

## ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

# МИАСТЕНИЯ ГРАВИС: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ЛЕЧЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТИМОМАМИ

А.И. Гарифуллин<sup>1</sup>, Э.И. Султанова<sup>2</sup>, И.В. Асфандиярова<sup>2</sup>, А.Б. Хусаинова<sup>2</sup>, М.Э. Гордеева<sup>2</sup>, А.Р. Шакирова<sup>2</sup>, А.А. Корнеева<sup>2</sup>, А.Ф. Тукаев<sup>2</sup>, Д.Н. Ефремова<sup>2</sup>, А.С. Синицина<sup>2</sup>, Е.О. Собянина<sup>2</sup>, А.Р. Усманова<sup>2</sup>, Э.И. Ихсанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

## Резюме

Проведена систематизация последних научных данных по патогенезу, генетическим особенностям, методам лечения миастении, а также взаимосвязи между миастенией и другими заболеваниями.

Для поиска опубликованных исследований использовались следующие базы данных: Pubmed, Web of Science, EBSCOhost и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до октября 2022 года. Использовались поисковые термины «myasthenia gravis», «myasthenia treatment», «myasthenia epidemiological features», «“myasthenia and thymoma” myasthenia pathogenesis».

Обозначены основные исследования, касающиеся эпидемиологии миастении, приведены ключевые клинические формы и их патогенетические характеристики, связь миастении с тимомой, основные методы лечения.

**Ключевые слова:** миастения гравис; тимома; эпидемиология; аутоантитела; ацетилхолиновые рецепторы; клинические особенности.

**Для цитирования:** Гарифуллин А.И., Султанова Э.И., Асфандиярова И.В., Хусаинова А.Б., Гордеева М.Э., Шакирова А.Р., Корнеева А.А., Тукаев А.Ф., Ефремова Д.Н., Синицина А.С., Собянина Е.О., Усманова А.Р., Ихсанова Э.И. Миастения гравис: особенности эпидемиологии, патогенеза, лечения и взаимосвязь с тимомой. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(2):5–14. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-2-5-14

**Для корреспонденции:** Гарифуллин Айрат Ильдарович; e-mail: sagidullin12@bk.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

## Информация об авторах

Гарифуллин А.И., <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>; e-mail: sagidullin12@bk.ru

Султанова Э.И., <https://orcid.org/0000-0002-4763-9691>; e-mail: sultanovaev@bk.ru

Асфандиярова И.В., <https://orcid.org/0000-0003-2760-7454>; e-mail: asfandiyfokin@mail.ru

Хусаинова А.Б., <https://orcid.org/0000-0001-8122-4417>; e-mail: xusainova\_aygul@inbox.ru

Гордеева М.Э., <https://orcid.org/0000-0003-0096-8380>; e-mail: xusainova\_aygul@inbox.ru

Шакирова А.Р., <https://orcid.org/0000-0003-3871-9283>; e-mail: shakirovaarinal@gmail.com

Корнеева А.А., <https://orcid.org/0000-0002-5369-9789>; e-mail: Tonya082012@gmail.com

Тукаев А.Ф., <https://orcid.org/0000-0002-6509-412X>; e-mail: tukaefartur@gmail.com

Ефремова Д.Н., <https://orcid.org/0000-0002-0494-2674>; e-mail: DaryaX.Efremova@yandex.ru

Синицина А.С., <https://orcid.org/0000-0002-0766-9490>; e-mail: alinassss@yandex.ru

Собянина Е.О., <https://orcid.org/0000-0003-4963-5114>; e-mail: ekaterinasobanina5@gmail.com

Усманова А.Р., <https://orcid.org/0000-0002-9892-5970>; e-mail: airitta.usmanova@yandex.ru

Ихсанова Э.И., <https://orcid.org/0000-0002-7127-6325>; e-mail: elmira.ihsanova2015@yandex.ru

## MYASTHENIA GRAVIS: FEATURES OF EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT AND RELATION TO THYMOMAS

A.I. Garifullin<sup>1</sup>, E.I. Sultanova<sup>2</sup>, I.V. Asfandiyarova<sup>2</sup>, A.B. Khusainova<sup>2</sup>, M.E. Gordeeva<sup>2</sup>, A.R. Shakirova<sup>2</sup>, A.A. Korneeva<sup>2</sup>, A.F. Tukaev<sup>2</sup>, D.N. Efremova<sup>2</sup>, A.S. Sinitsina<sup>2</sup>, E.O. Sobyannina<sup>2</sup>, A.R. Usmanova<sup>2</sup>, E.I. Ikhsanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## Abstract

*Myasthenia gravis is a common disease, for adequate treatment of which early detection, knowledge of its clinical manifestations and possible methods of therapy is required. This review provides up-to-date information regarding the issues of myasthenia gravis.*

*The aim of the paper: to systematize the latest scientific data on the pathogenesis, genetic characteristics, methods of treatment of myasthenia gravis, as well as to identify the relationship between myasthenia gravis and other diseases. The following databases were used to search for published studies: Pubmed, Web of Science, EBSCOhost and Scopus. The search was carried out in the time period from the date of establishment of the corresponding database until October 2022. Following search terms were used: “myasthenia gravis”, “myasthenia treatment”, “myasthenia epidemiological features”, “myasthenia and thymoma”, “myasthenia pathogenesis”.*

*The main studies on the epidemiology of myasthenia gravis are indicated, the key clinical forms and their pathogenetic characteristics, the relationship between myasthenia gravis and thymoma, and the main methods of treatment are also given.*

**Key words:** myasthenia gravis; thymoma; epidemiology; autoantibodies; acetylcholine receptors; clinical features.

**For citation:** Garifullin A.I., Sultanova E.I., Asfandiyarova I.V., Khusainova A.B., Gordeeva M.E., Shakirova A.R., Korneeva A.A., Tukaev A.F., Efremova D.N., Sinitsina A.S., Sobyana E.O., Usmanova A.R., Ikhsanova E.I. Myasthenia gravis: features of epidemiology, pathogenesis, treatment and relation to thymomas. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(2):5–14. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-2-5-14

**For correspondence:** Garifullin Airat I., e-mail: sagidullin12@bk.ru

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors

Garifullin A.I., <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>; e-mail: sagidullin12@bk.ru

Sultanova E.I., <https://orcid.org/0000-0002-4763-9691>; e-mail: sultanovaev@bk.ru

Asfandiyarova I.V., <https://orcid.org/0000-0003-2760-7454>; e-mail: asfandiyfokin@mail.ru

Khusainova A.B., <https://orcid.org/0000-0001-8122-4417>; e-mail: xusainova\_aygul@inbox.ru

Gordeeva M.E., <https://orcid.org/0000-0003-0096-8380>; e-mail: xusainova\_aygul@inbox.ru

Shakirova A.R., <https://orcid.org/0000-0003-3871-9283>; e-mail: shakirovaarina1@gmail.com

Korneeva A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5369-9789>; e-mail: Tonya082012@gmail.com

Tukaev A.F., <https://orcid.org/0000-0002-6509-412X>; e-mail: tukaefartur@gmail.com

Efremova D.N., <https://orcid.org/0000-0002-0494-2674>; e-mail: DaryaX.Efremova@yandex.ru

Sinitsina A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0766-9490>; e-mail: alinassss@yandex.ru

Sobyana E.O., <https://orcid.org/0000-0003-4963-5114>; e-mail: ekaterinasobanina5@gmail.com

Usmanova A.R., <https://orcid.org/0000-0002-9892-5970>; e-mail: airitta.usmanova@yandex.ru

Ikhsanova E.I., <https://orcid.org/0000-0002-7127-6325>; e-mail: elmira.ikhsanova2015@yandex.ru

Received 11.10.2022

Accepted 08.03.2023

**Сокращения:** анти-АХР — антитела к ацетилхолиновому рецептору; анти-MuSK — антитела к MuSK; анти-MuSK-миастения — миастения с антителами к MuSK; ИВЛ — инвазивная вентиляция легких; АХР — ацетилхолиновый рецептор; АХЭП — антихолинэстеразные препараты; МГ — миастения гравис; НАХР — никотиновый ацетилхолиновый рецептор; НМС — нервно-мышечный синапс; АIRE — аутоиммунный регулятор; CASPR2 — связанный с контактином протеин 2; CTLA-4 — гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов; СИТА — трансактиватор класса II; HLA — главный комплекс гистосовместимости; IL — интерлейкин; IRF5 — интерферон-регуляторный фактор 5; LGI1 — богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1; Lgr4 — белок, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности 4; MuSK — мышечно-специфическая киназа; ORα — альфа-рецептор эстрогена; PD-1 — запрограммированный белок клеточной смерти-1; PTPN22 — протеин-тирозинфосфатаза, нерецепторный тип 22; PTPRC — протеин-тирозинфосфатаза рецептора типа C; SDF1 — фактор-1, полученный из стромальных клеток; TNFAIP3 — TNF-α-индуцированный белок 3.

**Введение.** Миастения гравис (МГ) представляет собой аутоиммунное заболевание, вызванное нарушением передачи сигналов в нервно-мышечном синапсе (НМС) в результате связывания аутоантител с белками синапса.

МГ является гетерогенным заболеванием как с точки зрения клинических проявлений, так и патогенеза. Спектр симптомов варьирует от глазной формы до форм с проявлением выраженной слабости конечностей, бульбарными нарушениями и поражением дыхательных мышц. Возраст начала заболевания также различается. До сих пор не объяснен механизм бимодального возрастного распределения дебюта заболевания с двумя пиками: МГ с ранним началом в третьем десятилетии (преимущественно женщины до 40 лет) и МГ с поздним началом (преимущественно мужчины 50–60 лет) [1–3]. Многообразие клинических проявлений, а также разнообразие эпидемиологических признаков дают основание предполагать, что миастения, скорее всего, является группой различных заболеваний, имеющих сходную клиническую картину [4].

**Целью** данного обзора является систематизация последних научных данных по патогенезу, генетическим особенностям, методам лечения миастении, а также выявление взаимосвязи между миастенией и другими заболеваниями.

**Материал и методы.** Для поиска опубликованных исследований использовались следующие базы данных: Pubmed, Web of Science, EBSCOhost и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до октября 2022 г. Использовались поисковые термины «myasthenia gravis», «myasthenia treatment», «myasthenia epidemiological features», «myasthenia and thymoma “myasthenia pathogenesis”», включая

соответствующие синонимы и связанные с ними термины для каждого слова. Исследование признавалось подходящим, в случае если оно было оригинальным, рассматривало клинические и патогенетические особенности миастении. Также нами были проанализированы списки литературы включенных исследований с целью выявления других подходящих статей.

### **Классификация миастении гравис**

Выделяют несколько основных форм МГ.

I. Глазная форма.

II. Генерализованная форма с антителами к ацетилхолиновому рецептору (анти-АХР):

1) МГ с ранним началом (дебют заболевания в возрасте до 50 лет);

2) МГ с поздним началом (дебют после 50 лет).

III. Формы без классических анти-АХР:

1) форма с антителами к мышечно-специфической киназе (анти-MuSK) — анти-MuSK-миастения;

2) форма с антителами к белку, подобному рецептору липопротеинов низкой плотности 4 (Lrp4);

3) форма со скоплением анти-АХР [5].

**Эпидемиология.** МГ является достаточно редким заболеванием [6]. По результатам нескольких эпидемиологических исследований наблюдается широкая вариабельность распространенности заболевания. Самый высокий зарегистрированный показатель распространенности заболевания составляет 20,4 на 100 000 населения [7].

В период с 1915 по 1934 г. распространенность МГ оценивалась как 1 на 200 000 населения, и 70% пациентов умирали от дыхательной недостаточности или пневмонии. После 1934 г. в результате постепенного улучшения диагностики (была установлена роль ацетилхолина в проведении нервно-мышечного импульса) и внедрения в клиническую практику антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) распространенность возросла до 1 на 20 000 населения, а летальность снизилась до 30% к 1955 г.

С течением времени также наблюдался нелинейный рост заболеваемости. Наибольший прирост наблюдался около 1980 г., что объясняется увеличением осведомленности о болезни и развитием диагностических тестов на антитела, улучшением эпидемиологической методологии и способов лечения заболевания, что в итоге привело к повышению выживаемости пациентов [8–10].

В систематическом обзоре Aisling S. Carr и соавт. была изучена распространенность МГ (были включены 55 исследований с 1950 по 2007 г.) и было выявлено, что распространенность варьирует от 15 до 179 на 1 млн человек в разных популяциях мира (с медианой 77,7) [11].

Помимо повышения качества диагностики считается, что распространенность МГ увеличилась за последние 45 лет, вероятно, в связи с тем, что пациенты с этим заболеванием имеют большую продолжительность жизни благодаря современному лечению [4, 12].

На территории Российской Федерации также проводились исследования эпидемиологии данного заболевания. Так, распространенность в Краснодарском крае составила 8,1 случая на 100 тыс. населения [13], в Республике Башкортостан она составила 6,6 случая на 100 тыс. населения [14], в Самарской области — 9,7 случая на 100 тыс. населения [15], в Ленинградской — 5,4 на 100 тыс. населения, а в Московской области — 7,79 на 100 тыс. населения [16].

**Патогенез.** МГ является аутоиммунным заболеванием НМС. Аутоантитела нацелены на ключевые молекулы в НМС, такие как никотиновый ацетилхолиновый рецептор (АХР), MuSK и Lrp4, что приводит к ряду изменений: трансформированию тканевой структуры и снижению плотности или функциональности АХР, уменьшению уровня нервно-мышечной передачи и, как следствие, слабости скелетных мышц [17].

Активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты и плазмоциты, а также цитокины играют важную роль в продукции патогенных аутоантител и индукции воспаления в НМС. Хроническое воспаление, опосредованное Т-хелперами 17-го типа, стимулирование выработки аутоантител из В-клеток и плазматических клеток фолликулярными Т-хелперами и активация иммунного ответа за счет дисфункции регуляторных Т-клеток могут способствовать обострению течения МГ [18]. В патогенезе миастении необходимо отметить два основных механизма: нарушение В-клеточной толерантности и нарушение функции тимуса.

**Нарушение В-клеточной толерантности.** В-клеточная толерантность опосредуется клональной делецией или редактированием клеточных рецепторов в образующихся клонах В-клеток в костном мозге в момент достижения ими стадии недифференцированных В-клеток (данные процессы можно считать первой контрольной точкой). Второй контрольной точкой является момент, когда переселяющиеся/переходные В-клетки переходят в компартмент зрелых наивных В-клеток. Было обнаружено, что уровень переселяющихся/переходных В-клеток и зрелых В-клеток, которые экспрессируют полиреактивные и аутореактивные В-клеточные рецепторы, выше при миастении как с анти-АхР, так и с анти-MuSK, что, возможно, связано с тем, что для пациентов с МГ характерны нарушения в как центральной, так и периферической В-клеточной толерантности [19]. В результате у данной группы пациентов также наблюдается более высокий риск развития других аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и аутоиммунный тиреоидит. Нарушение толерантности также подтверждается данными глубокого секвенирования геномного репертуара В-клеточных рецепторов, показывающего различные мутации в последовательностях как легких, так и тяжелых цепей иммуноглобулинов в наивном В-клеточном компартменте и компартменте клеток памяти при миастении с анти-АХР или с анти-MuSK [20].

**Нарушение функции тимуса.** Аутореактивные Т-клетки также играют важную роль в развитии МГ. В тимусе (главным образом в мозговом веществе) Т-клетки подвергаются негативной селекции [21]. Эпителиальные клетки тимуса представляют ауто-антигены развивающимся Т-клеткам либо непосредственно, либо через антигенпрезентирующие клетки. Если рецепторы Т-клеток проявляют высокую аффинность к данным антигенам, они удаляются из этого пула клеток. Механизмы данного явления включают: 1) клональную делецию, 2) индукцию апнозии или 3) клональную трансформацию в регуляторные Т-клетки. АХР, а также другие белки мышц, такие как рианодин и коннектин, экспрессируются миоидными и эпителиальными клетками тимуса [22]. Ключевым фактором в Т-клеточном аутоиммунитете является аутоиммунный регулятор (AIRE), фактор транскрипции, благодаря которому развивается толерантность за счет экспрессии аутоантигенов в клетках тимуса. Данный фактор транскрипции модулируется эстрогеном, что может объяснить раннее начало заболевания у молодых женщин [23].

Существует взаимосвязь между развитием МГ и патологическими процессами в тимусе (такими как гиперплазия тимуса и тимомы). Наличие ectopических зародышевых центров напрямую связано с развитием МГ с анти-АХР с ранним началом, но не с анти-MuSK-миастенией. Процесс селекции Т-лимфоцитов может быть нарушен при гиперплазии тимуса и тимоме. При данных процессах наблюдается дефектная экспрессия AIRE, а мозговое вещество тимуса, которое участвует в негативной селекции Т-клеток, отсутствует. Это приводит к высвобождению аутореактивных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [24]. Кроме того, последующие дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов и нарушение регуляции цитокинов приводят к активации В-лимфоцитов в зародышевых центрах и дифференцировке в аутореактивные В-лимфоциты и плазматические [25]. Фолликулярные Т-хелперы, необходимые для образования зародышевых центров, продуцируют интерлейкин (IL) -21 и индуцируют переключение классов иммуноглобулинов [26]. Микроматричный анализ Т-клеток тимуса у пациентов с МГ выявил измененное соотношение Th1/Th17/фолликулярные Т-хелперы [27].

#### **Патогенез форм миастении в зависимости от выявляемых антител**

**Миастения, связанная с антителами к ацетилхолиновым рецепторам.** Развитие миастении может быть связано с наличием в организме нескольких типов аутоантител, направленных против АХР, MuSK, Lrp4, агрина.

Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR) представляет собой гетеропентамер, состоящий из двух  $\alpha$ -субъединиц и по одной  $\beta$ - и  $\delta$ -субъединицы. Еще одна субъединица зависит от типа рецептора:  $\gamma$ -субъединица при эмбриональном типе или  $\epsilon$ -субъединица при взрослом типе [28]. Анти-АХР обнаруживаются примерно у 80% больных миастенией. Не

менее половины антител к АХР направлены против  $\alpha$ -субъединицы АХР [29]. Считается, что они более патогенны, чем те, которые направлены против  $\beta$ -субъединицы [30]. Есть вероятность, что это связано с расположением альфа-субъединицы внутри рецептора, что делает его более уязвимым для антител, а также с его ролью в модулировании чувствительности рецептора к ацетилхолину [31]. На каждый рецептор приходится по две  $\alpha$ -субъединицы. Анти-АХР преимущественно относятся к подклассам IgG1 и IgG3 [32]. Подклассы IgG2 и IgG4 также идентифицируются, но в меньшем количестве случаев [33]. Патогенные механизмы и функциональный спектр антител к nAChR разнообразны, но нарушение ими функции рецептора осуществляется за счет связывания, блокирования или модулирования его активности [34].

**Миастения, связанная с антителами к MuSK (анти-MuSK-миастения).** MuSK представляет собой мембранный белок, который имеет решающее значение для образования скоплений nAChR в NMJ. Агрин, секретруемый пресинаптической мембраной, взаимодействует с Lrp4, что приводит к перориентированию комплекса Lrp4/MuSK, что, в свою очередь, приводит к активации MuSK посредством его фосфорилирования. Фосфорилированный MuSK активирует нижестоящий сигнальный путь, который приводит к образованию скоплений АХР [35].

Антитела к MuSK обнаруживаются примерно у 7–10% всех пациентов с миастенией и до 40% пациентов с генерализованной миастенией, серонегативных по антителам к АХР. Среди пациентов с положительным результатом на MuSK до 85% составляют женщины [36]. Исследования на животных показали, что антитела к MuSK являются патогенными по отношению к миастении, поскольку вызывают сильную слабость при введении здоровым мышам [37]. В отличие от антител к АХР титры антител к MuSK коррелируют с тяжестью заболевания [38]. О совпадении серопозитивности как для антител к АХР, так и для антител MuSK сообщалось редко [39], но в целом они считаются разными подтипами МГ.

**Двойная серонегативная генерализованная миастения.** Отрицательные результаты анализов на антитела как к АХР, так и MuSK наблюдаются у достаточно гетерогенной группы пациентов. Однако клеточные анализы могут выявлять более низкие титры антител у пациентов, у которых с помощью более распространенных серологических анализов ранее не удалось обнаружить антитела. Также возможно, что у этой подгруппы больных имеются антитела к еще не идентифицированным антигенам [40]. В целом эти пациенты сходны с пациентами с положительным результатом на анти-AChR в отношении распределения мышечной слабости, тяжести и ответа на лечение. В одномоментном observationalном исследовании сообщалось о группе пациентов с двойной серонегативной миастенией. Клинически она проявлялась более легким началом заболевания, меньшим уровнем поражения бульбарных мышц

и более ранним дебютом по сравнению с МГ с анти-АХР [41].

*Миастения, связанная с антителами к Lrp4.* Lrh4 представляет собой постсинаптический рецептор агрина нервного происхождения. Связывание агрина с Lrp4 активирует MuSK и инициирует каскад событий, приводящих к агрегации АХР в НМС. Антитела к Lrp4 присутствуют в 2–50% случаев двойной серонегативной МГ [42–44]. Многие пациенты с Lrp4-МГ также имеют антитела против агрина. Антитела Lrp4 в основном относятся к подклассу IgG1/IgG2 и считаются непосредственно патогенными, поскольку нарушают активацию MuSK [43]. У пациентов с врожденными миастеническими синдромами, обусловленными мутациями гена агрина, нервно-мышечные соединения менее стабильны, а АХР более рассеяны и не образуют кластеры. Учитывая эти данные, наиболее вероятным патологическим механизмом антител против Lrp4 является снижение кластеризации АХР. Возможны и другие механизмы, поскольку IgG1 может активировать комплемент [42, 44].

*Генетическая предрасположенность к МГ.* Как и большинство аутоиммунных болезней, миастения является многофакторным заболеванием с преимущественно ненаследственным компонентом развития, однако в ней выделяют генетическую составляющую. Гетерогенность, наблюдаемая при миастении, еще больше затрудняет генетический анализ [45].

Многие исследования показали, что имеются генетические факторы, которые способствуют развитию миастении [46, 47]. К примеру, МГ ассоциирована с главным комплексом гистосовместимости (HLA) [48], в другом исследовании говорилось о конкретной связи с галотипом HLA A1-B8-DR3-DQ2, также известным как AN8.1 [49]. Было замечено, что гаплотип AN8.1 связан с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как целиакия и системная красная волчанка, что подтверждает гипотезу об общих генетических факторах риска для этих аутоиммунных заболеваний [50]. Несмотря на это, корреляция с HLA будет сильно зависеть от пола, возраста на момент начала заболевания, гистологии тимуса пациентов, а также будет наблюдаться различие между европеоидной и азиатской расами [51]. Кроме того, было показано, что гены RPTN22 и CTLA-4 имеют переоцененную связь с миастенией. Также не было выявлено статистически значимой связи с интерферон-регуляторным фактором 5 (IRF5), TNF- $\alpha$ -индуцированным белком 3 (TNFAIP3), IL-10, фактором-1, полученным из стромальных клеток (SDF1), запрограммированным белком клеточной смерти-1 (PD-1), альфа-рецептором эстрогена (OR $\alpha$ ), трансактиватором класса II (CITA), протеинтирозинфосфатазой рецептора типа C (PTPRC) [45].

### **Клиника различных форм миастении**

*Клинические особенности анти-АХР-миастении.* Основным клиническим проявлением миастении является мышечная слабость, усиливающаяся при физической нагрузке и снижающаяся в покое. Наиболее распространенными симптомами являются

глазные — диплопия и птоз. Кроме того, до 80% пациентов, у которых болезнь начинается с офтальмологических симптомов, будут иметь генерализованные проявления заболевания в течение двух лет после начала заболевания [52, 53]. Недавнее популяционное исследование, проведенное клиникой Мэйо, показало, что у 51% пациентов наблюдалось глазные симптомы, а у 55% из них развились генерализованные нарушения [54]. Также часто вовлекаются бульбарные мышцы, что приводит к дизартрии, дисфагии, слабости мышц лица и челюстей [55]. Также может присутствовать слабость мышц осевого скелета, при этом слабость при сгибании шеи встречается чаще, чем слабость при разгибании шеи. В одном из исследований у 10% пациентов с миастенией развилась неспособность держать голову, данный симптом был связан с возрастом больше 60 лет и мужским полом [56]. Слабость мышц конечностей, как правило, симметричная и проксимальная, и пациенты обычно жалуются на трудности при подъеме по лестнице, вставании со стула и поднятии рук над головой. В некоторых случаях могут быть поражены преимущественно дистальные мышцы с симметричным или асимметричным распределением слабости; так, пациенты жалуются на слабость при разгибании и сгибании пальцев и запястья, а также на свисание стопы. У 15–20% пациентов с анти-АХР-миастенией может развиться дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ (миастенический криз) [57]. Спонтанные ремиссии с разной продолжительностью могут возникать при МГ с дебютом во взрослом возрасте. В одном из ранних исследований, проведенном до начала широкого применения стероидов и других иммунодепрессантов, примерно у четверти пациентов наблюдалась полная или почти полная спонтанная ремиссия, продолжавшаяся от 4,6 года до 17 лет [58]. Половина ремиссий приходится на первый год после начала заболевания. Также было установлено, что у 22% пациентов, получавших антихолинэстеразные препараты, наблюдалась лишь спонтанная ремиссия [52]. Ремиссия длилась более 12 мес. у половины из этих пациентов, при этом максимальная продолжительность ремиссии в данном исследовании составила 6 лет.

*Клинические особенности анти-MuSK-миастении.* Анти-MuSK-миастения преимущественно поражает молодых людей и более распространена среди пациентов африканского происхождения и жителей стран Европы и Азии, расположенных недалеко от экватора [55–58]. Скорее всего, это связано с генетической предрасположенностью, а не с факторами окружающей среды. Заболевание преимущественно поражает черепные и бульбарные мышцы. Более 40% пациентов имеют бульбарные симптомы, обычно сочетающиеся с поражением мышц шеи и органов дыхания [59, 60]. У некоторых больных отмечается атрофия языка. Около 30% пациентов имеют диплопию и/или птоз. Слабость мышц конечностей не так распространена, однако протекает тяжелее и в большей степени связана с развитием мышечной атрофии. Суточные колебания выраженности

симптомов наблюдаются редко. Четкой связи между анти-MuSK-миастенией и патологией тимуса не установлено [57].

*Клинические особенности миастении, связанной с антителами к Lrp4.* В этих случаях преобладают женщины, возраст начала варьирует, но дебют заболевания, как правило, наблюдается до 50 лет. У пациентов может быть как глазная, так и генерализованная миастения, но считается, что тяжесть симптомов в этой подгруппе в целом меньше. Около 20% имеют только глазные симптомы через 2 года болезни [43]. Однако у пациентов с комбинацией анти-Lrp4 и анти-агриновых антител симптомы могут быть более тяжелыми [43]. Следует отметить, что антитела к Lrp4 также могут быть обнаружены при других неврологических заболеваниях, включая боковой амиотрофический склероз [61, 62]; таким образом, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения его специфичности в диагностике МГ.

#### **Миастения, ассоциированная с тимомой**

Эта форма является одним из подтипов МГ, связанной с анти-АХР. МГ является наиболее часто развивающимся аутоиммунным заболеванием, связанным с тимомой [63]. От 10 до 20% пациентов с миастенией имеют тимому, а 30–50% пациентов с тимомой имеют миастению [64]. Согласно международному консенсусу по лечению МГ вовремя выполненная расширенная тимэктомия является стандартом лечения для пациентов с миастенией, сочетающейся с тимомой [65], и рекомендуется даже при отсутствии тимомы большинству взрослых людей молодого и среднего возраста с антителами к АХР. Классификация тимом Всемирной организацией здравоохранения основана на морфологии эпителиальных клеток и количестве Т-лимфоцитов в ткани [66]. Выделяют типы А, АВ, В1, В2, В3. Количество лимфоцитов и иммунологическая среда различаются между типами тимом [64]. Эти различия также отражаются клинически в том, что тимомы типа А редко связаны с миастенией, в то время как болезнь часто наблюдается при типах В1 и В2 [67]. Также были описаны и другие клинические различия, например тимомы типа В являются фактором риска развития МГ после тимэктомии [68].

Тимэктомия рекомендуется в случае отсутствия тимомы для миастении, связанной с анти-АХР, а также в серонегативных случаях, рефрактерных к консервативному лечению, в то время как она не рекомендуется при наличии антител к MuSK, LRP4 или агрину [69]. При миастении, сочетающейся с тимомой, тимэктомия должна быть выполнена как можно раньше как с точки зрения исхода тимомы, так и с точки зрения исхода МГ. Также установлено, что стернотомия, торакоскопическая операция, роботизированная хирургия были связаны с более низким риском рецидива тимомы, чем торакотомия. Исследования показали, что для тимомы на ранней стадии нет существенной разницы между минимально инвазивной хирургией и традиционной открытой операцией для опытных хирургов [70].

В одном из крупных исследований был проведен анализ данных из атласа ракового генома как для тимомы, ассоциированной с МГ, так и для тимомы, не ассоциированной с МГ. В данном исследовании были найдены возможные молекулярные изменения в патогенезе последней. При помощи генетических методов анализа среди 24 991 транскриптов 169 генов была установлена значительная разница между двумя данными формами заболевания. Дальнейший скрининг с использованием баз данных LifeMapDiscovery Cells and Tissues Database и VarElect выявил сверхэкспрессию шести генов (ATM, SFTPB, ANKRD55, BTLA, CCR7, TNFRSF25) в тимоме, ассоциированной с МГ, непосредственно связанных с развитием аутоиммунных заболеваний и экспрессируемых на Т-клетках, и высокий уровень четырех (ANKRD55, BTLA, CCR7, TNFRSF25) из них был установлен в тканях тимомы самими авторами исследования при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени [71].

#### **Маркеры тимомы, ассоциированной с миастенией**

Говоря о значимости тимэктомии у этой группы пациентов, следует упомянуть, что уровень анти-АхР значительно снижается после хирургического вмешательства ( $p < 0,001$ ) [72]. Соответствующее снижение титра антител после операции показывает роль тимэктомии как «модифицирующего течение болезни» лечения МГ с анти-АхР, подчеркивая, что у пациентов с тимомой хирургическое радикальное лечение играет ту же роль, что и у пациентов с МГ, не ассоциированной с тимомой [73].

Кроме того, уровень анти-АхР до операции или изменение их уровня после операции не были связаны с вероятностью рецидива тимомы [72]. До сих пор не установлены клинические и серологические маркеры для выявления пациентов с более высоким риском рецидива опухоли. В одном из исследований в выборке из 191 пациента с МГ как с тимомой и рецидивирующими тимомой, так и без тимомы показали, что интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ) и IL-12 значительно увеличиваются в случае рецидива тимомы [74].

В другом ретроспективном исследовании были собраны данные о 268 пациентах с миастенией, ассоциированной с тимомой. У данных пациентов наблюдались симптомы спонтанной мышечной гиперактивности. Были проведены клеточные анализы на аутоантитела против белков поверхности нейронов, таких как CASPR2; богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1), рецептор глицина и рецептор нетрина-1. Нейромиотония диагностировалась по наличию типичных нарушений при электромиографии и/или аутоантител против LGI1/CASPR2. Соответственно, было установлено, что рецидивы тимомы были более частыми у пациентов с нейромиотонией, чем у пациентов без нее ( $p < 0,001$ ) [75].

С другой стороны, титры анти-АхР до тимэктомии достоверно коррелируют с тяжестью МГ [76]. Кроме того, отмечено, что у пациентов с более низкой

стадией по классификации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America — Американский комитет по изучению миастении) до операции также наблюдается более выраженное снижение уровня антител после операции [72].

### Лечение миастении гравис

В настоящее время в клинической практике для лечения больных миастенией применяют пероральные кортикостероиды, иммунодепрессанты, тимэктомия, АХЭП, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез и экулизумаб [77, 78].

Первая линия лечения — АХЭП. Одновременно пациенту следует рассмотреть возможность проведения тимэктомии. Если у пациента сохраняются симптомы на пиридостигмине, то, вероятно, стоит приступить к кортикостероидной терапии. С. Farmakidis и соавт. считают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, кортикостероиды и тимэктомию терапией первой линии при генерализованной МГ. Д.В. Сиднев и соавт. выявили прямую корреляцию между выраженностью клинического улучшения и степенью уменьшения концентрации антител к АХР [79].

Пациентам с МГ следует проводить компьютерную томографию органов грудной клетки для оценки наличия тимомы. Для пациентов с тимомой тимэктомия должна быть проведена немедленно или как только пациент достаточно окрепнет после начала иммуномодулирующего лечения, чтобы перенести операцию [80].

Если пациент не достигает минимального клинического улучшения или ремиссии, следует рассмотреть возможность проведения дополнительной иммунной терапии до достижения контроля над заболеванием. Как правило, пациентам с генерализованной формой заболевания требуется пиридостигмин с преднизолоном для начального контроля заболевания. Для пациентов с выраженной слабостью в дебюте заболевания или в случае наличия сахарного диабета одновременно с преднизолоном может быть начато лечение иммунодепрессантами, например азатиоприном. Если состояние пациента ухудшается после снижения дозы преднизолона, можно начать иммуносупрессивную терапию второй линии.

В это время можно добавить терапию азатиоприном, понимая, что полный эффект при этом может не наступить в течение 12–18 мес. Если агент работает быстрее ожидаемого, то используют внутривенный иммуноглобулин или циклоспорин (или такролимус) — это другие варианты второй линии, эффективность которых была доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях [81].

Среди перспективных опций лечения следует отметить ритуксимаб, применение которого оказалось эффективным у некоторых пациентов с миастенией с анти-АХР и у большинства пациентов с анти-MuSK-миастенией [82, 83].

У пациентов с анти-MuSK-миастенией, которая менее отзывчива на стандартную терапию, ритуксимаб может оказывать более надежный и стойкий лечебный эффект [84, 85].

**Заключение.** Миастения гравис остается одним из наиболее сложных неврологических заболеваний как с клинической точки зрения, так и с точки зрения патогенеза. Вполне возможно, что МГ включает в себя множество расстройств, при которых выявляются различные антитела, объединенных некоторыми общими симптомами и механизмами патогенеза. На данный момент существует множество опций терапии данной болезни, однако для миастении, ассоциированной с тимомой, тимэктомия остается ключевым методом лечения. Для улучшения диагностики и лечения МГ необходимы дальнейшие исследования, касающиеся роли патогенеза, прогностических факторов и методов терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dresser L, Wlodarski R, Rezaian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*. 2021;10(11):2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2843–2854. <https://doi.org/10.1172/JCI29894>
3. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis — a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;52:146–153. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.001>
4. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021;14(1):7–16. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0145>
5. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014;48–49:143–148. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.003>
6. Cleathous S, Mork AC, Regnault A, Cano S, Kaminski HJ, Morel T. Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):457. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02064-0>
7. Isbister CM, Mackenzie PJ, Anderson D, Wade NK, Oger J. Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. *Mult Scler*. 2003;9(6):550–553. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms9640a>
8. Deymeer F. History of Myasthenia Gravis Revisited. *Noro Psikiyatr Ars*. 2020;58(2):154–162. <https://doi.org/10.29399/npa.27315>
9. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141–149. <https://doi.org/10.1002/mus.20950>
10. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*. 2018;36(2):253–260. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>
11. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
12. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve*. 2016;54(3):413–421. <https://doi.org/10.1002/mus.25068>

13. Хатхе ЮА, Заболотских НВ, Терпелец СА. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(1):28–33. [Hatkhe YA, Zabolotskih NV, Terpelec SA. Epidemiological and population aspects of myasthenia gravis in the Krasnodar district. *Neuromuscular diseases (Nervno-myshechnye bolezni)*. 2018;8(1):28–33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-1-28-33>
14. Ишмухаметова АТ, Мусин РГ, Хидиятова ИМ, Магжанов РВ. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан. *Неврологический журнал*. 2006;11(6):16–21. [Ishmuhametova AT, Musin RG, Hidiyatova IM, Magzhanov RV. Epidemiological study of myasthenia gravis in the Republic of Bashkortostan. *Neurological Journal (Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2006;11(6):16–21. (In Russ.)]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9313415>
15. Романова ТВ. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(1):091–095. [Romanova TV. Epidemiological study of myasthenia gravis in the Samara region. *Saratov Scientific Medical Journal (Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal)*. 2012;8(1):091–095. (In Russ.)]. URL: <https://ssmj.ru/2012/1/091>
16. Заславский ЛГ, Хуршилов АБ. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2015;22(4):40–43. [Zaslavsky LG, Hurshilov AB. Main clinic and epidemiological factors of myasthenia in Leningrad region. *The Scientific Notes of the Pavlov University (Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova)*. 2015;22(4):40–43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-4-40-43>
17. Koneczny I, Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*. 2019;8(7):671. <https://doi.org/10.3390/cells8070671>
18. Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, Imai T, Murai H, Ozawa Y et al. Roles of cytokines and T cells in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol*. 2021;203(3):366–374. <https://doi.org/10.1111/cei.13546>
19. Lee JY, Stathopoulos P, Gupta S, Bannock JM, Barohn RJ, Cotzomi E et al. Compromised fidelity of B-cell tolerance checkpoints in AChR and MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(6):443–454. <https://doi.org/10.1002/actn.3.11>
20. Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, Chen L, Gilbert TJ, Bolen CR et al. Dysregulation of B Cell Repertoire Formation in Myasthenia Gravis Patients Revealed through Deep Sequencing. *J Immunol*. 2017;198(4):1460–1473. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601415>
21. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends Immunol*. 2017;38(11):805–816. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.010>
22. Poëa-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for myasthenia gravis. *J Immunol*. 2005;174(10):5941–5949. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.5941>
23. Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Biferi MG, Berthault C, Serraf A et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1525–1537. <https://doi.org/10.1172/JCI81894>
24. Truffault F, de Montpreville V, Eymard B, Sharshar T, Le Panse R, Berrih-Aknin S. Thymic Germinal Centers and Corticosteroids in Myasthenia Gravis: an Immunopathological Study in 1035 Cases and a Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):108–124. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8558-3>
25. Vrolix K, Fraussen J, Losen M, Stevens J, Lazaridis K, Moleenaar PC et al. Clonal heterogeneity of thymic B cells from early-onset myasthenia gravis patients with antibodies against the acetylcholine receptor. *J Autoimmun*. 2014;52:101–112. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.008>
26. Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular Helper T Cells. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:335–368. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055605>
27. Gradolatto A, Nazzari D, Truffault F, Bismuth J, Fadel E, Foti M, Berrih-Aknin S. Both Treg cells and Tcon cells are defective in the Myasthenia gravis thymus: roles of IL-17 and TNF- $\alpha$ . *J Autoimmun*. 2014;52:53–63. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.015>
28. Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 2009;89(1):73–120. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2008>
29. Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, Mamalaki A, Marraud M, Orlewski P et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunol Rev*. 1998;163:89–120. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1998.tb01190.x>
30. Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos SJ. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients [published correction appears in PLoS One. 2015;10(1):e0117673] [published correction appears in PLoS One. 2015;10(3):e0120947]. *PLoS One*. 2014;9(9):e108327. Published 2014 Sep 26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108327>
31. Fostieri E, Beeson D, Tzartos SJ. The conformation of the main immunogenic region on the alpha-subunit of muscle acetylcholine receptor is affected by neighboring receptor subunits. *FEBS Lett*. 2000;481(2):127–130. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01980-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01980-3)
32. Morgan BP, Chamberlain-Banoub J, Neal JW, Song W, Mizuno M, Harris CL. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(2):294–302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03205.x>
33. Rødgård A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol*. 1987;67(1):82–88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1542559/>
34. Morgan BP, Chamberlain-Banoub J, Neal JW, Song W, Mizuno M, Harris CL. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(2):294–302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03205.x>
35. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH, et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell*. 2008;135(2):334–342. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.002>
36. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):36–40. <https://doi.org/10.1002/mus.22006>
37. Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol*. 2008;63(6):782–789. <https://doi.org/10.1002/ana.21371>
38. Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol*. 2008;195(1–2):151–156. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.01.013>
39. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol*. 2012;250(1–2):94–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.05.011>
40. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023–1036. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)



41. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MÁ, Díaz-Manera J, Querol L, Rojas-García R, Illa I. Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1099–1104. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2032>
42. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2011;69(2):418–422. <https://doi.org/10.1002/ana.22312>
43. Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, Yu Z, Howard JF Jr, Corse A et al. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve.* 2020;62(3):333–343. <https://doi.org/10.1002/mus.26985>
44. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2012;69(4):445–451. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2393>
45. Zagoriti Z, Kambouris ME, Patrinos GP, Tzartos SJ, Poulas K. Recent advances in genetic predisposition of myasthenia gravis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:404053. <https://doi.org/10.1155/2013/404053>
46. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis. A family study of 264 Finnish patients. *Acta Neurol Scand.* 1977;56(5):365–388 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/596124/>
47. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):396–404. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4103>
48. Carlsson B, Wallin J, Pirskanen R, Matell G, Smith CI. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. *Immunogenetics.* 1990;31(5–6):285–290. <https://doi.org/10.1007/BF02115001>
49. Horton R, Gibson R, Coggill P, Miretti M, Allcock RJ, Almeida J et al. Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: the MHC Haplotype Project. *Immunogenetics.* 2008;60(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s00251-007-0262-2>
50. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ES-MINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612–632. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>
51. Fernández-Mestre MT, Vargas V, Montagnani S, Cotúa M, Ogando V, Layrisse Z. HLA class II and class I polymorphism in Venezuelan patients with myasthenia gravis. *Hum Immunol.* 2004;65(1):54–59. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2003.10.003>
52. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52(10):1121–1127. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.10.1121>
53. Hong YH, Kwon SB, Kim BJ, Kim BJ, Kim SH, Kim JK et al. Prognosis of ocular myasthenia in Korea: a retrospective multicenter analysis of 202 patients. *J Neurol Sci.* 2008;273(1–2):10–14. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.05.023>
54. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study [published correction appears in *Am J Ophthalmol.* 2020 Jul 3;]. *Am J Ophthalmol.* 2019;205:99–105. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.017>
55. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *NEngl J Med.* 2016;375(26):2570–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>
56. Sih M, Soliven B, Mathenia N, Jacobsen J, Rezanian K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017;56(3):441–444. <https://doi.org/10.1002/mus.25526>
57. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(6):1767–1784. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000800>
58. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *J Am Med Assoc.* 1953;153(6):529–532. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.02940230001001>
59. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology.* 2003;60(12):1978–1980. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065882.63904.53>
60. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve.* 2010;41(3):370–374. <https://doi.org/10.1002/mus.21533>
61. Rivner MH, Liu S, Quarles B, Fleenor B, Shen C, Pan J, Mei L. Agrin and low-density lipoprotein-related receptor protein 4 antibodies in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle Nerve.* 2017;55(3):430–432. <https://doi.org/10.1002/mus.25438>
62. Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Zouvelou V, Evangelakou P et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(2):80–87. <https://doi.org/10.1002/acn3.26>
63. Weksler B, Lu B. Alterations of the immune system in thymic malignancies. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9Suppl2):S137–S142. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000299>
64. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol.* 2022;21(2):176–188. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00297-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00297-0)
65. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87(4):419–425. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>
66. Dettmerbeck F, French CA, Hornick JL, Inagaki H, Jain D, Lazar AJ et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *J Thorac Oncol.* 2022;17(2):200–213. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.010>
67. Lefeuvre CM, Payet CA, Fayet OM, Maillard S, Truffault F, Bondet V et al. Risk factors associated with myasthenia gravis in thymoma patients: The potential role of thymic germinal centers. *J Autoimmun.* 2020;106:102337. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102337>
68. Yamada Y, Yoshida S, Iwata T, Suzuki H, Tagawa T, Mizobuchi T et al. Risk factors for developing postthymectomy myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(3):1013–1019. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.068>
69. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114–122. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001124>
70. Ye B, Tantai JC, Ge XX, Li W, Feng J, Cheng M et al. Surgical techniques for early-stage thymoma: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1599–1603. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.053>
71. Xi J, Wang L, Yan C, Song J, Song Y, Chen J et al. The Cancer Genome Atlas dataset-based analysis of aberrantly expressed genes by GeneAnalytics in thymoma associated myasthenia gravis: focusing on T cells. *J Thorac Dis.* 2019;11(6):2315–2323. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.06.01>
72. De Rosa A, Fornili M, Maestri Tassoni M, Guida M, Baglietto L, Petrucci L et al. Thymoma-associated myasthenia gravis: Clinical

- cal features and predictive value of antiacetylcholine receptor antibodies in the risk of recurrence of thymoma. *Thorac Cancer*. 2021;12(1):106–113. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13724>
73. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B, Kubiszewska J, Dutkiewicz M et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(4):229–233. <https://doi.org/10.1111/ane.12271>
74. Buckley C, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence? *Neurology*. 2001;57(9):1579–1582. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1579>
75. Gastaldi M, De Rosa A, Maestri M, Zardini E, Scaranzin S, Guida M et al. Acquired neuromyotonia in thymoma-associated myasthenia gravis: a clinical and serological study. *Eur J Neurol*. 2019;26(7):992–999. <https://doi.org/10.1111/ene.13922>
76. Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, Nagane Y, Nakata R, Tokuda M et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):935–940. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302705>
77. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):113–124. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0110-z>
78. Пикин ОВ, Рябов АБ, Щербакова НИ, Глушко ВА, Колбанов КИ, Бармин ВВ и др. Ретимэктомия у больных миастенией и рецидивом опухоли вилочковой железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;9:27–33. [Pikin OV, Ryabov AB, Shcherbakova NI, Glushko VA, Kolbanov KI, Barmin VV et al. Rethymectomy in patients with myasthenia gravis and recurrent thymoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery (Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova)*. 2021;9:27–33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202109127>
79. Шевченко ЮЛ, Ветшев ПС, Санадзе АГ, Аблицов АЮ, Сиднев ДВ, Дедаев СИ, Магомедов Б. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности тимэктомии у больных с генерализованной миастенией. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;6(4):15–19. [Shevchenko YL, Vetshev PS, Sanadze AG, Ablitsov AY, Sidnev DV, Dedaev SI, Magomedov B. Antibodies to the acetylcholine receptor in assessing the effectiveness of thymectomy in patients with generalized myasthenia gravis. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova)*. 2011;6(4):15–19. (In Russ.)].
80. Санадзе АГ. Критерии диагностики миастении. *Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение*. 2017:107–131. [Sanadze AG. Criteria for the diagnosis of myasthenia gravis. *Diseases of the nervous system: mechanisms of development, diagnosis and treatment (Bolezni nervnoy sistemy: mekhanizmy razvitiya, diagnostika i lechenie)*. 2017:107–131. (In Russ.)].
81. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):311–337. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.011>
82. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78(3):189–193. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182407982>
83. Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):392–395. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322606>
84. Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve*. 2006;33(4):575–580. <https://doi.org/10.1002/mus.20479>
85. Щербакова НИ, Супонева НА, Шведков ВВ, Шабалина АА, Костырева МВ, Рудниченко ВА, Галкина ОИ. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;5(3):50–61. [Shcherbakova NI, Suponeva NA, Shvedkov VV, Shabalina AA, Kostyрева MV, Rudnichenko VA, Galkina OI. Russian experience of successful use of rituximab in refractory forms of myasthenia gravis. *Neuromuscular diseases (Nervno-myshechnye bolezni)*. 2015;5(3):50–61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61>