

МИАСТЕНИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Купина А.Д.¹, Петров Ю.А.¹, Шаталов А.Е.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: anastasya1997@bk.ru

Миастения представляет собой редкое аутоиммунное заболевание, которое встречается в 1–30 случаях на 100 тысяч населения. Заболевание манифестирует в молодом возрасте, в 3–4 раза чаще наблюдается у женщин. Причиной его возникновения является выработка антител к ацетилхолиновым рецепторам (в большинстве случаев к α -субъединице). Провоцировать проявление миастении могут инфекционно-воспалительные процессы, оперативные вмешательства, травмы, психоэмоциональное перенапряжение, перегревание, прием некоторых лекарственных средств. У 90–97% пациентов с миастенией обнаруживаются изменения тимуса (гиперплазия, новообразования, атрофические процессы), которые играют иницирующую роль в развитии заболевания, так как в вилочковой железе образуются В-лимфоциты, вырабатывающие аутоантитела к холинорецепторам, блокируя их и разрушая структуру постсинаптической мембраны, а также вызывая активацию системы комплемента. В период беременности вследствие эндокринной перестройки и повышенной нагрузки на организм женщины возможно ухудшение течения заболевания. Основными осложнениями миастении в процессе родов являются слабость мышц брюшного пресса, слабость родовой деятельности, преждевременные роды, родовое излитие околоплодных вод. У новорожденного в первые недели может возникнуть транзиторная неонатальная миастения, опасная высоким риском возникновения дыхательной недостаточности и смерти.

Ключевые слова: миастения, ацетилхолиновый рецептор, аутоантитела, беременность, транзиторная неонатальная миастения

MYASTHENIA: ETIOLOGY, MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS, EFFECT ON THE COURSE OF PREGNANCY

Kupina A.D.¹, Petrov Y.A.¹, Shatalov A.E.¹

¹FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: anastasya1997@bk.ru

Myasthenia is a rare autoimmune disease that occurs in 1-30 cases per 100 thousand of the population. The disease manifests at a young age, 3-4 times more often observed in women. The cause of its occurrence is the treatment of antibodies to acetylcholinergic receptors (in special cases to the α -subunit). Inflammatory processes, surgical intervention, trauma, psycho-emotional overstrain, overheating, taking certain medications can cause a provocative manifestation. In 90-97% of patients with myasthenia gravis, changes in the thymus (hyperplasia, neoplasms, atrophic processes) are found that play an initiating role in the development of the disease, since B-lymphocytes are produced in the thymus, producing autoantibodies to acetylcholinergic receptors, blocking them and destroying the postsynaptic membrane and also causing activation of the complement system. During pregnancy, due to endocrine adjustment and increased stress on the woman's body, the disease can worsen. The main complications of myasthenia in the process of childbirth are weakness of the abdominal muscles, weakness of labor, preterm labor, prenatal rupture of amniotic fluid. A newborn in the first weeks may experience a transient neonatal myasthenia, which is dangerous at high risk of respiratory failure and death.

Keywords: myasthenia, acetylcholine receptor, autoantibodies, pregnancy, transient neonatal myasthenia

Распространенность миастении увеличилась за последние десятилетия, в большинстве случаев данное заболевание манифестирует в молодом возрасте – 20–40 лет, причем у женщин встречается в 3–4 раза чаще, чем у мужчин. По данным статистики, миастения обнаруживается в 1 случае на 20 тысяч беременных. Данное заболевание во время беременности может привести к развитию слабости родовой деятельности,

преждевременным родам, дородовому излитию околоплодных вод, возникновению миастенических кризов.

Цель работы: анализ источников литературы, посвященных современным представлениям о влиянии миастении на репродуктивное здоровье и фертильность женщин. Раскрытие роли неврологических нарушений в развитии осложнений во время беременности и родов у пациенток с миастенией.

Проанализировано 26 источников литературы, в которых освещены современные представления об этиологии и патогенезе миастении, а также влияние миастении на течение беременности и родов. В статье рассматриваются методы анализа, синтеза и сравнения различных осложнений миастении в период гестации.

Миастения – это тяжелое прогрессирующее заболевание с непредсказуемым характером течения. В его основе лежит выработка аутоантител, которые препятствуют осуществлению нормальной нервно-мышечной передачи вследствие блокады ацетилхолиновых рецепторов [1, 2]. Впервые данная патология была описана в конце XVII века британским врачом-неврологом Томасом Уиллисом: «...женщина постепенно и временно теряла силу и возможность говорить, пока не стала молчать как рыба». Большой вклад в изучение миастении внесли Вильгельм Эрб (немецкий невропатолог) и Самуэль Гольдфлам (польский невролог), которые подробнее описали клинические проявления заболевания, что способствовало возникновению другого названия миастении – «болезнь Эрба–Гольдфлама» [3].

При световой микроскопии биоптатов поперечнополосатой мышечной ткани у пациентов с миастенией легкой и средней степени тяжести никаких патологических изменений не обнаруживается. У больных с тяжелой степенью могут выявляться дистрофия и атрофия быстрых гликолитических волокон, соединительная ткань инфильтрирована лимфоцитами и гистиоцитами [4]. При проведении электронной микроскопии были обнаружены нарушения строения постсинаптической мембраны, уменьшение ее размера, исчезновение никотиновых холинорецепторов в синаптической области, расширение синаптической щели >50 нм. Иммуногистохимические исследования позволяют обнаружить в области постсинаптической мембраны мышечных волокон компоненты комплемента, иммунные комплексы, мембраноатакующие комплексы и антитела класса IgG, что дает возможность говорить об аутоиммунном генезе данного заболевания [5].

Миастения является достаточно редкой неврологической патологией, однако ее распространенность увеличилась за последние десятилетия. В 1970-х гг. данное заболевание встречалось с частотой 3–5 человек на 100 тысяч населения, а по данным различных современных наблюдений миастения встречается в 1–30 случаях на 100 тысяч населения [6].

В большинстве случаев болезнь Эрба–Гольдфлама манифестирует в молодом возрасте – 20–40 лет, причем чаще регистрируется у женщин (соотношение женщины и мужчины как 3:1 – 4:1). После 40 лет миастения встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, при этом второй пик заболеваемости приходится на возраст 65–70 лет. У беременных миастения обнаруживается в 1 случае на 20 тысяч беременных [7]. В детском возрасте данное заболевание встречается редко, на детей в возрасте до 17 лет приходится до 15% всех больных миастениями. Менее чем у четверти новорожденных, у матерей которых была зарегистрирована миастения, выявляется транзиторная неонатальная миастения, при этом риск ее развития увеличивается при тяжелом течении болезни Эрба–Гольдфлама у беременной [8]. Транзиторная неонатальная миастения характеризуется нарушением сосания и глотания, маскообразным лицом, беззвучным криком, отвисанием нижней челюсти, а в тяжелых случаях – развитием дыхательной недостаточности и смерти новорожденного вследствие острой гипоксии, обусловленной слабостью дыхательной мускулатуры [9]. Она наблюдается в 10–20% случаев, при этом риск ее возникновения в большей степени зависит не от величины титра антител в крови матери, а от их типа. Выделяют взрослые и фетальные антитела к холинорецепторам [10]. Транзиторная неонатальная миастения обусловлена увеличением титра фетальных аутоантител, которые проникают через гематоплацентарный барьер из организма беременной женщины. Первые проявления мышечной слабости у новорожденного регистрируются через 2–4 суток, регресс симптоматики при благоприятном исходе наблюдается через несколько недель вследствие разрушения циркулирующих фетальных антител, попавших в организм ребенка [11]. Также у беременных с миастенией выше риск рождения детей с другими аномалиями, такими как деформация лицевого скелета, артрогрипоз, гипоплазия легочной ткани [8].

Причины возникновения миастении долгое время были не установлены. До XX в. наибольшее распространение получили две теории: теория нарушения функции и теория недостатка стимулирующих факторов. Согласно первой мышечная слабость у больных связывалась с наличием не встречающихся в норме продуктов ферментации, которые и обуславливали сходство клинической картины при миастении с отравлением кураре. Также данная теория подтверждалась развитием мышечной слабости у подопытных животных при гемотрансфузии от больных к здоровым особям. Теория недостатка стимулирующих факторов в основе миастении рассматривала повышенную активность холинэстеразы, снижение чувствительности тканей к ацетилхолину или его недостаточный синтез [3]. Согласно современным представлениям данное заболевание обусловлено выработкой специфических аутоантител к поперечнополосатой мышечной ткани, которые были обнаружены в плазме крови пациентов и на двигательных концевых пластинках [10]. Также

выявлена связь миастении с другими аутоиммунными заболеваниями (тиреоидитом Хашимото, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, сахарным диабетом 1-го типа) [4, 12]. Обнаружены наиболее предрасположенные к развитию заболевания фенотипы, которые связаны с изменениями генов, ответственных за регуляцию деятельности иммунной системы: HLA-B3, B8 и DW3, что можно определить методом специфических праймеров, специфических олигонуклеотидов и с помощью секвенирования генома [12]. Установлено, что мутации гена COLQ, который кодирует белок, связывающий тетрамер ацетилхолинэстеразы, приводит к развитию наследственной миастении [13]. Одной из наиболее частых причин данного заболевания являются мутации генов, ответственных за кодирование субъединиц N-холинорецепторов (в основном α -субъединицы). Провоцировать проявление случаев болезни Эрба–Гольдфлама могут инфекционно-воспалительные процессы, оперативные вмешательства, травмы, психоэмоциональное перенапряжение, перегревание, прием антигипертензивных препаратов (нифедипина, верапамила), антиаритмических средств (прокаинамида, хинина) [14].

Влияние тимуса на миастению до сих пор до конца не изучено. Полагают, что в вилочковой железе образуются В-лимфоциты, вырабатывающие аутоантитела к никотиновым холинорецепторам, блокируя их и разрушая структуру постсинаптической мембраны. Почти у всех пациентов с миастенией обнаруживается гиперплазия тимуса, у 15–40% – новообразования, реже наблюдаются атрофические процессы, и у 3–10% пациентов не выявлено никакой патологии вилочковой железы [15]. Однако более чем у половины пациентов (до 75%) с доброкачественными опухолями тимуса не наблюдается клинических проявлений миастении. Также данная патология может развиваться после проведения тимэктомии, что объясняется иницирующей ролью тимуса в развитии заболевания, а дальнейшее прогрессирование болезни Эрба–Гольдфлама обусловлено гиперактивацией ретикулоэндотелиальной системы [3, 4]. Таким образом, очевидно, что дисфункция тимуса напрямую связана с патогенезом миастении.

Механизм развития данного заболевания обусловлен утратой функции нервно-мышечных рецепторов ацетилхолина вследствие выработки поликлональных антител класса IgG против всех субъединиц ацетилхолиновых рецепторов – «серопозитивная миастения» [5]. При болезни Эрба–Гольдфлама происходит активация компонентов комплемента, которые оказывают прямое повреждающее действие на структуры постсинаптической мембраны. Это обусловлено образованием мембраноатакующего комплекса (МАК), представляющего собой связь четырех эффекторных белков иммунной системы, создающего поры или трансмембранные каналы, что приводит к повреждению и гибели клеток вследствие нарушения осмотического баланса [6]. Однако увеличивается распад

холинергических рецепторов, и они, связываясь с молекулами ацетилхолина, переходят внутрь клетки путем эндоцитоза; при этом выявлено, что одна молекула ауто-IgG связывает два холинорецептора. Также аутоантитела блокируют никотинчувствительные ацетилхолиновые рецепторы, оказывая стерическое препятствие связыванию рецептора с ацетилхолином, тем самым нарушая нервно-мышечную передачу в синапсе [10]. Установлено, что на ранних стадиях заболевания у пациентов возрастает титр антител класса IgM, а по мере прогрессирования миастении происходит их замещение на IgG. При этом, несмотря на доказанность того, что аутоантитела, направленные против холинорецепторов скелетных мышц, играют ведущую роль в развитии миастении, не выявлено точной корреляции между концентрацией антител и выраженностью симптоматики [15]. Исследования данного вопроса привели к выводу о том, что существует как минимум два типа аутоантител. Первый тип приводит к усиленной деградации холинорецепторов, в то время как второй тип блокирует их. Однако бóльшая часть ауто-IgG оказывает воздействие на постсинаптические структуры [16]. Антитела первого типа обнаруживаются у 80–95% больных и вызывают дефицит рецепторов, а антитела второго типа нарушают функции рецепторных ионных каналов и выявляются достаточно редко, однако даже низкая концентрация данных аутоантител способна приводить к развитию тяжелых миастенических кризов [5]. У большинства больных с тяжелой формой миастении обнаруживаются антитела к ацетилхолиновым рецепторам второго типа. Кроме того, фиксация аутоантител на постсинаптической мембране приводит к структурным изменениям синапса и синаптической щели. Серопозитивный вариант болезни Эрба–Гольдфлама встречается у 90–97% пациентов. В современных исследованиях показано, что наибольшее число аутоантител связывается именно с α -субъединицей ацетилхолиновых рецепторов, однако причина выбора ее в качестве доминантной антигенной мишени при данной патологии до сих пор не выяснена [17].

У 3–10% больных наблюдается серонегативный вариант миастении, то есть в сыворотке крови не выявляются аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам. Долгое время патогенез миастении у данной группы пациентов оставался не ясен, так как не выявлялось уменьшение количества холинорецепторов [3]. Аутоиммунный генез заболевания при серонегативном варианте был подтвержден опытами с животными, которым переливали иммунизированную сыворотку от больных, что приводило к развитию экспериментальной миастении, а также положительным результатом лечения иммуносупрессивными препаратами и применения плазмафереза [17]. В современных исследованиях выявлено, что у 50% больных серонегативной миастенией обнаруживаются антитела к мышечной специфической тирозинкиназе – ферменту, участвующему в формировании нервно-

мышечной пластинки [18]. Данный трансмембранный белок обеспечивает кластеризацию ацетилхолинового рецептора и нормальный синаптогенез за счет взаимодействия с белком-агрином, синтезируемым в мотонейронах, что приводит к фосфорилированию субъединицы рецептора, связанного с рапсином. У женщин чаще выявляются антитела к мышечной специфической тирозинкиназе. Также для серонегативного варианта данного заболевания характерны развитие краниальных и бульбарных нарушений, манифестация в более раннем возрасте и склонность к миастеническим кризам. Тяжесть течения серонегативного варианта коррелирует с титром антител к мышечной специфической тирозинкиназе [17].

Миастения в большинстве случаев поражает молодых женщин репродуктивного возраста. Для данной патологии характерно подострое начало с появлением глазных симптомов: птоз, диплопия, лагофталм, парез взора [15]. Далее присоединяются парез мускулатуры лица, глотки, нёба, что приводит к развитию аспирационных осложнений (таких как аспирационная пневмония, бронхоспазм, острая асфиксия вследствие обтурации дыхательных путей, рвота, регургитация желудочного содержимого), рефлекторному изменению частоты пульса и величины артериального давления, ритма сердечных сокращений, а также возможно появление судорог и коллапса. Наблюдаются свисание челюсти, дизартрия, опущение головы [2, 5]. При вовлечении в процесс конечностей, живота и грудной клетки проявляется картина генерализованной миастении, которая опасна вовлечением межреберных мышц и диафрагмы и развитием дыхательных нарушений [5].

Вопрос о ведении беременности у пациенток с миастенией изучен мало. На современном этапе установлено, что миастения не является заболеванием, при котором беременность и роды невозможны. Однако в этот период вследствие эндокринной перестройки, повышенной нагрузки на организм женщины, психоэмоциональных изменений миастения приобретает непредсказуемый характер течения. Причем спрогнозировать течение заболевания исходя из данных его длительности и состояния женщины до беременности не представляется возможным. По данным одних результатов исследований, при беременности риск развития осложнений минимален, а тяжесть течения заболевания может уменьшиться [19, 20]. Другие наблюдения показывают, что беременность представляет собой триггерный фактор, способствующий прогрессированию миастении [21, 22]. Основными осложнениями миастении в процессе родов являются слабость мышц брюшного пресса, слабость родовой деятельности, преждевременные роды, дородовое излитие околоплодных вод, ведущее к длительному безводному периоду, хориоамниониту, поражению сетчатки плода, внутрижелудочковым кровоизлияниям, респираторному дистресс-синдрому, который в 50–70% случаев приводит к гибели плода [23, 24]. Чаще, чем у здоровых женщин, возникают гипо- и атонические кровотечения в раннем послеродовом

периоде, что опасно развитием геморрагического шока, а при волнообразной потере крови роженицей – постепенным и незаметным ухудшением состояния женщины вследствие активации компенсаторно-приспособительных реакций [25].

Наступление беременности в период стойкой ремиссии дает возможность минимизировать риск развития осложнений. Согласно современным наблюдениям повысить вероятность благоприятного течения беременности и родов позволяет предварительная терапия миастении – тимэктомия или рентгенотерапия тимуса [6]. Необходимо решить вопрос о возможности пролонгирования беременности в первом триместре совместно с врачом-неврологом. В случае сохранения беременности следует информировать пациентку, что она должна избегать мышечного и психоэмоционального перенапряжения, профилактировать инфекции верхних дыхательных и мочевых путей, так как это может спровоцировать развитие миастенического криза [26]. Также у женщин с болезнью Эрба–Гольдфлама чаще развиваются гестозы, при которых нельзя назначать калийвыводящие диуретики, которые могут ухудшить течение миастении. Тактика родоразрешения зависит от состояния пациентки. Предпочтительными являются роды через естественные родовые пути, при ухудшении состояния проводится кесарево сечение. Показаниями к прерыванию беременности служат: прогрессирующее ухудшение миастении, резистентной к терапии антихолинэстеразными и иммуносупрессивными препаратами, декомпенсация, вовлечение в процесс жизненно важных функций [7].

Заключение. Таким образом, исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что миастения представляет собой фактор риска при беременности. Это обусловлено более частым возникновением заболевания у женщин репродуктивного возраста, повышенной вероятностью развития осложнений в данный период, непредсказуемым характером течения заболевания, а также сложностью проведения консервативного лечения ввиду отрицательного воздействия лекарственных препаратов на плод. Тактика ведения беременности и родов должна подбираться индивидуально при совместной работе врачей акушера-гинеколога, невролога и анестезиолога, что позволит улучшить прогноз для жизни и здоровья матери и ребенка.

Список литературы

1. Verschuuren J.J., Huijbers M.G., Plomp J.J., Niks E.H., Molenaar P.C., Martinez-Martinez P., Gomez A.M., De Baets M.H., Losen M. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmunity Reviews*. 2013. Vol. 12. No. 9. P. 918-923.

2. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство. М.: Литтера, 2012. 256 с.
3. Конькова Д.Ю. История исследования миастении: от описания симптомов до изучения патогенеза // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 1. С. 103-107.
4. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану, пер. с англ. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. [и др.]. Том 3. М.: Логосфера, 2016. С. 1436-1437.
5. Мурзалиев А.М., Мусабекова Т.О., Усенова Н.Ш. Миастения (обзор литературы) // Вестник КРСУ. 2015. Т. 15. № 11. С. 109-112.
6. Борщева А.А., Перцева Г.М., Галоян Ю.В. Миастения как фактор риска при беременности // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. № 2 (25). С. 187-191.
7. Каймак Т.В., Нурбасова А.Н., Омаров Н.Б. К вопросу о частоте клинических форм миастении и тактике введения в зависимости от тяжести течения беременности по данным неврологического отделения города // Наука и Здравохранение. 2015. № 5. С. 36-41.
8. Щербакова Н.И., Хрущёва Н.А., Огурцова Н.Н., Шабалина А.А., Костырева М.В. Тайна деторождения при миастении: факторы, влияющие на течение заболевания во время беременности и риски развития транзиторной неонатальной миастении. Уникальный пример рождения здорового ребёнка у семейной пары больных аутоиммунной миастенией // Неврологический журнал. 2017. № 6. С. 302-312.
9. Смолин А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. № 3. С. 12-14.
10. Imai T., Tsuda E., Hozuki T., Yoshikawa H., Yamauchi R., Saitoh M., Hisahara S., Motomura M., Kawamata J., Shimohama S. Contribution of anti-ryanodine receptor antibody to impairment of excitation-contraction coupling in myasthenia gravis. *Clinical Neurophysiology*. 2012. Vol. 123. No .6. P. 1242–1247.
11. Оспанова М.Д. Современные вопросы течения беременности при миастении // Молодой ученый. 2016. № 29. С. 210-213.
12. Benucci M., Damiani A., Li Gobbi F., Bandinelli F., Infantino M., Grossi V., Manfredi M., Noguier G., Meacci F. Correlation between HLA haplotypes and the development of antidrug antibodies in a cohort of patients with rheumatic diseases. *Biologics: Targets and Therapy*. 2018. Vol. 12 P. 37-41.
13. Shapira Y.A., Sadeh M.E., Bergtraum M.P., Tsujino A., Ohno K., Shen X.-M., Brengman J., Edwardson S., Matoth I., Engel A.G. Three novel COLQ mutations and variation of phenotypic expressivity due to G240X. *Neurology*. 2002. Vol. 58. P. 603-609.
14. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic

strategies. *Lancet Neurology*. 2015. Vol. 14. No. 10. P. 1023-1036.

15. French D.M., Bridges E.P., Hoskins M.C., Andrews C.M., Nelson C.H. Myasthenic Crisis In Pregnancy. *Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine*. 2017. Vol. 4. No. 4. P. 291-294.

16. Statland J.M., Ciafaloni E. Myasthenia gravis: Five new things. *Neurology Clinical Practice*. 2013. Vol.3. No. 2. P.126-133.

17. Birmanns B., Brenner T., Abramsky O., Steiner I. Seronegative myasthenia gravis: clinical features, response to therapy and synthesis of acetylcholine receptor antibodies in vitro. *Neurological Sciences*. 1991. Vol. 102. No. 2. P. 184-189.

18. Дедаев С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике // *Нервно-мышечные болезни*. 2014. № 2. С. 6-15.

19. Похлебаев В.А., Похлебаева И.Н., Антипова Л.Н., Лебеденко Е.С., Авакимян А.А. Опыт неврологического сопровождения больных миастенией в перинатальном периоде в условиях перинатального центра МУЗ ГБ №2 «КМЛДО» // *Вестник МУЗ ГБ № 2*. 2011. № 5. С. 40-51.

20. Якунина А.В., Романова Т.В., Хивинцева Е.В. Влияние экстрагенитальной неврологической патологии на ведение беременности и родов // *Практическая медицина. Неврология, психиатрия*. 2012. № 2. С. 40-45.

21. Shimizu Y., Kitagawa K. Management of myasthenia gravis in pregnancy. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2016. Vol. 7. No. 2. P. 105-204.

22. Chaudhry S.A., Vignarajah B., Koren G. Myasthenia gravis during pregnancy. *Canadian Family Physician*. 2012. Vol. 58. No. 12. P. 1346-1349.

23. Braga A.C., Clara Pinto C., Santos E., Braga J. Myasthenia gravis in pregnancy: Experience of a Portuguese center. *Muscle & Nerve*. 2016. Vol. 54. No. 4. P. 715-720.

24. Амербекова Ж.Т., Жукабаева С.С., Азизова Э.Д. Анализ причин неразвивающейся беременности // *Медицина и экология*. 2016. № 2. С. 88-90.

25. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология: учебник. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 553-564.

26. Hehir M.K., Silvestri N.J. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurologic Clinics*. 2018. Vol. 36. No. 2. P. 253-260.