. Лід, розміщений у пакеті чи хірургічній рукавичці, накладається на заплющені повіки на одну хвилину, безпосередньо після охолодження оцінюється вираженість птозу у пацієнта. Приблизно у 80% пацієнтів з вираженим птозом виявляється чутливість до цього тесту.

Провідними критеріями діагностики МГ є серологічні тести, насамперед – виявлення антитіл до АХР, що високоспецифічні для МГ. Досить рідко хибнопозитивні результати з низькими титрами можуть бути при синдромі Ламберта-Ітона (5%), хворобах моторного нейрона (3–5%), поліміозиті (<1%) та ще рідше – при первинному білярному цирозі, системному червоному вовчаку, тимомі без міастенії, у родичів хворого на МГ першої лінії. Титри антитіл до АХР слабо корелюють із тяжкістю МГ. Пацієнти з низькими титрами або з серонегативною МГ можуть мати дуже тяжкий перебіг хвороби. Однак у конкретного хворого на фоні успішної імуні-

Таблиця 1. Кількісна шкала міастенії (Besinger, Toyka)

Показник	Тяжкість (вираженість) симптому, бали			
	0 (норма)	1 (незначна)	2 (помірна)	3 (тяжка)
<i>Генералізовані симптоми</i>				
<i>М'язи кінцівок та тулуба</i>				
Витягування руки під кутом 90° стоячи, сек	>180	60–180	10–60	<10
Утримування ноги під кутом 45° лежачи, сек	>45	30–45	5–30	<5
Утримування піднятої голови лежачи на спині під кутом 45°, сек	>90	30–90	5–30	<5
<i>Життєва ємність легенів, л</i>				
Чоловіки	>3,5	2,5–3,5	1,5–2,5	<1,5
Жінки	>2,5	1,8–2,5	1,2–1,8	<1,2
<i>Лицьові та фарингеальні м'язи</i>				
Жування/ковтання	Нормальне	Стомлюваність при нормальній їжі	Поперхування	Відвисання щелепи, шлунковий зонд
Міміка	Нормальна	Легка слабкість при змиканні повік	Неповне змикання повік	Амімія
<i>Очні симптоми (в тесті Simpson'a)</i>				
Диплопія (після сек)	>60	10–60	0–10	Спонтанна
Птоз	>60	10–60	0–10	Спонтанний

Оцінка: число балів, які нараховані за допомогою тестів за шкалою за всіма пунктами, ділиться на кількість пунктів. При повторних дослідженнях, якщо зміни показників порівняно з попереднім дослідженням $\pm 0,3$ – стан незмінний, якщо від 0,3 до 1 – зміни значущі, якщо > 1 – зміни суттєві.

терапії поряд з клінічним покращенням може відмічатися зниження титрів антитіл до АХР. MuSK антитіла виявляються у 40–50% хворих на серонегативну МГ та лише у 11% пацієнтів з серопозитивною МГ, а при доведеній очній формі МГ вони майже не зустрічаються. Серонегативність та наявність MuSK антитіл свідчать, як правило, про відсутність патології тимуса. Антитіла до титину та RyR виявляються при пізньому дебюті і разом з серопозитивністю свідчать на користь тимоми, передбачають більш тяжкий перебіг та незадовільний результат після тимектомії.

Інструментальні електроміографічні методи в переважній кількості випадків дозволяють підтвердити діагноз МГ та кількісно оцінити ступінь зниження надійності нервово-м'язової передачі. Для дослідження обирають можливо уражені м'язи – *m. trapezius* або *deltoideus* (проксимальні парези), *m. orbicularis oculi* або *frontalis* (очна міастенія) або *m. orbicularis oris*. Однак при різних формах МГ можливі індивідуальні варіанти комбінації уражених м'язів, тому вибір досліджуваних м'язів та відповідно і діагностична цінність процедури будуть залежати від клінічного варіанту МГ та технічної можливості дослідження найбільш уражених м'язів. У пробі з ритмічною стимуляцією оцінюються зміни величини декременту амплітуди (площі) М-відповіді при стимуляції м'яза з частотою 3Гц у відсотках по відношенню п'ятої М-відповіді до першої (A5/A1) (нормальний показник $\geq 10\%$). Також оцінюються зміни декременту в пробі високочастотної (50 Гц) ритмічної стимуляції, а також в ранній (через 2 сек) посттетанічній серії 3 Гц ритмічної стимуляції (так зване посттетанічне полегшення у вигляді зменшення декременту навіть іноді до нормальних показників) та пізній (через 3 хв) посттетанічній серії (так зване посттетанічне виснаження у вигляді різкого збільшення декременту порівняно з прететанічною серією). Проба з ритмічною стимуляцією позитивна та має діагностичну цінність у 75% пацієнтів з генералізованою МГ та у 50% – з очною формою МГ.

Найбільш чутливим і найбільш технічно складним дослідженням є електроміографія одиничного волокна з використанням голкового електрода, який реєструє одночасно потенціал дії двох волокон, що іннервуються одним мотонейроном, та оцінюється різниця між цими показниками, яка називається *jitter*. Збільшення *jitter* спостерігається при порушенні нервово-м'язової передачі, може мати місце і при інших захворюваннях (хворобі моторного нейрона, поліміозиті, периферичній нейропатії, синдромі Ламберта-Ітона та інших нервово-м'язових порушеннях), але відсутність інших електроміографічних та клінічних змін, що характерні для перелічених станів, дозволяє діагностувати МГ: при генералізованій формі – в 90–95% випадків, при очній – в 90%.

Безумовне діагностичне значення, в першу чергу – у випадку гіперплазії або пухлини тимуса, мають радіологічні методи діагностики – рентгенографія, комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) грудної клітки. Для диференційної діагностики та при поєднанні МГ з іншою, насамперед аутоімунною, патологією рекомендовано проведення лабораторного дослідження таких показників: вільний трийодтиронін, вільний тироксин, тиреотропний гормон, антитіла до тиреоїдної пероксидази, антитіла до рецепторів тиреотропного гормону, ревматоїдний фактор, антинуклеарні антитіла, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), антитіла до дволанцюгової ДНК.

У 10–15% пацієнтів можливе раптове порушення вітальних функцій, що називається кризом. Кризи можуть бути: міастенічними – пов'язані з різким зменшенням кількості АХР та зміною функціонального стану наявних АХР та іонних каналів; холінергічними – зумовлені надмірною активацією нікотинних та мускаринових рецепторів внаслідок передозування антихолінестеразних препаратів; а також змішані форми. Диференційна діагностика наведена в таблиці 2.

Таблиця 2. Диференційна діагностика міастенічного та холінергічного кризу

Міастенічний криз	Загальні симптоми	Холінергічний криз
Мідрія Птоз Тахікардія Блідість шкіри	М'язова слабкість Диспное Гіпергідроз Позиви до сечовипускання та дефекації Тривога Сплутаність свідомості Затьмарення свідомості	Міоз Брадикардія Бронхіальна секреція Фасцикуляції Почервоніння та підвищення температури шкіри

Терапія МГ складається з чотирьох базових напрямів:

- компенсуюча симптоматична терапія (антихолінестеразні препарати);
- хронічна імуномодуюча терапія (кортикостероїди та інші імуносупресивні препарати);
- швидке імуномодуюче лікування (плазмаферез та внутрішньовенне введення імуноглобуліну);
- хірургічне лікування (тимектомія).

В сучасній стратегії медикаментозної терапії МГ мають значення: етапність лікувальних заходів, поєднання компенсуючої, патогенетичної та неспецифічної терапії, урахування фази перебігу захворювання.

В ініціальній фазі МГ у більшості дорослих пацієнтів з легкими та помірними клінічними проявами застосовується компенсуюча симптоматична терапія. У хворих з вираженими клінічними проявами, швидко прогресуючим перебігом, особливо з розвитком міастенічних кризів використовують спочатку швидке імуномодуюче лікування з переходом на хронічну імуномодуючу терапію.

Основними препаратами компенсуючої терапії є антихолінестеразні препарати, препарати калію та калійзберігаючі діуретики. З антихолінестеразних препаратів використовується переважно піридостигмін бромід (Калімін). Починають лікування з 30 мг (1/2 таблетки) під час їжі 3 рази на добу, протягом 2–3 днів оцінюють наявність побічних ефектів. За відсутності побічних ефектів підвищують дозу на 30 мг аж до отримання стійкого терапевтичного ефекту: максимальна доза на прийом – 120 мг, добова – 360 мг. Препарати калію (наприклад, порошок хлориду калію по 1,0 г 3 рази на добу, який розчиняють в стакані води або соку та приймають під час їжі) застосовують як допоміжну терапію; протипоказанням до її застосування є повна поперечна блокада провідної системи серця та порушення функції нирок. Серед калійзберігаючих діуретиків використовують спіронолактон перорально в дозі 0,025–0,05 г 3–4 рази на добу.

При недостатньому ефекті компенсуючої терапії та за необхідності передопераційної підготовки до тимектомії з формуванням

необхідного запасу надійності нервово-м'язової передачі призначається лікування кортикостероїдами (КС). Можливі дві альтернативні схеми застосування КС. Перша починається з високих ініціальних доз КС (преднизолон або метилпреднизолон) 1 мг/кг на добу, але не менше 50 мг (в середньому 70–100 мг на добу), перорально через день вранці. Після покращення стану та стабілізації процесу поступово повільно зменшують дозу до 15–30 мг один раз на два дні. Друга схема починається з прийому невисоких доз – 10–25 мг на добу, також через день вранці з подальшим підвищенням щотижнево на 10–25 мг до досягнення клінічно ефектної дози (максимальна – 75–100 мг на добу), потім після стабілізації стану дозу КС поступово зменшують. Лікування КС в адекватних дозах зумовлює ремісію у 30% пацієнтів та ще у 50% – зменшує клінічні прояви МГ. Покращення спостерігається на 2–3-му тижні, однак у 50% хворих на МГ, особливо при використанні схеми з високими ініціальними дозами КС, відмічається транзиторне погіршення стану та клінічних проявів з 5-го по 10-й день лікування, що триває приблизно 5–6 днів. Тому в цей період необхідне перебування хворого в стаціонарі з метою проведення плазмаферезу або внутрішньовенного введення імуноглобуліну. При тривалому прийомі КС можливі побічні ефекти – підвищення маси тіла, розвиток катаракти, гірсутизм, порушення толерантності до глюкози, артеріальна гіпертензія, остеопенія. Відносними протипоказаннями до використання КС є цукровий діабет та похилий вік.

Якщо терапія КС недостатньо ефективна або розвиваються побічні ефекти КС, призначаються цитостатичні препарати. Азатіоприн, клінічний ефект якого з'являється через 2–3 місяці, як правило, добре переноситься та ефективний у 70–90% хворих на МГ, призначається перорально щоденно по 50 мг на добу з поступовим збільшенням дози до 150–200 мг на добу. Мікофенолату мофетил добре переноситься, його ефект з'являється через 3–4 тижні, у вигляді монотерапії не використовується, призначається перорально щоденно по 2 г на добу з подальшою корекцією дози. Циклосерин використовується в лікуванні тяжких та резистентних форм МГ, призначається в дозі 3 мг/кг, можливо її підвищення до 5 мг/кг 2 рази на добу. Циклофосфамід використовується у випадках відсутності ефекту від інших імунодепресантів, вводиться внутрішньом'язово щоденно в дозі 200–400 мг через день, на початку лікування необхідне перебування хворого в стаціонарі.

При різкому погіршенні стану, розвитку ускладнень, таких як міастенічний криз, необхідності передопераційної підготовки хворих перед тимектомією та для переходу до хронічної імуномодулюючої терапії використовують методи швидкого імуномодулюючого лікування – плазмаферез та введення внутрішньовенного імуноглобуліну. Курс плазмаферезу складається з 5 процедур (від 3–5 л плазми) протягом 7–14 днів. Рідко можливі ускладнення у вигляді кровотечі, гіпотензії, серцевої аритмії, крампі (болючих м'язових спазмів), токсичної реакції цитрату, інфекції чи тромбозу в місці розміщення катетера. Покращення стану хворого може настати протягом кількох годин. Введення внутрішньовенного імуноглобуліну ефективно приблизно у 70–75% пацієнтів з МГ, його доза на курс становить 2 г/кг. Курс, як правило, триває 2–5 днів, ефект з'являється на 4-й день та зберігається протягом 50–100 днів після закінчення курсу. Розподіл дози на більшу кількість днів

краще проводити для пацієнтів з ураженням нирок, серцевою недостатністю та у пацієнтів похилого віку. Побічні ефекти – головний біль, озноб, запаморочення, затримка рідини; інші рідкі ускладнення – асептичний менінгіт, гостра ниркова недостатність, тромботичні ускладнення (інсульт, інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії) та анафілаксія.

Показаннями до хірургічного лікування є наявність тимому, ураження процесом краніобульбарних м'язів, а також прогресуючий перебіг МГ. Ефективність тимектомії на сьогодні становить 50–80%. Протипоказаннями до операції є тяжкі соматичні захворювання, гостра фаза МГ з бульбарними та дихальними розладами або міастенічний криз. Посилення міастенічних симптомів та міастенічний криз після операції асоціюються з наявністю до операції зниження життєвої ємності легень (ЖЄЛ) <2 л, бульбарних симптомів, високими титрами антитіл до АХР >100 нмоль/л, втратою крові під час операції >1000 мл. Тимектомію недоцільно проводити у хворих віком >60 років, при локальній очній формі та при стабільному перебігу існуючої тривало МГ.

Хворим на МГ протипоказані надмірні фізичні навантаження, інсоляція та використання деяких препаратів (магнію, курареподібних міорелаксантів, нейролептиків, транквілізаторів, антибіотиків – аміноглікозидів та фторхінолонів, діуретиків, окрім спіронолактонів, фторвмісних КС, похідних хініну, пеніциламіну) тощо.

Адекватний сучасний підхід до діагностики та лікування МГ з урахуванням наведених даних у більшості випадків (до 80%) допомагає компенсувати стан хворого.

Література

1. Неврология. Национальное руководство // Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1040 с.
2. Оржешковський В.В. Ліко-індуковані порушення нервово-м'язової передачі // Ліки України. – 2010. – №4. – С. 30–32.
3. Пономарева Е.Н. Миастения: Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. – Минск: ООО «МЕТ», 2002. – 175 с.
4. Chen X.J., Qiao J., Xiao B.G., Lu C.Z. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis-correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251. – P. 1006.
5. Golnik K.C., Pena R., Lee A.G. et al. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 1282.
6. Grehl H., Reinhardt F. Checkliste Neurologie. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005. – P. 670–678.
7. Keeseey J.C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis // Muscle Nerve. – 2004. – Vol. 29. – P. 484.
8. McConville J., Farrugia M.E., Beeson D. et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis // Ann. Neurol. – 2004. – Vol. 55. – P. 580.
9. Meriglioli M.N., Sanders D.B. Myasthenia gravis: diagnosis // Semin. Neurol. – 2004. – Vol. 24. – P. 31.
10. Richman D.P., Agius M.A. Treatment of autoimmune myasthenia gravis // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1652.
11. Ronager J., Ravnborg M., Hermansen I., Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis // Artif. Organs. – 2001. – Vol. 25. – P. 967.
12. Sanders D.B., El-Salem K., Massey J.M. et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – P. 1978.
13. Saperstein D.S., Barohn R.J. Management of myasthenia gravis // Semin. Neurol. – 2004. – Vol. 24. – P. 41.
14. Vernino S., Lennon V.A. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 7270.
15. Vincent A., McConville J., Ferrugia E. et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders // Ann. NY Acad. Sci. – 2003. – Vol. 998. – P. 324.
16. Vincent A., McConville J., Farrugia M.E., Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis // Semin. Neurol. – 2004. – Vol. 24. – P. 125.