

Прегавидарная подготовка, беременность и роды, особенности течения послеродового периода при рассеянном склерозе (обзор литературы)

А.Д. Купина, Ю.А. Петров✉

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

✉mr.doktorpetrov@mail.ru

Аннотация

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся образованием очагов поражения в белом веществе мозга в результате аутоиммунного воспаления, нейродегенерации и демиелинизации и приводящим к тяжелой инвалидизации пациентов. Женщины болеют чаще, чем мужчины, около 2/3 всех пациентов с РС составляют молодые женщины репродуктивного возраста. Установлено, что беременность и роды при РС оказывают благоприятное воздействие на течение заболевания, однако пациенткам с РС необходима прегавидарная подготовка, которая позволит снизить риск развития обострений. Экзацербации наблюдаются в большинстве случаев в течение первых 3–6 мес послеродового периода, что связано с изменением гормонального статуса, эмоциональной и физической нагрузкой на организм женщины, а также с прекращением физиологической иммуносупрессии у беременной. Проведен анализ современных источников литературы, посвященных вопросам прегавидарной подготовки, беременности и родов, особенностей течения послеродового периода при рассеянном склерозе, а также новым представлениям об этиологии и патогенезе заболевания. Проанализировано 47 источников литературы (отечественных и зарубежных) с использованием различных баз данных (PubMed, PubMed Central, Google Scholar, UpToDate).

Ключевые слова: аутоиммунное воспаление, прегавидарная подготовка, послеродовой период, экзацербация.

Для цитирования: Купина А.Д., Петров Ю.А. Прегавидарная подготовка, беременность и роды, особенности течения послеродового периода при рассеянном склерозе (обзор литературы). Гинекология. 2020; 22 (2): e. 30. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190711

Review

Pregravid preparation, pregnancy and childbirth, especially the course of the postpartum period in patients with multiple sclerosis (literature review)

Anastasia D. Kupina, Yuriy A. Petrov✉

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉mr.doktorpetrov@mail.ru

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by the formation of lesions in the white matter as a result of autoimmune inflammation, neurodegeneration and demyelination and leading to severe disability of patients. Women get sick more often than men; young women of reproductive age account for about 2/3 of all MS patients. It was established that pregnancy and childbirth with MS have a beneficial effect on the course of the disease, however, patients with MS need pregravid preparation, which will reduce the risk of exacerbations. Exacerbations are observed in most cases during the first 3–6 months of the postpartum period, which is associated with a change in hormonal status, emotional and physical stress on the woman's body, and also with the cessation of physiological immunosuppression in a pregnant woman. The analysis of modern literature sources on the issues of pregravid preparation, pregnancy and childbirth, and the features of postpartum period in multiple sclerosis, as well as new ideas concerning the disease etiology and pathogenesis. 47 literature sources (national and foreign) were analyzed using various databases (PubMed, PubMed Central, Google Scholar, UpToDate).

Key words: autoimmune inflammation, pregravid preparation, postpartum period, exacerbation.

For citation: Kupina A.D., Petrov U.A. Pregravid preparation, pregnancy and childbirth, especially the course of the postpartum period in patients with multiple sclerosis (literature review). Gynecology. 2020; 22 (2): e. 30. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190711

Рассеянный склероз (РС) относится к группе первичных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) аутоиммунно-воспалительного генеза [1]. Оно имеет хронический, прогрессирующий характер течения и сопровождается возникновением множественных очагов поражения в белом веществе головного мозга, а в 47–85% – по ходу спинного мозга [2]. Впервые данное заболевание было описано 1835 г. французским врачом-патологоанатомом Жаном Крювелье, который при вскрытии обнаружил «пятнистый склероз» в веществе головного мозга. Через 33 года врач-психиатр Жан-Мартен Шарко наблюдал за пациенткой с неврологическими нарушениями: интенционное дрожание, нистагм, дизартрия, – и, проведя посмертное вскрытие, обнаружил диффузные очаги поражения в белом веществе головного мозга, которые он назвал «склеротическими бляшками», что позволило впервые поставить диагноз РС. Однако на тот момент ученые не знали о существовании электроизолирующей оболочки аксонов и ее роли в развитии заболевания [3].

Многочисленные морфологические исследования показали, что при РС на срезах головного и спинного мозга обнаруживаются диффузные очаги различных размеров (от видимых только под микроскопом до больших сливных) с четкими контурами, располагающиеся в углублениях вещества и представляющие собой бляшки коричневого цвета. Они в основном локализируются в белом веществе около боковых желудочков, но возможно и их распространение в серое. Также очаги поражения могут обнаруживаться по ходу второй пары черепных нервов, в области зрительного перекреста, ствола мозга, мозжечка [1].

Открытие миелина позволило совершить прорыв в изучении РС. Было установлено, что морфологическим субстратом данного заболевания является разрушение миелиновой оболочки, которая образуется из выростов глиальных клеток (олигодендроцитов или шванновских клеток). При этом аксоны остаются относительно неповрежденными, а наблюдается только уменьшение количества глиальных клеток [4, 5]. В области разрушенных клеток в активной бляшке

обнаруживается инфильтрация ткани лимфоцитами и макрофагами, в околососудистой области выявляются лимфоцитарно-моноцитарные скопления, чаще всего по периферии очага [6]. Затем воспалительная реакция стихает, инфильтрация ткани иммунокомпетентными клетками уменьшается и формируется неактивная бляшка, которая отличается отсутствием миелина, уменьшением количества ядер в глиальных клетках, малочисленным содержанием аксонов и пролиферацией астроцитов, что сопровождается глиозом ткани и ее атрофическими изменениями. На границе между пораженным веществом головного мозга и здоровой тканью могут обнаруживаться тени бляшек – участки с наличием тонких восстановленных миелиновых оболочек, что объясняется активностью сохранившихся олигодендроцитов [7]. Процесс ремиелинизации происходит очень медленно, и его скорость уменьшается по мере увеличения продолжительности заболевания. По периферии патологических очагов выявляются аномально ремиелинизированные волокна, что свидетельствует об ограниченном восстановительном потенциале ЦНС. В настоящее время проводится много исследований, посвященных поиску стимуляторов ремиелинизации [8–11].

РС занимает второе место в структуре всей органической патологии ЦНС. В мире зарегистрировано более 3 млн человек с данным диагнозом [7]. По данным атласа «Multiple Sclerosis International Federation», в настоящее время наблюдается увеличение численности пациентов с данной патологией. Так, в 2008 г. диагноз РС был поставлен в 30 случаях на 100 тыс. населения, а через 5 лет этот показатель возрос на 5% и составил 33 случая; данная тенденция сохраняется до сих пор [12]. Это связывают как с улучшением методов ранней диагностики данного заболевания, применением новых нейровизуализационных методов исследования, так и с реальным повышением числа пациентов. Наиболее часто РС встречается в США (около 450 тыс. больных), в России от 150–160 до 200 тыс. человек страдают от РС [13]. Выявлена географическая зависимость в частоте встречаемости данной патологии – распространенность возрастает по мере удаления от экватора. При этом заболеванию более подвержены лица европеоидной расы. Установлено, что женщины болеют чаще, чем мужчины, около 2/3 всех пациентов с РС составляют молодые женщины фертильного возраста. Средний возраст манифестации заболевания составляет 30 лет, у лиц женского пола – на 2 года меньше. Однако в настоящее время выявлена тенденция к увеличению РС у детей [3]. По статистическим данным Минздрава России, распространенность данной патологии в период с 2012 по 2014 г. выросла на 75% среди детей до 14 лет. Число новых зарегистрированных случаев РС среди детей увеличилось на 34% [3, 14]. До пубертатного периода частота возникновения у мальчиков и девочек примерно одинаковая, затем РС наблюдается в 1,5–2 раза чаще у девочек [14]. В случае отсутствия активного лечения РС приводит к тяжелой инвалидизации пациентов и занимает третье место среди неврологических патологий, приводящих к полной нетрудоспособности лиц репродуктивного возраста, уступая травмам и ревматическим заболеваниям [3, 7, 15].

Причины возникновения РС долгое время оставались неясными. Было выдвинуто множество теорий развития заболевания: сосудистая, вирусная, генетическая, гормональная и др. [15, 16]. На современном этапе установлено, что РС развивается под влиянием факторов окружающей среды, при наличии генетической предрасположенности у пациента и воздействия эпигенетических факторов [17]. В рамках мультифакториальной теории РС все компоненты рассматриваются как одинаково равноценные, так как отсутствуют данные о преобладающей роли одного из них. Выявлено более 200 локусов мутаций, которые связаны с возникновением РС. Данное заболевание ассоциировано с мутациями в генах главного комплекса гистосовместимости, что характерно для аутоиммунных заболеваний. Также у пациентов обнаружены мутации в генах, отвечающих за функционирование ионных каналов нейронов, их рост и дифференцировку, апоптоз, аксональный транспорт.

В исследованиях канадских ученых установлена роль гена NR1H3 в возникновении заболевания. Точечная мутация в нем связана с 70% вероятностью развития РС и приводит к нарушению синтеза белка LXRA, ответственного за поддержание липидного гомеостаза, регуляцию иммунного ответа и воспалительных реакций [18]. Также этот белок имеет протективную активность по отношению к миелину и обеспечивает репаративные процессы в случае повреждения аксональных оболочек. Мутация гена NR1H3 была выявлена с частотой 1 случай на 1 тыс. больных и была ассоциирована с быстропрогрессирующим течением заболевания [18]. Обнаружены наследственные формы заболевания – риск развития РС по данным различных наблюдений увеличивается в 15–50 раз при наличии родственников, страдающих этим же заболеванием, а также его возникновение зависит от степени родства. Большинство исследований свидетельствует о том, что наследственный вариант РС протекает более мягко и медленнее прогрессирует [19, 20]. Несмотря на то, что мутации генов, ответственных за развитие РС, не передаются по наследству, возможно наследование генетической предрасположенности. Так, при сопоставлении данных близнецовых пар было выявлено, что вероятность развития данного заболевания у монозиготных близнецов составляет 30%, а у гетерозиготных – 4%. Фактором риска возникновения РС являются частые инфекционные заболевания, воздействие токсинов (угарный газ, мышьяк, тяжелые металлы), психоэмоциональный стресс, избыточное потребление животных жиров и белков, курение, недостаток витаминов В₁₂ и D (недостаток последнего оказывает супрессивное воздействие на Th1-клетки, способные повреждать миелиновую оболочку) [17, 21]. Способствуют манифестации заболевания вирус кори, Эпштейна–Барр, аденовирусы, стафилококки, стрептококки, микоплазмы и другие возбудители, которые разрушают клетки глии, вызывая иммунологический ответ на продукты распада миелина и на вирусные частицы [16].

В основе патогенеза РС лежат три процесса: аутоиммунное воспаление, нейродегенерация и демиелинизация. Для запуска аутоиммунного процесса необходимы наличие конституционально-генетической предрасположенности и неполноценный иммунный ответ на действие повреждающего агента, проникающего через гематоэнцефалический барьер [1]. Встраиваясь в олигодендроциты, агент вызывает активацию T- и B-клеточного звена иммунитета, которые, в свою очередь, оказывают стимулирующее воздействие на аутореактивные T-лимфоциты, что приводит к дезинтеграции миелина и извращению синтеза нуклеиновых кислот [6]. Повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера и молекулы адгезии, хемокины и цитокины (интерферон- γ , фактор некроза опухоли α , лимфокины), вырабатываемые в процессе аутоиммунных реакций. Вторично усиленный доступ к паренхиме ЦНС обеспечивает миграцию моноцитов, а также активацию микроглии, которые продуцируют провоспалительные цитокины, тем самым вызывая хронизацию аутоиммунно-воспалительного процесса [4, 19].

Долгое время врачи были уверены, что беременность и роды у пациенток оказывают отрицательное влияние на течение основного заболевания, провоцируя манифестацию РС или ухудшая его течение. Считалось, что данной группе женщин необходимо проводить искусственное прерывание беременности [22]. Последующие наблюдения привели к выводу, что у 3 из 4 женщин при проведении аборт наступала экзацербация, что объясняется дополнительной физической и нервно-психической нагрузкой на организм беременной [23, 24]. На сегодняшний день установлено благоприятное воздействие беременности на течение РС [25]. Возникновение альтернативного взгляда на проблему беременности при данном заболевании связано с различным его поведением на протяжении достаточно длительного периода гестации у человека. По данным статистики, в большинстве случаев экзацербации наблюдаются в послеродовом периоде (до 6 мес) и при проведении аборта или гистерэктомии, составляя от 10 до 75% случаев, по дан-

ным разных исследований; при этом 30% приходится на первые 3 мес послеродового периода [26–28]. В период гестации обострения встречаются в 0,16–25% случаев. Таким образом, в среднем частота обострений снижается в 2–3 раза к концу беременности [23, 24, 26]. Более частое проявление экзacerbаций связано с эмоциональной и физической нагрузкой на организм женщины, гормональным сдвигом, а также с прекращением физиологической иммунносупрессии у беременной за счет выработки плацентой и плодом специфических белков беременности, угнетающих активность иммунокомпетентных клеток [28]. В период беременности увеличиваются количество и активность Т-супрессоров [29]. Также повышается функциональная активность коры надпочечников, продуцирующей глюкокортикоиды (ГКС), и увеличивается выработка аденокортикотропного гормона, что оказывает иммунодепрессивное воздействие и препятствует развитию обострений [23]. В период беременности наблюдается повышение содержания в крови эстрогенов, прогестерона и пролактина, которые увеличиваются по мере срока гестации и оказывают нейротрофическое действие, а также иммунодепрессивное влияние на клетки микроглии за счет блокировки каскада провоспалительных цитокинов и перекисного окисления липидов [30]. После родов защитное действие данных механизмов ослабевает и возрастает риск возникновения экзacerbаций.

Вопрос о лечении пациенток с РС в период гестации до конца не решен. Рекомендуется избегать применения лекарственных средств, если это возможно, так как препараты аденокортикотропного гормона и ГКС оказывают тератогенное воздействие и приводят к возникновению нарушений функции надпочечников вплоть до их атрофии у плода [27, 31]. Метилпреднизолон является препаратом выбора, так как он метаболизируется до прохождения через плацентарный барьер. Возможно его использование во II–III триместре при развитии тяжелых осложнений, при этом предпочтение отдается пульс-терапии, что связано с ее высокой эффективностью и меньшим количеством нежелательных эффектов [22]. Альтернативой терапии ГКС являются высокодозные иммуноглобулины [32]. В литературе описаны случаи использования плазмафереза и ГКС в период беременности в случае развития тяжелых обострений, угрожающих состоянию матери и плода, с последующим рождением здоровых детей [24, 28].

Женщины с РС должны быть проинформированы о необходимости проведения прегравидарной подготовки, что позволит снизить риски во время и после беременности [33]. Применение препаратов, изменяющих течение РС, строго противопоказано в период гестации и кормления грудью, по рекомендациям Американского национального сообщества рассеянного склероза, их необходимо отменить за один менструальный цикл до зачатия или за 2 мес в зависимости от препарата [34–37]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о благоприятном течении беременности на фоне приема препаратов, изменяющих течение РС [38]. При этом в случае приема данной группы препаратов до конца I триместра беременности риск возникновения обострений был значительно ниже, что приводит к выводу о необходимости исследования влияния данной группы лекарственных средств на мать и плод [39]. Также длительный прием иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов до наступления беременности рекомендован всем женщинам в целях снижения числа экзacerbаций [36]. При терапии цитостатиками беременность должна быть запланирована не ранее чем через 6 мес после их отмены. Возобновление лечения препаратами, изменяющими течение РС, рекомендовано в ранние сроки – через 3–6 мес после родов с обязательным полным переводом на искусственное вскармливание [22]. В целом решение вопроса о планировании семьи необходимо проводить с учетом индивидуальных особенностей пациентки и степени тяжести заболевания. Перспективным средством контрацепции для данной группы остаются комбинированные оральные контрацептивы, которые не только стабилизируют мен-

струальный цикл, но и оказывают положительное нейропротективное действие, по данным современных исследований [40, 41]. Однако их прием ассоциирован с увеличением риска тромбообразования в глубоких венах, что необходимо учитывать у женщин с РС, так как данное заболевание приводит к инвалидизации пациенток [42]. Также не доказано их влияние на частоту возникновения рецидивов РС [41].

Таким образом, по данным наблюдений выявлена обратная зависимость количества родов и степени прогрессирования заболевания у пациенток, при этом у рожавших женщин РС протекает более мягко и медленнее прогрессирует [30]. У пациенток с РС, которые не были беременны, риск перехода в стадию вторичного прогрессирования более чем в 3 раза выше по сравнению с рожавшими женщинами [43]. Доношенная беременность позволяет увеличить в 1,5 раза временной интервал по достижении 6 баллов по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS). Однако вопрос о влиянии РС на течение беременности до конца не изучен. По данным одних исследований, РС не оказывает существенного влияния на течение беременности и родов, по другим – увеличивается частота преждевременных родов, плацентарной недостаточности и оперативного родоразрешения [26, 44, 45]. Из всего изложенного можно сделать вывод, что вопрос о тактике ведения пациенток с РС в период беременности, родов и послеродовом периоде должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, что позволит избежать тяжелых осложнений и сохранить здоровье матери и ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Евзиков Г.Ю. *Нервные болезни. Учебник. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.* [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Evzikov G.Yu. *Nervous Diseases. A Textbook. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018 (in Russian).*]
2. Морозова С.Н., Брюхов В.В., Трифонова О.В. и др. Поражение спинного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после обострения по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016; 116 (2): 21–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162221-26> [Morozova S.N., Bryukhov V.V., Trifonova O.V. et al. A DTI study of the spinal cord lesion in patients with multiple sclerosis during the follow-up after relapse. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2016; 116 (2): 21–6. [https://doi.org/10.17116/jnevro20161162221-26 \(in Russian\).](https://doi.org/10.17116/jnevro20161162221-26)]
3. Прожерина Ю. Рассеянный склероз: история, диагностика, лечение. *Ремедиум.* 2016; 8 (7): 21–5. [Prozherina Yu. *Multiple sclerosis: history, diagnosis, treatment. Remedium.* 2016; 8 (7): 21–5 (in Russian).]
4. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Saunders Elsevier Publ* 2014; p. 1473–5.
5. Malik O, Donnelly A, Barnett M. *Fast Facts Multiple Sclerosis. Health Press Ltd Publ.* 2014; 136.
6. Fourcade J, Sun Z, Kudela P et al. Human tumor antigen-specific helper and regulatory T-cells share common epitope specificity but exhibit distinct T-cell repertoire. *J Immunology* 2010; 184 (12): 6709–18. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903612>
7. Gelfand JM. *Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Handbook Clin Neurol* 2014; 122: 269–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X>
8. Mullin AP, Cui Ch, Wang Yu et al. rHlgM22 enhances remyelination in the brain of the cuprizone mouse model of demyelination. *Neurobiol Dis* 2017; 105: 142–55. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.05.015>
9. Plemel JR, Liu WQ, Yong WV. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nature Reviews Drug Discovery* 2017; 16: 617–34. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.115>

10. Губарев Ю.Д., Яценко Е.А., Чефранова Ж.Ю. Клиническая эффективность препарата «Азилект» в терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Научный результат*. 2015; 1 (4): 5–12. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-5-12>
- [Gubarev Yu.D., Yatsenko E.A., Chefranova Zh.Yu. Clinical efficiency of Azilekt in the therapy of primary progressing multiple sclerosis. *Nauchnyi rezul'tat*. 2015; 1 (4): 5–12. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-5-12> (in Russian).]
11. Alamouti MA, Bakhtiyari M, Moradi F et al. Remyelination of the corpus callosum by olfactory ensheathing cell in an experimental model of multiple sclerosis. *Acta Medica Iranica* 2015; 53 (9): 533–9.
12. Atlas of multiple sclerosis 2013. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Атлас редких болезней. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. М.: ПедиатрЪ, 2013; с. 304. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Atlas of rare diseases. FSBI "Scientific Center for Children's Health" RAMS. Moscow: PEDIATR", 2013; p. 304 (in Russian).]
14. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013; 80 (6): 548–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a7af5f>
15. Чжу М.Б. Коморбидность при рассеянном склерозе. Молодой ученый. 2018; 44: 225–7. [Chzhu M.B. Multiple Sclerosis Comorbidity. *Molodoi uchenyi*. 2018; 44: 225–7 (in Russian).]
16. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сиб. мед. журн.* 2014; 29 (1): 7–12. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12> [Shirinskii V.S., Shirinskii I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sib. med. zhurn.* 2014; 29 (1): 7–12. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12> (in Russian).]
17. O'Gorman C, Bukhari W, Todd A et al. Smoking increases the risk of multiple sclerosis in Queensland, Australia. *J Clin Neurosci* 2014; 21 (10): 1730–3. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.01.009>
18. Wang Z, Sadovnick AD, Traboulsee AL et al. Nuclear Receptor NR1H3 in Familial Multiple Sclerosis. *Neuron* 2016; 92 (2): 555. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.028>
19. Ghasemi N, Razavi Sh, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal* 2017; 19 (1): 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
20. Коробко Д.С., Малкова Н.А., Соколова Е.А., Филипенко М.Л. Фенотип и генотип семейного рассеянного склероза. Медицина и образование в Сибири. 2012; 6. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=853 [Korobko D.S., Malkova N.A., Sokolova E.A., Filipenko M.L. Phenotype and genotype of familial multiple sclerosis Icbgh. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2012; 6 (in Russian).]
21. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2014; 20 (6): 726–32. <https://doi.org/10.1177/1352458513509508>
22. Bilbao MM, Durána SB, Lloana JB, Rodriguez-Antiguedad A. Multiple sclerosis: pregnancy and women's health issues. *Neurologia* 2019; 34 (4): 259–69. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.06.014>
23. Шарова И.В., Куташов В.А. Рассеянный склероз, беременность и роды. Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы III Международной научной конференции. М.: Буки-Веди, 2016; с. 57–60. [Sharova I.V., Kutashov V.A. Multiple sclerosis, pregnancy and childbirth. *Medicine: today's challenges: proceedings of the III International Scientific Conference*. Moscow: Buki-Vedi, 2016; p. 57–60 (in Russian).]
24. Тихоновская О.А., Кочеткова А.Ю., Алифинова В.М. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (5): 26–31. [Tikhonovskaya O.A., Kochetkova A.Yu., Alifirova V.M. The features of reproductive health in women with multiple sclerosis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (5): 26–31 (in Russian).]
25. McCombe PA. The Short and Long-Term Effects of Pregnancy on Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Clin Med* 2018; 7 (12): 494. <https://doi.org/10.3390/jcm7120494>
26. Якушина Т.И., Котов С.В., Якушин М.А. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2015; 39: 82–8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-82-89> [Yakushina T.I., Kotov S.V., Yakushin M.A. Analysis of the course of pregnancy, delivery and postpartum period in women with multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015; 39: 82–8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-82-89> (in Russian).]
27. Шмидт Т.Е. Ранняя диагностика рассеянного склероза. *Рус. мед. журн. Неврология*. 2010; 18 (5): 224. [Shmidt T.E. Early diagnosis of multiple sclerosis. *Rus. med. zhurn. Nevrologiya*. 2010; 18 (5): 224 (in Russian).]
28. Карнаух В.Н., Барабаш И.А. Является ли беременность фактором риска рассеянного склероза? Влияние на прогноз. Дальневосточный мед. журн. 2010; 1: 131–4. [Karnaukh V.N., Barabash I.A. Is pregnancy a risk factor of multiple sclerosis? Its influence on the prognosis of the disease. *Dal'nevostochnyi med. zhurn.* 2010; 1: 131–4 (in Russian).]
29. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Radzinskii V.E., Fuks A.M. *Gynecology. A textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
30. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2016. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Multiple sclerosis: a guideline*. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian).]
31. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G et al. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology* 2018; 91 (17): e1559–e1569. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006384>
32. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015; 29 (1): 71–81. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0207-x>
33. Alwan S, Yee I, Dybalski M et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis J* 2013; 19: 351–8. <https://doi.org/10.1177/1352458512452920>
34. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Cur Med Res Opin* 2014; 30 (4): 613–27. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.863755>
35. Спири Н.Н., Касаткин Д.С., Степанов И.О. и др. Побочные эффекты терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), по данным регистра рассеянного склероза Ярославской области. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (8): 27–33. [Spirin N.N., Kasatkin D.S., Stepanov I.O. et al. Side-effects of the treatment with disease modifying drugs in patients with multiple sclerosis: an analysis of register data in the Yaroslavl region. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112 (8): 27–33 (in Russian).]
36. Lu E, Wang BW, Guimond C et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2013; 13 (3): 251–60. <https://doi.org/10.1586/ern.13.12>
37. Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Ther Clinical Risk Management* 2016; 12: 339–50. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S85099>
38. Tavazzi E, Rovaris M, Mantia LL. Drug therapy for multiple sclerosis. *Canadian Med Assoc J* 2014; 186 (11): 833–40. <https://doi.org/10.1503/cmaj.130727>
39. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2013; 19: 835–43. <https://doi.org/10.1177/1352458512471880>
40. Sena A, Couderc R, Vasconcelos JC et al. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012; 317 (1–2): 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.033>
41. Gava G, Bartolomei I, Costantino A et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Fertil Steril* 2014; 102 (1): 116–22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.054>
42. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифинова В.М. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на течение рассеянного склероза. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22818> [Kochetkova A.Yu., Tikhonovskaya O.A., Alifirova V.M. The effect of combined oral contraceptives on the course of multiple sclerosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22818> (in Russian).]

43. Попова Е.В., Кукель Т.М., Муравин А.И. и др. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (10): 52–6. [Popova E.V., Kukul' T.M., Muravin A.I. et al. Pregnancy and delivery in women with multiple sclerosis: a retrospective analysis. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 113 (10): 52–6 (in Russian).]
44. Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A system-

- atic review and metaanalysis of the literature. BJOG 2011; 118 (7): 790–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>
45. Муравин А.И., Бойко А.Н., Попова Е.В., Мурашко А.В. Влияние беременности на течение рассеянного склероза. Мед. совет. 2015; 7: 23–7. [Muravin A.I., Boiko A.N., Popova E.V., Murashko A.V. Effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis. Med. sovet. 2015; 7: 23–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Купина Анастасия Дмитриевна – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>

Петров Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Anastasia D. Kupina – Clinical Resident, Rostov State Medical University. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>

Yuriy A. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020