

© Коллектив авторов, 2005

М.А. Чухловина, Н.П. Шабалов, Н.В. Цинзерлинг

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Актуальной проблемой современной педиатрии является изучение патогенеза, совершенствование диагностики аутоиммунных заболеваний детского возраста [1, 2]. В настоящее время большое внимание исследователей уделяется миастении — аутоиммунному заболеванию, характеризующемуся патологической мышечной утомляемостью. Распространенность миастении в России составляет 10—15 случаев на 100 000 населения, в последние годы отмечен рост заболеваемости. Наиболее часто болезнь дебютирует в 20—30 лет у лиц женского пола, однако 10—20% пациентов заболевают в возрасте до 17 лет [3—5]. Среди девочек миастения встречается в среднем в 6 раз чаще, чем среди мальчиков, что указывает на роль эндокринных сдвигов в патогенезе заболевания и подтверждается частой ассоциацией миастении (10—15% больных) с сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом [6].

В клинической практике применяются модификации классификации Osserman [7], Б.М. Гехта [8], А.Г. Панова, Л.В. Догель и В.С. Лобзина [9], М.И. Кузина и Б.М. Гехта [10]. С 2000 г. началось внедрение в клиническую практику классификации миастении, разработанной Американской академией неврологии [11], согласно которой по особенностям клинической картины и тяжести течения выделяют 5 классов болезни. При этом к I классу относят случаи миастении, проявляющиеся легкой слабостью любой окулярной мышцы; ко II классу — легкую слабость не только окулярных, но и других мышечных групп, в том числе, мышц конечностей; к III классу — умеренную слабость; к IV классу — выраженную слабость мышц тела; к V классу — случаи миастении с генерализованной слабостью, в связи с тяжестью состояния, требующие ИВЛ. Думается, что такой клинический полиморфизм во многом обусловлен патогенетической гетерогенностью миастении.

Этиология и патогенез

По современным представлениям, в основе патогенеза миастении лежит аутоиммунная реакция на ацетилхолиновые рецепторы (АХР) скелетных мышц. Считают, что антитела к АХР являются причиной нейромышечного блока. Эти аутоантитела выявляются в сыворотке больных в 80—90% случаев генерализованной миастении. Установлено, что патологическая мышечная утомляемость, основной

симптом миастении, является следствием уменьшения числа функционально активных рецепторов постсинаптической мембраны. При этом концентрация антител к АХР в крови коррелирует с уровнем продукции их В-лимфоцитами тимуса [12].

Таким образом, тимус рассматривается как место выработки антител к АХР нервно-мышечного синапса. Известно, что тимус является центральным органом иммунной системы, отвечает за созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов. Тимус имеет максимальную массу в возрасте 1 года, затем происходит возрастная инволюция с ежегодной потерей около 3% активной ткани; в 6 месяцев жизни вилочковая железа содержит 10^{11} тимоцитов, четверть из которых образуется каждый день, что свидетельствует об интенсивности клеточного обмена [13, 14]. Установлено, что неонатально тимэктомизированные крысы или летально облученные животные, которым замещали недостаток В-лимфоцитов, не отвечали выработкой антител на введение АХР. Доказано, что механизм действия антител на АХР нервно-мышечного синапса заключается в ускорении разрушения АХР, уменьшении скорости их восстановления, блокировании активных центров АХР или разрушении участков постсинаптической мембраны [15].

Почему именно в тимусе происходит выработка антител к АХР? По-видимому, последнее объясняется существованием антигенной общности АХР нервно-мышечного синапса и клеток тимуса. Миоидные клетки тимуса содержат большое количество экстраинаптических рецепторов ацетилхолина, АХР-антигенные детерминанты показаны на эпителиальных клетках тимуса [16]. Считают, что антитела, которые вырабатываются на АХР-антигенные детерминанты структур тимуса, в дальнейшем взаимодействуют с АХР постсинаптической мембраны, нарушая работу нервно-мышечного синапса. Известно, что синтез антител В-лимфоцитами зависит от функционального состояния Т-лимфоцитов, особенно субпопуляции Т-хелперов. У пациентов с миастенией показана повышенная продукция ИЛ2 в митоген (фитогемагглютинин — ФГА)-стимулированных мононуклеарах периферической крови, которая коррелировала с тяжестью заболевания [17]. Однако существованием в тимусе антигенов-мишеней и синтезом В-лимфоцитами тимуса антител к АХР нервно-мышечного синапса не исчерпывается участие вилоч-

ковой железы в патогенезе миастении. Доказано, что центральную роль в дифференцировке Т-клеток играет апоптоз (программированная гибель клетки), происходящий в тимусе. Показано, что кортикальные эпителиальные клетки тимуса, экспрессирующие рецептор DEC-205, участвуют в удалении апоптозных тимоцитов [18]. Предполагают, что аутоиммунные заболевания могут быть результатом нарушенного удаления апоптозных Т-лимфоцитов. Кроме того, вырабатываемый эпителиальными клетками тимуса тимопоэтин, уровень которого значительно повышен у больных миастенией, обладает способностью связываться с АХР постсинаптической мембраны, прямо нарушая нервно-мышечную передачу [19].

Необходимо отметить, что у 10—20% больных миастенией не обнаруживаются антитела к АХР, однако у 70% из них выявляются антитела, которые связываются с мышечноспецифическим рецептором тирозинкиназы. Кроме того, в плазме крови этих пациентов содержится еще один фактор, который нарушает фосфорилирование АХР и снижает функцию АХР [20]. У пациентов с миастенией могут обнаруживаться также антитела против рианодин-рецептора скелетных мышц, регулирующего работу кальций-высвобождающего канала саркоплазматического ретикулума, что также нарушает процесс мышечного сокращения.

Таким образом, в основе миастении лежат аутоиммунные процессы, тесно связанные с патологией тимуса. Особую группу больных миастенией составляют пациенты, у которых обнаружена тимома — наиболее частое новообразование переднего средостения. Клинические наблюдения свидетельствуют, что около 40% тимом сопровождаются развитием симптомокомплекса миастении [21]. В то же время у 10—18% взрослых больных миастенией обнаруживается тимома. У детей и подростков с миастенией тимомы встречаются значительно реже — в 1,5—7,8% случаев [4, 10]. Чаще всего при миастении у детей обнаруживается гиперплазия вилочковой железы [22, 23].

Показано, что изучение гистологической характеристики изменений вилочковой железы позволяет прогнозировать дальнейшее течение миастении у детей. Так, у детей с атрофическими изменениями в тимусе отмечается более тяжелое течение заболевания с быстрым нарастанием симптомов, относительной прозеринорезистентностью и плохими отдаленными результатами тимэктомии. В случае гиперплазии вилочковой железы наблюдается более спокойное и мягкое течение миастении. У детей с относительно неизменным гистологическим строением тимуса преобладает миастения средней степени тяжести, с более мягким течением [24].

Клинические особенности в детском возрасте

Несмотря на то что миастения как самостоятельная нозологическая форма была подробно описана

в XIX веке, долгое время дебют заболевания в детском возрасте считался редким. В клинической классификации Osseman отдельно рассматриваются миастения новорожденных, врожденная миастения и ювенильная миастения.

Миастения новорожденных, впервые описанная F.L. Stricroot и соавт. в 1942 г., является транзиторным состоянием и наблюдается у 12—20% детей, рожденных от матерей с миастенией. Показано, что это преходящее миастеническое состояние связано с трансплацентарным переносом антител к АХР от матери к ребенку. Неонатальная миастения чаще проявляется на следующий день после родов общей гипотонией, слабым криком, затрудненными дыханием, сосанием, глотанием, развитием птоза, амимии, глазодвигательных нарушений, снижением рефлекторного фона. Описанная симптоматика может сохраняться 5—47 дней, в среднем 8 дней [4].

В частности, в Швеции, где частота встречаемости миастении в среднем равна таковой в России, в 1992 г. в университетском госпитале г. Упсалы был обследован 31 ребенок, рожденный от матерей, страдающих миастенией. У 11 из них были выявлены симптомы неонатальной миастении с наличием в крови антител к АХР [25]. В Норвегии проанализировано течение беременности, родов и неонатального периода в 127 случаях (79 пациенток с миастенией) за период с 1967 по 2000 гг. [26]. Все пациентки в течение беременности принимали только один антихолинэстеразный препарат — пиридостигмин (местинон). Неонатальная миастения была диагностирована у 4% новорожденных. Проведенное исследование не выявило значительных различий показателей перинатальной смертности, среднего гестационного возраста плода на момент родов или массы при рождении новорожденных, матери которых страдали миастенией, по сравнению с детьми, рожденными здоровыми женщинами. В то же время описаны случаи ассоциации неонатальной миастении с врожденными пороками развития, такими как артрогрипоз, легочная гипоплазия [27].

Лечение неонатальной миастении проводят антихолинэстеразными препаратами, которые достаточно эффективны. Улучшение клинического состояния сопровождается снижением титра антител к АХР в крови новорожденного. Спустя 2—6 недель ребенок с неонатальной миастенией, как правило, не нуждается в медикаментозной терапии; прогноз благоприятный.

Врожденная миастения описана впервые в 1949 г. Р.М. Levin у 2 новорожденных в первые дни жизни. Матери этих пациентов не страдали миастенией. У новорожденных отмечалось выраженное симметричное поражение наружных мышц глаза с развитием птоза, глазодвигательных нарушений при незначительном вовлечении в патологический процесс мышц туловища, конечностей. В отличие от неонатальной миастении эти симптомы могут сохраняться в течение всей жизни, существенного про-

грессирования болезни не отмечено. В крови у таких пациентов антитела к АХР не определяются. По классификации Osserman, эта форма врожденной миастении называется доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией.

Выделяется и вторая форма врожденной миастении, которую называют семейной детской миастенией. Она была описана в 1949 г. Р.М. Levin, позднее в 1960 г. М. Greer и М. Schotland. В этом случае миастения может выявляться у братьев и сестер, тогда как мать пациента не страдает этим заболеванием. Данная форма врожденной миастении отличается тяжестью течения с выраженными нарушениями глотания и дыхания, наличием птоза без глазодвигательных расстройств; спонтанные ремиссии не характерны, симптоматика сохраняется годы. В последнее десятилетие благодаря успехам молекулярной генетики была выделена группа врожденных миастенических синдромов (ВМС), которые необходимо дифференцировать с врожденной миастенией.

По современным представлениям, ВМС — наследственные заболевания, обусловленные нарушением нервно-мышечной передачи. В основе данной патологии лежит генетический дефект белков, экспрессированных в нервно-мышечных синапсах. ВМС разделяются по месту первичного дефекта на пресинаптические, синаптические и постсинаптические. Показано, что у $3/4$ больных с ВМС выявляются постсинаптические нарушения, у 16% — недостаточность ацетилхолинэстеразы концевой пластинки, у 8% — пресинаптические нарушения [28]. Чаще всего постсинаптические нарушения связаны с мутациями генов субъединиц АХР, больше всего их приходится на долю ϵ -субъединицы, значительно меньше на α -, β - и Δ -субъединицы [29]. Эти мутации приводят к снижению или отсутствию экспрессии АХР на постсинаптической мембране. У пациентки 41 года с врожденным миастеническим синдромом, связанным с гомозиготной точковой мутацией в промоторном регионе гена ϵ -субъединицы, клиническая картина была сходной с таковой при генерализованной миастении [30]. Авторы отмечают, что вместе с тем у больной имелись особенности заболевания: семейный анамнез (родители — троюродные сестра и брат, сестра пациентки с детства имеет аналогичное заболевание), дебют в раннем детском возрасте, отсутствие ремиссий в анамнезе; наличие симметричного птоза, равномерного ограничения объема движений глазных яблок во все стороны, отсутствие диплопии и синдрома патологической мышечной утомляемости; при электромиографии (ЭМГ) выявлялись равномерный декремент во всех мышцах, отсутствие выраженных феноменов постактиваационного облегчения и истощения и наличие полифазных потенциалов. Иммунологическое исследование не выявило антител к АХР, молекулярно-генетический анализ ϵ -субъединицы АХР подтвердил диагноз ВМС.

Нарушение функции АХР может быть связано и с недостаточностью рапсина — белка, ассоцииро-

ванного с этими рецепторами [31]. Авторы обследовали 37 пациентов с врожденной недостаточностью АХР. Мутации в гене ϵ -субъединицы АХР были выявлены у 18 пациентов с врожденным птозом, офтальмоплегией, бульбарным синдромом и генерализованной мышечной слабостью. У 19 больных были обнаружены мутации в гене рапсина, которые проявлялись в виде двух фенотипов: 1) дебют в раннем детстве, сочетание миастенической симптоматики с артрогрипозом, тяжелое течение; 2) дебют в подростковом возрасте или у взрослых в виде утомляемости при ходьбе.

Кроме того, описаны ВМС, связанные с нарушением ресинтеза и мобилизации ацетилхолина, с дефицитом ацетилхолинэстеразы, с медленным или ускоренным закрытием ионных каналов [32]. При дефиците ацетилхолинэстеразы дебют болезни отмечается при рождении или в младшем возрасте. Возникает слабость в проксимальных отделах мышц конечностей при отсутствии птоза, офтальмопареза, снижения амплитуды при ЭМГ, в ответ на антихолинэстеразные препараты происходит ухудшение состояния [33]. С возрастом развивается генерализованная мышечная слабость, дыхательная недостаточность, продолжительность жизни редко превышает 40 лет. У пациентов с ВМС антитела к АХР обычно не выявляются. Больные с ВМС, исключая пациентов с ацетилхолинэстеразной недостаточностью и медленным закрытием ионных каналов, отвечают благоприятно на ацетилхолинэстеразные препараты [34].

Ювенильная миастения диагностируется в случае возникновения первых симптомов болезни у детей в период с первых лет жизни до 16 лет [35]. У детей чаще встречается именно эта форма миастении, средний возраст к началу болезни — 7,2—7,7 лет. Дебют ювенильной формы миастении сходен с таковым у взрослых: возникают опущение одного или обоих век, отклонение глазного яблока чаще кнаружи, двоение. Последний симптом у детей нередко трудно выявить, так как они часто не могут точно объяснить свои ощущения. Мы наблюдали девочку 6 лет, у которой двоение было обнаружено, когда она занималась с книжкой-раскраской: она раскрашивала не только нарисованный цветок, но и несуществующий рядом с ним.

В большинстве случаев у детей с миастенией, в отличие от взрослых, в течение первого года болезни возникает генерализация патологического процесса. Постепенно развивается патологическая мышечная утомляемость в мышцах верхних и нижних конечностей, нарушается функция жевательных мышц, мимической мускулатуры, появляются расстройства глотания, дыхания, «осиплость» голоса, нечеткость речи. Характерно нарастание миастенической симптоматики к концу дня. Патологическая мышечная утомляемость возникает при длительном разговоре, жевании, повторных активных движениях: полуптоз сменяется птозом, речь становится нечеткой, почти беззвучной с носовым оттенком, пациенты испытывают затруднения при жевании, устают при ходьбе.

Среди факторов, провоцирующих дебют миастении у детей, следует назвать, прежде всего, респираторные вирусные инфекции. В настоящее время на их долю приходится до 90% всех инфекционных заболеваний, регистрируемых в детском возрасте [36]. При тщательном сборе анамнеза часто выясняется, что за 2—3 недели до начала миастенических проявлений ребенок переносил острое респираторное вирусное заболевание. Связь между миастенией и данной патологией объясняют сходством антигенов респираторных вирусов с антигенным составом АХР, явлениями молекулярной мимикрии, способствующими выработке аутоантител. У нашей пациентки 15 лет миастенический криз развился спустя 10 дней после введения туберкулина. Возможно, это связано с индукцией аллергического ответа и иммуномодулирующим эффектом данного препарата, который подробно рассмотрен при описании случаев идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ассоциированной с введением туберкулина [37]. Роль иммунных сдвигов в патогенезе идиопатической тромбоцитопенической пурпуры показана [38].

Клинические наблюдения свидетельствуют, что до настоящего времени диагностика миастении у детей вызывает определенные сложности. При обследовании 79 детей с ювенильной миастенией в возрасте от 3 до 15 лет было показано следующее [39]. Правильный диагноз у больных миастенией был поставлен в сроки от 4 мес до 3 лет. В то же время первичными диагнозами были миозит, ангина, полирадикулоневрит, бульбарные нарушения, офтальмоплегия, глоссит, тризм. Нам также приходилось наблюдать пациентов с ювенильной миастенией с такими направительными диагнозами. Кроме того, среди направительных диагнозов у больных миастенией встречались опухоль задней черепной ямки, отек Квинке, митохондриальная офтальмоплегия, миопатия, истерия. В связи с этим, хотелось бы остановиться на вопросах современной диагностики миастении.

Диагностика

Современный подход к клинико-лабораторной диагностике миастении у детей включает в себя на современном этапе следующие позиции: 1) тщательный сбор анамнеза, в том числе, семейного, сведения об аутоиммунных заболеваниях у членов семьи; 2) углубленный неврологический осмотр пациента с проведением миастенических проб; 3) ЭМГ-исследование стандартных мышечных групп; 4) визуализация органов грудной клетки и средостения с помощью КТ или МРТ; 5) определение уровня антител к АХР, рианодину, титину; 6) иммунограмма; 7) иммунологическое обследование с определением титров антител к гладкой мускулатуре, митохондриям, сердечной мышце [10, 20, 24, 26]. Клиническая диагностика основана на тщательном сборе анамнеза, выявлении особенностей заболевания, патологической утомляемости мышц. При подозрении на миастению проводят прозериновую пробу. У взрослых и

подростков обычно применяют прозерин внутримышечно в дозе 2 мл 0,05% раствора. У детей в возрасте 2—5 лет использует 0,75—1 мл 0,05% раствора прозерина, в возрасте 6—9 лет — 1—1,5 мл 0,05% раствора прозерина. Результаты пробы оценивают следующим образом: резко положительная — полное исчезновение всех миастенических симптомов; положительная — исчезновение большинства из них; слабо положительная — все патологические симптомы сохраняются, но снижается их выраженность; сомнительная — выраженность миастенических симптомов не изменяется вовсе или незначительно.

ЭМГ-исследование отражает состояние нервно-мышечной передачи: у больных миастенией в отличие от здоровых происходит быстрое снижение амплитуды, как правило, без существенного изменения частоты следования потенциалов. Быстрота падения амплитуды ЭМГ обычно пропорциональна степени клинического поражения мышцы. Характерно увеличение исходной амплитуды и замедление развития утомления после введения оптимальной дозы антихолинэстеразных препаратов [20].

Как отмечалось, у 90% больных с генерализованной формой миастении в сыворотке обнаруживаются антитела к АХР, при этом у больных миастенией, ассоциированной с тимомой, они присутствуют в 100% случаев. При глазной форме заболевания такие антитела встречаются в 50% случаев. Однако при миастении титры антител к АХР чрезвычайно вариabельны и нередко не коррелируют со степенью тяжести заболевания [16]. Несмотря на это данный метод диагностики нашел широкое применение. Хорошим прогностическим признаком является уменьшение титра антител на 50%. Помимо антител к АХР, определяют широкий спектр антител к мышечным белкам, таким как актин, миозин, α -актинин, титин (коннектин), рапсин, рианодин, мышечной специфической киназе (МСК). Наиболее диагностически значимыми являются антитела к титину и МСК для подтверждения диагноза при серонегативной миастении или миастении, ассоциированной с паранеопластическим процессом. У 95% пациентов с тимомой в сыворотке определяются антитела против поперечно-полосатой мускулатуры, в том числе, против титина [40].

Миастению следует дифференцировать с такими неврологическими заболеваниями, как различные формы миопатии (особенно сопровождающиеся птозом и слабостью экстраокулярных мышц), с прогрессирующим бульбарным параличом детского возраста (болезнь Фацио—Лонде) [41]. Кроме того, проводится дифференциальная диагностика с острыми нарушениями мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне, с опухолями ствола мозга, энцефалитами стволовой локализации, синдромом Гийена—Барре, дифтерией, ботулизмом.

Миастенический синдром может также развиваться при болезнях эндокринной системы — синд-

ром и болезнь Иценко—Кушинга, болезнь Аддисона, заболевания щитовидной железы. Кроме того, прием некоторых лекарственных препаратов иногда провоцирует развитие или ухудшает течение миастении. К таким препаратам относятся противомикробные средства (аминогликозиды, ампициллин, ципрофлоксацин, эритромицин, канамицин), сердечно-сосудистые препараты (прокаинамида гидрохлорид, пропранолола гидрохлорид), а также интерферон α , верапамил и некоторые другие [42].

Клинический опыт свидетельствует, что первы-

ми с больными, страдающими миастенией, обычно встречаются педиатры и офтальмологи. В связи с этим, жалобы пациентов на периодически возникающее опущение одного или обоих век, двоение, затруднения при глотании, повышенную утомляемость при ходьбе, особенно нарастающие к концу дня, должны вызывать настороженность в отношении миастении. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что ранняя диагностика миастении у детей возможна только при сотрудничестве педиатра, офтальмолога и невролога.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2006, приложение № 14.

РЕФЕРАТЫ

ГРИППОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Гриппозная пневмония у детей является частым заболеванием. Целью данного исследования было определить частоту встречаемости и клинические проявления гриппозной пневмонии, подтвержденной лабораторно и рентгенологически. Были обследованы дети, лечившиеся в детском отделении университетской клиники Турку в период с 1980 по 2003 гг. Грипп А или В был подтвержден обнаружением антигена вируса в аспирате из носоглотки. Всем детям с гриппом проведена рентгенография грудной клетки. Все рентгенограммы были проверены также и рентгенологом клиники для верификации пневмонических инфильтратов. Пневмония была диагностирована у 134 из 936 детей с гриппом (14%). Наиболее частыми симптомами гриппозной пневмонии были лихорадка и кашель. У 47% детей не было никаких специфических клинических симптомов, заставляющих заподозрить пневмонию. Лейкоцитоз был $15 \cdot 10^9/\text{л}$ у 89% детей, а концентрация СРБ 80 мг/л у 85% детей. У половины детей на рентгенограммах грудной клетки отмечался только интерстициальный отек, у $1/4$ — только альвеолярный и у $1/4$ — и интерстициальный, и альвеолярный отек. Частота госпитализаций составила 68%, а средний срок пребывания в стационаре — 2 дня. Осложнения пневмонии встречались редко, и смертность была невысокой (0,7%). Таким образом, пневмония наблюдалась у меньшинства детей, болевших гриппом. В отличие от взрослых больных, у детей гриппозная пневмония имеет благоприятный прогноз, и смертность от нее невысока.

Lahti E., Peltola V., Virkki R., Ruuskanen O. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2006. — Vol. 25, № 2. — P. 160—164.

КАНДИДЕМИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Кандидемия является большой проблемой для педиатров. В нашей клинике наибольшая частота кандидемии наблюдалась у детей с врожденными пороками сердца (ВПС). Была проведена серия исследований для изучения клинических черт кандидемии и смертности от нее среди этой категории больных. 52 случая кандидемии за период 1988—2000 гг. включали в себя детей раннего возраста (средний возраст больных 2 месяца), получавших длительную антибактериальную терапию (средняя продолжительность 20,5 дней). Преобладала *Candida parapsilosis* (54% больных). В 11,5% случаев имела место эндоваскулярная инфекция. Внутрибольничная смертность составила 39%, а относительная смертность — 14%. Независимыми факторами, ассоциированными со смертностью, были длительность нахождения катетера в вене (коэффициент преимущества 6,0; 95% доверительный интервал ДИ 1,0—37,2; $p = 0,05$) и тяжесть состояния больного, оцененная по десткой шкале риска смертности (коэффициент преимущества 1,1; 95% ДИ 1,0—1,3; $p = 0,05$). Таким образом, кандидемия у детей с ВПС выявлялась в раннем возрасте и после длительной антибактериальной терапии. Смертность была высокой, но в большинстве случаев не определялась кандидемией. Оптимальной тактикой было исключение эндокардита, раннее начало противогрибковой терапии и удаление катетера.

San Miguel L.G., Cobo J., Otheo E. et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2006.

М.Л. Чухловина

1. Баранов А. А., Каганов Б.С., Гундобина О.С. // Педиатрия.— 2003.— № 1.— С.42—49.
2. Самсыгина Г. А, Щербакова М.Ю., Гуревич О.Е. и др. // Педиатрия.— 2004.— № 4.— С. 91—93.
3. Неретин В.Я., Гехт Б.М., Кильдюшевский А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.— 2003.— Т. 103.— № 6.— С. 11—14.
4. Oosterhuis H.J.G.H. Myasthenia gravis.— Groningen Neorological Press.— Groningen, 1997.
5. Essa M., El-Medany Y., Hajjar W. et al. // European journal of cardio-thoracic surgery.— 2003.— Vol. 24, № 1.— P. 187—191.
6. Чухловина М.Л. // 11-й Рос. симпозиум с международным участием по хирургической эндокринологии.— СПб., 2003.— С. 165—173.
7. K. Osseman. Myasthenia gravis.— Grune&Stratton.— New York, 1958.
8. Гехт Б.М. // Миастенические расстройства. Физиология. Патофизиология. Клиника.— М., 1965.— С. 147—155.
9. Панов А.Г., Л.В. Догель, В.С. Лобзин. // Миастенические расстройства. Физиология. Патофизиология. Клиника.— М., 1965.— С. 140—146.
10. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения.— М., 1996.
11. Jaretzki A., Baroh R.J., Ernstoff R.M. et al. // Ann. Thorac. surg.— 2000.— Vol. 70, № 2.— P. 327—334.
12. Leprince C., Cohen-Kaminky S., Berrih-Aknin S. et al. // J. Immunol.— 1990.— Vol.145, №_7. — P. 2115 — 2122.
13. Шабалов Н.П. // Педиатрия.— 1966.— № 10.— С. 75 — 82.
14. Киселева Е.П. // Успехи совр. биологии.— 2004.— № 6.— С. 589 — 601.
15. Richman D.P., Agius M.A. // Neurology.—2003.— Vol. 61, № 12.— P. 1652 — 1661.
16. Vinsent A., Newson-Davis J. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.— 1985.— Vol. 48, № 12.— P. 1246 —1252.
17. Utsugisawa K., Nagane Y., Yonesawa H. // Muscle & Nerve. — Vol. 27, № 2. — P. 245 — 248.
18. Small M., Kraal G. // Immunology.— 2003.— Vol. 15, № 2.— P. 197— 203.
19. Клиническая иммунология и аллергология. // Под ред. Л. Йегера.— М., 1987.
20. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. // Неврологический журнал. — 2003. — Том 8. — Прилож. 1. — С. 8 —11.
21. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Ипполитов И.Х. и др. // Неврологический журнал.— 1998.— Т. 3, № 4.— С. 32 — 35.

22. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей.— СПб., 1996.
23. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы.— М., 1998.
24. Жулев Н.М., Лобзин В.С., Дементьева Л.Н. Миастения у детей и подростков.— СПб., 1999.
25. Lefvert A.K., Osserman P.O. et al. // J. Child. Neurol. — 1992. — Vol. 7, № 3. — P. 264 — 269.
26. Gilhus N.E., Midelfart-Hoff J. // Neurology.— 2003.— Vol. 61, № 4.— P. 1362 — 1366.
27. Mikou F., Kauonti N., Ghazli M. et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.— 2003.— Vol. 32, № 7.— P. 660 — 662.
28. Engel A.G., Ohno K., Sine S.M. // Muscle & Nerve.— 2003.— Vol. 27. № 1.— P. 4 —25.
29. Shen X.M., Ohno K., Tsujino O. et al. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 111, № 4. — P. 497— 505.
30. Щербакова Н.И., Сидорова О.П., Санадзе А.Г. и др. // Неврол. журн.— 2003.— Т. 8.— Прилож. 1. — С. 32 — 34.
31. Burke G., Cossins G., Maxwell S. et al. // Neuromuscl. Disord.— 2004.— Vol. 14, № 6.— P. 356—364.
32. Harper C.M. // Semin. neurol.— 2004.— Vol. 24, №1.— P. 111—123.
33. Muller J.S., Petrova S., Kiefer R. et al. // Neuropediatrics. — 2004. — Vol. 35, № 3. — P. 183 —189.
34. Eymard B., Richard P., Pouget J. et al. // Eur. J. Neurol.— 2004.— Vol. 11.— Suppl. 2.— P. 26.
35. Mantegazza R., Baggi F., Antozzi C. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 998. — P. 413—423.
36. Учайкин В.Ф. // Педиатрия.— 2004.— № 4.— С. 7—11.
37. Петров В.Ю., Якунина Л.Н., Плахута Т.Г. // Педиатрия.— 2004.— № 4.— С. 16—19.
38. Meloni G., Proid A., Antonini G. et al. // Haematologica. — 2001. — Vol. 86, № 11. — P. 1194 —1199.
39. Цуман В.Г., Наливкин А.Е., Массарыгин В.В. и др. // Детская хирургия.— 2003.— № 5. — С. 4 — 8.
40. M. de Baets, Stassen M.H.W. // J. of the Neurological Sciences. — 2002. — Vol. 202, № 1. — P. 5 —11.
41. Andrews P.I. // Seminars in neurology.—2004.— Vol. 24, № 1.— P. 101 —110.
42. Wittbrodt E.T. // Arch. Intern. Med.— 1997.— Vol. 157, № 2.— P. 399—408.