

О.М. Бараненко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

## Розсіяний склероз і вагітність

Розсіяний склероз (РС) вражає переважно жінок репродуктивного віку. Дані, що підтверджують зниження активності захворювання в період вагітності, а також ефективність хворобо-модифікуючої терапії сприяли тому, що все більше жінок з РС розглядають можливість вагітності. Це приводить до того, що неврологи все частіше стикаються з проблемами, пов'язаними з вагітністю пацієнток із РС, включаючи контрацепцію, фертильність, рецидиви в період вагітності та після пологів, безпеку дитини, а також грудне вигодовування. Накопичені дані дозволяють лікарю і жінці з РС прийняти інформоване рішення.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, вагітність.

### Вступ

Розсіяний склероз (РС) — аутоімунне захворювання центральної нервової системи, яким вражені >2,5 млн осіб у світі (Wallin M.T. et al., 2019). Захворювання вражає переважно жінок і найчастіше починається в репродуктивному віці, що робить цей період особливо важливим етапом для ухвалення рішення про лікування. Дані, що підтверджують зниження активності захворювання в період вагітності (D'Hooghe M.B. et al., 2010), а також ефективність хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) сприяють тому, що все більше жінок з РС розглядають можливість вагітності (Houtchens M.K. et al., 2018a; b). Саме тому неврологи все частіше стикаються з проблемами, пов'язаними з вагітністю пацієнток із РС, включаючи контрацепцію, фертильність, рецидиви в період вагітності та після пологів, безпеку дитини, а також грудне вигодовування. Оскільки більшість методів лікування захворювань (ХМТ) протипоказані в період вагітності, важливо розуміти, з одного боку, ризик, пов'язаний із припиненням лікування, з іншого — можливі терміни зачаття і ризики для дитини (Montalban X. et al., 2018).

Мета роботи — надання актуальної інформації лікарям, які займаються лікуванням жінок із РС, що планують вагітність, або вже вагітних, на основі огляду найостанніших даних, що стосуються контрацепції, вагітності, післяпологового періоду при РС, для прийняття обґрунтованого рішення.

### Планування вагітності

З появою терапії, яка істотно змінює перебіг хвороби, кількість жінок із РС, які наважуються на вагітність, стає дедалі більшою. Так, у США в період 2006–2014 рр. частота вагітностей у пацієнток з РС підвищилася з 7,91 до 9,47% (Houtchens M.K. et al., 2018a). З урахуванням цієї тенденції, значної частини незапланованих вагітностей (Finer L.B., Zolna M.R., 2011), серйозних побічних ефектів препаратів групи ХМТ, прийнятих жінками до настання зачаття, всі жінки з РС репродуктивного віку повинні бути проконсультовані щодо можливих ризиків бажано до настання вагітності. Крім того, невролог повинен знати про інші проблеми, такі як контрацепція, фертильність і ризик передачі РС потомству (2–3%, якщо вражений один із батьків, і близько 20%, якщо вражені обидва батьків) (Compston A., Coles A., 2008; Bove R. et al., 2014). Якщо ж, незважаючи на наявність серйозних чинників ризику, пацієнтка вирішила завагітніти, необхідно взяти ряд кроків для їх мінімізації.

### Оцінка активності РС

Перш за все, необхідно оцінити активність захворювання, яка визначається за наявністю клінічних рецидивів і/або активності магнітно-резонансної томографії (МРТ) (активні вогнища, які накопичують контраст; нові або вогнища, які однозначно збільшуються на T<sub>2</sub>-зваженому зображенні, оцінка проводиться з інтервалом 1 рік). Тим жінкам, у яких визначається активність РС, необхідно рекомендувати відкласти спробу зачаття доти, поки хвороба не стане стабільною протягом як мінімум 6 міс.

### Узгодження ліків

Після уточнення неврологічного статусу необхідно розглянути препарати, які пацієнтка приймає (ХМТ і супутні), з позиції їх без-

пеки в період вагітності, а також ефекту «віддачі». ХМТ, яку приймає пацієнтка, слід оцінити щодо безпеки і оптимального часу припинення, який зазвичай становить 5 максимальних періодів напіврозпаду препарату (Rankin K., Bove R., 2018). За даними спостережень вагітних із РС (>1 тис. випадків) встановлено, що припинення ХМТ інтерфероном (ІФ)-β і глатирамеру ацетатом (ГА) веде до почастищення загострень у період вагітності у 1,5–2,5 рази порівняно із пацієнтками, які продовжили приймати цю ХМТ (Thiel S. et al., 2016; Herbstritt S. et al., 2016) (таблиця).

**Таблиця.** Частка (%) пацієнток, які перенесли загострення в період вагітності

Період загострення	ІФ-β		ГА	
	Отримували	Не отримували	Отримували	Не отримували
Протягом усієї вагітності	14	27	12	29
I триместр	6	16	7	17
II триместр	7	10	6	11
III триместр	6	8	1	10

За даними Європейського, а також шведського і фінського реєстрів, що спостерігали вагітних, які застосовували ІФ-β, частота вроджених аномалій, ектопічних вагітностей, спонтанних абортів у цій групі не перевищувала показників когорти з РС, які не отримували ХМТ (Hellwig K. et al., 2020). Х. Montalban та співавтори (2018) рекомендують жінкам із РС не припиняти прийом ІФ-β і ГА до настання вагітності, а в разі настання — припинити прийом пацієнткам без активності процесу, і продовжити прийом ХМТ — пацієнткам з високою активністю хвороби. Також пацієнткам з РС, які завагітніли, рекомендується поряд із застосуванням стандартних пренатальних препаратів (вітаміни для вагітних, фолієва кислота) прийом добавки з вітаміном D протягом усієї вагітності, оскільки підвищений ризик РС відзначали у дітей з низьким геостатичним рівнем вітаміну — <30 нмоль/л (Munger K.L. et al., 2016). Відмова від тютюнопаління рекомендується всім пацієнткам з огляду на його вплив як на активність захворювання, так і на вагітність (Бараненко А.Н. і соавт., 2018; Rankin K., Bove R., 2018).

### Прогнозування проблем, що виникають у період вагітності та після пологів

Неврологи повинні обговорити можливість погіршення симптомів РС або появи нових симптомів РС, особливо на менш захищених стадіях вагітності й особливо у пацієнток із високою активністю захворювання або з високим ризиком відновлення активності, зумовленої скасуванням ХМТ. Плани щодо грудного вигодовування також повинні обговорюватися до зачаття, оскільки це вплине на терміни відновлення прийому ХМТ.

### Контрацепція при РС

На сьогодні оптимальні контрацептивні препарати для жінок з РС — естрогени, які мають протизапальні властивості і довели свою нейропротекторність у доклінічних дослідженнях (Spence R.D., Voskuhl R.R., 2012). Вважають, що зниження активності хвороби, що спостерігається в період вагітності, пов'язане з високим рівнем естріолу, особливо в III триместр (Voskuhl R.R. et al., 2016). Р. Holmqvist та співавтори (2010) вияви-

ли, що середній вік початку РС значно старший у пацієток, які застосовували оральні контрацептиви (ОК) до початку РС, ніж у пацієток без застосування ОК (26 та 19 років відповідно;  $p < 0,001$ ). Крім того, вік початку РС збільшувався зі збільшенням часу застосування ОК до початку РС. R. Bove та співавтори (2018) визначили, що жінки з рецидивуюче-ремітуючим РС або клінічно ізольованим синдромом (KIC), які приймали ОК на тлі лікування препаратами ХМТ першої лінії, мали статистично значуще зниження в річному обчисленні частоти рецидивів порівняно з пацієнтками, які ніколи не приймали ОК. У пацієток, які приймали комбіновані ОК у високих дозах поряд з ІФβ, спостерігали зниження обсягу уражень, за даними МРТ, на 26,5% порівняно із пацієнтками, які приймали ІФ-β і ОК у низьких дозах, або тільки ІФ-β (Pozzilli C. et al., 2015). **Аналогічні дані отримані у пацієток, які приймали ГА в комбінації з ОК у вигляді естріолу і прогестерону, порівняно із пацієнтками, які приймали тільки ГА (Voskuhl R.R. et al., 2016).** З урахуванням накопичених даних пацієнткам з РС, які отримують ХМТ, рекомендується надійна контрацепція у вигляді ОК, яка поряд із безпекою має потенційні додаткові переваги щодо активності хвороби.

### Вплив РС і ХМТ на фертильність

Дослідження D. Ferraro та співавторів (2017) показало, що жінки з РС частіше бездітні порівняно із популяційною групою — 22 та 13% відповідно. Проте ще неясно, чи є бездітність наслідком поведінкових факторів, таких як інвалідність, страх або переконання щодо догляду за новонародженим, або передачі РС у спадок, або насправді патологія пов'язана із самим захворюванням (Cavalla P. et al., 2006). За даними проведеного дослідження повідомлялося про наявність сексуальної дисфункції у 30–70% пацієнтів із РС, що також може впливати на їх фертильність. Водночас у французькому дослідженні, в якому оцінювали плодючість (час до настання зачаття) у пацієток з РС, не виявили ніяких відмінностей до або після початку захворювання (в середньому <1 рік) (Roux T. et al., 2015). Однак, незважаючи на їх нормальну плодючість, середня кількість дітей на одну жінку з РС була меншою ніж у загальній популяції Франції (1,37 та 1,99 відповідно), а допоміжні репродуктивні методи частіше використовували у жінок з РС. При аналізі гормонального статусу у жінок з РС виявлено вищі рівні пролактину, лютеїнізуючого гормону і фолікулоstimулюючого гормону і нижчі рівні естрогену (Grinstead L. et al. 1989). Якщо у жінки з РС виявлене безпліддя, то методики штучного запліднення слід розглядати з обережністю. За даними аналізу п'яти невеликих досліджень, в яких оцінювали використання штучного запліднення, у пацієток з РС з використанням різних допоміжних репродуктивних методів відзначено підвищення частоти рецидивів і підвищення активності хвороби на МРТ після невдалого штучного запліднення (Hellwig K., Correale J., 2013). Оцінка потенційного впливу ХМТ на фертильність утруднена у зв'язку з відсутністю даних про людей. Проте відомо, що ІФ-β, алемтузумаб, наталізумаб знижують фертильність у тварин, а при лікуванні мітоксантроном і циклофосфамідом описані випадки аменореї та аспермії (Amato M.P., Portaccio E., 2015).

З урахуванням обмеженості або відсутності інформації про вплив різних ХМТ на фертильність при плануванні вагітності розумно оптимізувати шанси пацієнтки на зачаття після припинення ХМТ. Має сенс розглянути такі заходи: заміна бар'єрних методів контрацепції на ОК, очікування відновлення циклів овуляції до припинення ХМТ і направлення на консультацію для оцінки фертильності, якщо вагітність не настає після 6 міс спроби (Rankin K., Bove R., 2018).

### Вплив вагітності на ризик розвитку РС і загострень

Існує безліч досліджень, які підтверджують, що вагітність може бути захистом від загострень. Повідомлялося як про зниження ризику РС (Runmarker B., Andersen O., 1995; Magyari M., 2015; Rejali M. et al., 2016), так і про затримку виникнення РС (Holmqvist P. et al., 2010). Наприклад B. Runmarker та O. Andersen (1995) виявили вищий ризик розвитку РС у жінок, які не народжували порівняно із жінками, які народжували. Це дозволяє припустити, що вагітність може бути захистом від РС. **M. Magyari (2015) повідомив про зниження ризику РС у данських жінок протягом 5 років після пологів на 46%, а A.L. Ponsonby та співавтори (2012)**

виявили, що вище співвідношення і більша кількість нащадків пов'язані зі зниженим ризиком першої клінічної демієлінізуючої події, і що кожна наступна вагітність пов'язана зі зниженням ризику. Так само M. Rejali та співавтори (2016) виявили значний зворотний зв'язок між кількістю вагітностей і зниженням ризику РС. Визначено, що вагітність значно затримувала середній вік початку РС у жінок, які народили до початку захворювання (Holmqvist P. et al., 2010). Це збільшення віку спостерігали після кожної дитини, народженої жінкою до початку РС, що свідчить про захисний ефект кожної вагітності.

### Вагітність і ризик активації захворювання

Повідомляється, що в період вагітності імунна система жінки стає більш імунотолерантною внаслідок зсуву у співвідношенні клітин Т-хелперів-1 і -2, зумовленого високим рівнем естрогену, особливо естрадіолу, на додаток до інших важливих гормонів, включаючи прогестерон і андрогени (Holmqvist P. et al., 2010; Rankin K., Bove R., 2018). **Деякі з цих змін підтверджують зниження рецидивів (яке клінічно спостерігається) в період вагітності та підвищення активності захворювання, що відзначають через кілька місяців після пологів.** Виявлено зменшення кількості загострень на рік (КЗР) у період вагітності на 70%, особливо у III триместр, порівняно із роком до вагітності та збільшення КЗР протягом 3 міс після пологів. Частота рецидивів згодом поверталася до частоти рецидивів перед пологами (Confavreux C. et al., 1998). При цьому не відзначено негативного впливу вагітності на прогресування інвалідності. Ряд досліджень показали, що ризик післяпологового рецидиву корелював із КЗР, що передувало вагітності, з кількістю рецидивів у період вагітності і з вищим балом за Розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale — EDSS) на вихідному рівні (Vukusic S. et al., 2004; Finkelsztejn A. et al., 2011; Houtchens M.K. et al., 2018b). Оскільки наявний теоретичний ризик виникнення рецидивів на ранніх стадіях вагітності, важливо дати рекомендації щодо лікування. Цей ризик ранніх рецидивів став більш очевидним у пацієток, які завагітніли під час прийому фінголімоду і наталізумабу. Отримані до сьогодні дані свідчать про значно вищий ризик загострення захворювання в період вагітності і після пологів у разі, якщо до вагітності пацієнтки отримували ХМТ високоефективними препаратами (Alroughani R. et al., 2018). Рецидиви в основному відзначали в I і III триместр у пацієток, які отримували наталізумаб і фінголімод до вагітності. Водночас є дані, які підтверджують той факт, що такі препарати, як ГА або ІФ-β, не викликали подібних ефектів (Fragoso Y.D. et al., 2013). У зв'язку з цими новими даними жінок, які планують вагітність і приймають фінголімод або наталізумаб, слід проконсультувати щодо ризику відновлення активності хвороби і рекомендувати перехід на більш безпечні ліки, такі як ГА або ІФ-β (Thone J. et al. 2017; Vaughn C. et al., 2018). Для жінок, які отримують наталізумаб у зв'язку з високою активністю захворювання, J. Thone та співавтори (2017) рекомендують розглянути можливість скорочення періоду вимивання і продовження прийому наталізумабу до зачаття або продовження прийому наталізумабу в період вагітності зі збільшенням інтервалу введення препарату (1 раз на 6 тиж) до 30-го тижня вагітності, або навіть протягом усієї вагітності з подальшим контролем гематологічних порушень. Це слід робити в кожному конкретному випадку і після обговорення ризиків з кожною пацієнткою. Інші рекомендації для цих пацієнок включають припинення прийому високоефективного ХМТ з подальшим емпіричним лікуванням профілактичними щомісячними високими дозами кортикостероїдів під час спроби зачаття після негативного тесту на вагітність, перехід на алемтузумаб або окрелізумаб з очікуванням 4 і 6 міс відповідно, до спроби зачаття. Ці дослідження є частиною рекомендацій, викладених у спільній постанові Європейського комітету з лікування і дослідження розсіяного склерозу (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis —ECTRIMS) і Європейської академії неврології (European Academy of Neurology — EAN) для лікування жінок із РС, які хочуть завагітніти (Montalban X. et al., 2018). Рецидиви РС у період вагітності повинні очікуватися клінічно і, якщо необхідно, рентгенологічно. МРТ головного мозку без контрасту не має шкідливого впливу на плід (Kanal E. et al., 2013). Лікування преднізоном, преднізолоном або метилпреднізолоном може застосовуватися для скорочення трива-

лості симптомів, оскільки ці препарати метаболізуються плацентою приблизно на 90% (Elliott A.B., Chakravarty E.F., 2010). Проте їх застосування в I триместрі вагітності вважається тератогенним, повідомляється про підвищений ризик ущелини губи або піднебіння (Xiao W.L. et al., 2017).

### Ускладнення вагітності у жінок із РС

Дані дослідження впливу РС на результати вагітності суперечливі. Дані метааналізу показали відносно вищу поширеність абортів, кесаревого розтину, недоношеності й недостатньої маси тіла дітей при народженні у жінок із РС (Finkelsztejn A. et al., 2011). Повідомляється про вищу частоту материнських інфекцій, кесаревого розтину у жінок із РС порівняно з контрольною групою (Kelly V.M. et al., 2009; Fong A. et al., 2018; MacDonald S.C. et al., 2019).

### Ускладнення у новонароджених

У вищенаведених дослідженнях оцінена частота вад розвитку у новонароджених, у матерів із РС і без нього, і в більшості з них не виявлено підвищеного ризику (Kelly V.M. et al., 2009; Fong A. et al., 2018; MacDonald S.C. et al., 2019). Водночас М.К. Houtchens та співавторами (2018a) встановлено, що у пацієнток із РС частіше, ніж без РС, відзначали перинатальну патологію плода (27,8 та 23,5%) і вроджені вади розвитку плода (13,2 та 10,3% відповідно). При цьому не можна не відзначити те, що пацієнтки з РС були старші за віком, з вищою ймовірністю мали й інші хронічні захворювання, але у зв'язку з дизайном дослідження відповідна інформація про здоров'я і вагітності була недоступна. Таким чином, жодна з нині діючих ХМТ, схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA), які застосовують для лікування пацієнток із РС, не схвалено спеціально для жінок, які намагаються завагітніти або вже вагітні, або годують грудьми. У рекомендаціях FDA зазначені лише тривалість періодів вимивання препаратів. В Європі рекомендації відрізняються від рекомендацій у США, особливо щодо ГА (Montalban X. et al., 2018). Зазначимо, що недавнє ретроспективне дослідження з використанням міжнародної бази даних про вагітність при РС виявило збільшення частки зачаття у жінок із РС, які отримували ХМТ, з 27% у 2006 р. до 62% — у 2016 р. При цьому частота передчасних пологів або викиднів у цій групі порівняно із групою вагітних з РС, які не отримували ХМТ, не відрізнялася (Nguyen A.L. et al., 2019).

### Ризик підвищення активності РС у післяпологовий період

У кількох дослідженнях відзначається, що післяпологовий період є періодом ризику підвищення активності захворювання. Встановлено, що жінки через 6 міс після пологів мали підвищений ризик розвитку РС, прогресування інвалідності та більшу кількість рецидивів порівняно із вагітністю (Poser S., Poser W., 1983). Вагітність може також підвищити ризик переходу від радіологічно ізолюваного синдрому (PIC) в КІС (Lebrun C. et al., 2012). У зв'язку із рідкістю PIC необхідні масштабніші дослідження, щоб краще зрозуміти вплив вагітності на ризик переходу PIC у КІС. У жінок із РС частота рецидивів знижується в період вагітності, особливо у III триместрі, і збільшується протягом перших 3 міс після пологів, перш ніж повернутися до рівня до вагітності. Ні годування грудьми, ні епідуральна анальгезія не чинили несприятливого впливу на частоту рецидивів або прогресування інвалідності при РС (Confavreux C. et al., 1998). Оскільки жодна з існуючих ХМТ не схвалена FDA для застосування у період грудного вигодовування, важливо обговорити відповідний час для відновлення ХМТ. Щоб збалансувати ризик рецидиву для матері з перевагою грудного вигодовування для дитини при розгляді питання про відновлення ХМТ, лікар повинен враховувати ймовірність того, що у пацієнтки виникне активність після пологів. Дані досліджень підтверджують наявність зв'язку між частотою рецидивів після пологів і попередньої активності захворювання за рік до вагітності (Vukusic S. et al., 2004). Найбільшм предиктором післяпологового рецидиву була вища частота рецидивів у річному обчисленні за 2 роки до вагітності (Hughes S.E. et al., 2014). Для жінок із підвищеним ризиком рецидиву слід обговорити переваги відновлення ХМТ порівняно з ризиком рецидиву при грудному вигодовуванні. Жінки, які відмовилися від грудного вигодовування для відновлення ХМТ або

просто не хочуть годувати грудьми, повинні відновити ХМТ через 7–10 днів після пологів (Thone J. et al., 2017).

### Вплив грудного вигодовування і активність РС

Дані про вплив грудного вигодовування на частоту рецидивів після пологів при РС суперечливі, і загалом, пацієнтці рекомендується прийняти інформоване рішення. У ряді досліджень виявлено перевагу грудного вигодовування для жінок із РС. Так, в невеликому проспективному дослідженні жінки, які практикували грудне вигодовування, мали у 5 разів нижчу ймовірність рецидиву протягом року після вагітності порівняно з тими, хто цього не робив (Langer-Gould A. et al., 2009). Метааналіз впливу грудного вигодовування на частоту рецидивів показав, що у жінок, які годують грудьми, ризик рецидиву у післяпологовий період у 2 рази нижчий, ніж у жінок, у яких його не було (Pakpoor J. et al., 2012). Нижчий ризик рецидиву протягом 6 міс після пологів спостерігали у жінок, які вважали за краще годувати грудьми, виключно порівняно з тими, хто цього не робив, і порівняно з тими, хто відновив ХМТ протягом 30 днів після пологів (Hellwig K. et al., 2015). За даними недавнього дослідження триваліше грудне вигодовування забезпечує годувальниці захист від розвитку РС. У цьому контрольованому дослідженні сукупна тривалість грудного вигодовування протягом  $\geq 15$  міс була пов'язана зі зниженим ризиком розвитку РС порівняно з  $< 4$  міс грудного вигодовування (Langer-Gould A. et al., 2017). При поновленні ХМТ важливо враховувати, що пацієнтки з вищою активністю захворювання перед вагітністю і/або у період вагітності частіше вважають за краще не годувати грудьми і відновити прийом ХМТ після пологів (Rankin K., Bove R., 2018). На сьогодні очевидно, що грудне вигодовування є безпечним для жінок із РС, і виключно грудне вигодовування може бути корисним доти, поки харчові добавки не будуть включені в раціон дитини. У пацієнток, які хочуть годувати грудьми, але мають високий ризик післяпологового рецидиву, захисною стратегією є щомісячне застосування кортикостероїдів (De Seze J. et al., 2004). З метою моніторингу жінок, які годують грудьми, щоб допомогти виявити субклінічну активність РС і тих, кому може знадобитися ХМТ раніше, ніж планувалося, рекомендується після пологів проводити регулярний скринінг МРТ з гадолінієм, за яким знову слід годувати грудьми з відстрочкою у 24 год (Rankin K., Bove R., 2018). Жінок з РС необхідно заохочувати до грудного вигодовування з можливим сприятливим ефектом виключно грудного вигодовування (Canibano B. et al., 2020).

### Вагітність від чоловіків із РС

Є обмежені дані про можливий перебіг та наслідки вагітностей від чоловіків, хворих на РС, які отримують ХМТ. У популяційному дослідженні вагітностей від 202 чоловіків із РС, які отримували ІФ- $\beta$  або ГА, відмінностей у середній масі тіла при народженні та гестаційному віці не виявлено порівняно з батьками без РС (Lu E. et al., 2014). Крім того, батьківський РС і пов'язані з РС клінічні фактори не були достовірно пов'язані з наслідками пологів. Досі відсутні дані про вплив інших ХМТ, які застосовують для лікування при РС, на фертильність чоловіків.

Після пологів жінки з РС стикаються з проблемою балансу між своїми потребами і потребами дитини. Своєчасність відновлення ХМТ є важливою складовою післяпологового періоду.

### Висновки

У той час як нові та ефективніші ХМТ стають доступними для лікування, жінки з РС все частіше віддають перевагу вагітності. Інформування про безпечне й ефективне застосування ХМТ, а також про зміну активності захворювання в період вагітності та після пологів життєво необхідні. Відповідальність за рішення щодо грудного вигодовування та відновлення ХМТ після пологів діляться між пацієнткою і лікарем, але з відповідним обговоренням ризиків і вигод. Особливу увагу слід приділяти жінкам, які мають високу активність захворювання або застосовують препарати ХМТ, що можуть викликати ефект «віддачі». Оцінюючи на сьогодні ситуацію в цілому, жінки можуть і повинні відчувати впевненість в управлінні перебігом РС у репродуктивному віці. Водночас ситуація, з якою стикається жінка з РС, яка планує вагітність (або з незапланованою вагітністю), становить складний баланс між здоров'ям матері та майбутньої дитини, у досягненні якого важлива роль відводиться неврологу.



## Список використаної літератури

- Бараненко А.Н., Криничная И.П., Тягло Ю.П. и др.** (2018) Рассеянный склероз у детей. Укр. мед. часопис, 1(2)(123): 30–33.
- Alroughani R., Alowayesh M.S., Ahmed S.F. et al.** (2018) Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*, 90: e840–e846. doi: 10.1212/WNL.0000000000005065.
- Amato M.P., Portaccio E.** (2015) Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*, 29: 207–220. doi: 10.1007/s40263-015-0238-y.
- Bove R., Alwan S., Friedman J.M. et al.** (2014) Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 124: 1157–1168. doi: 10.1097/AOG.0000000000000541.
- Bove R., Rankin K., Chua A.S. et al.** (2018) Oral contraceptives and MS disease activity in a contemporary real-world cohort. *Mult. Scler.*, 24: 227–230. doi: 10.1177/1352458517692420.
- Canibano B., Deleu D., Mesraoua B. et al.** (2020) Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J. Drug Assess.*, 9(1): 20–36. doi: 10.1080/21556660.2020.1721507.
- Cavalla P., Rovei V., Masera S. et al.** (2006) Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol. Sci.*, 27: 231–239. doi: 10.1007/s10072-006-0676-x.
- Compston A., Coles A.** (2008) Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648): 1502–1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620.
- Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M. et al.** (1998) Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N. Engl. J. Med.*, 339: 285–291. doi: 10.1056/NEJM199807303390501.
- De Seze J., Chapelotte M., Delalande S. et al.** (2004) Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 10: 596–597. doi: 10.1191/1352458504ms-1079sr.
- D’Hooghe M.B., Nagels G., Bissay V., De Keyser J.** (2010) Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 16: 773–785. doi: 10.1177/1352458510367721.
- Elliott A.B., Chakravarty E.F.** (2010) Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Womens Health (Lond.)*, 6: 431–442. doi: 10.2217/WHE.10.24.
- Ferraro D., Simone A.M., Adani G. et al.** (2017) Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol. Sci.*, 38: 1453–1459. doi: 10.1007/s10072-017-2999-1.
- Finer L.B., Zolna M.R.** (2011) Unintended pregnancy in the United States: Incidence and disparities, 2006. *Contraception*, 84: 478–485. doi: 10.1016/j.contraception.2011.07.013.
- Finkelsztejn A., Brooks J.B., Paschoal F.M.Jr., Fragoso Y.D.** (2011) What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*, 118: 790–797. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x.
- Fong A., Chau C.T., Quant C. et al.** (2018) Multiple sclerosis in pregnancy: Prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 31: 382–387. doi: 10.1080/14767058.2017.1286314.
- Fragoso Y.D., Boggild M., Macias-Islas M.A. et al.** (2013) The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 115: 154–159. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.024.
- Grinstead L., Heltberg A., Hagen C., Djursing H.** (1989) Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J. Intern. Med.*, 226: 241–244. doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb01387.x.
- Hellwig K., Correale J.** (2013) Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.*, 149: 219–224. doi: 10.1016/j.clim.2013.02.001.
- Hellwig K., Rockhoff M., Herbstritt S. et al.** (2015) Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol.*, 72: 1132–1138. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1806.
- Hellwig K., Geissbuehler Y., Sabido M. et al.** (2020) Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J. Neurol.*, 267: 1715–1723. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09762-y>.
- Herbstritt S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al.** (2016) Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study. *Mult. Scler.*, 22(6): 810–816. doi: 10.1177/1352458515623366.
- Holmqvist P., Hammar M., Landtblom A.M. et al.** (2010) Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil. Steril.*, 94: 2835–2837. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.045.
- Hughes S.E., Spelman T., Gray O.M. et al.** (2014) Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 20: 739–746. doi: 10.1177/1352458513507816.
- Houtchens M.K., Edwards N.C., Schneider G. et al.** (2018a) Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology*, 91: e1559–e1569. doi: 10.1212/WNL.0000000000006384.
- Houtchens M.K., Edwards N.C., Phillips A.L.** (2018b) Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology*, 91: e1570–e1578. doi: 10.1212/WNL.0000000000006382.
- Kanal E., Barkovich A.J., Bell C. et al.** (2013) ACR guidance document on MR safe practices: J. Magn. Reson. Imaging., 37: 501–530. doi: 10.1002/jmri.24011.
- Kelly V.M., Nelson L.M., Chakravarty E.F.** (2009) Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology*, 73: 1831–1836. doi: 10.1212/WNL.0b013e318c3f27d.
- Langer-Gould A., Huang S.M., Gupta R. et al.** (2009) Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 66: 958–963. doi: 10.1001/archneurol.2009.132.
- Langer-Gould A., Smith J.B., Hellwig K. et al.** (2017) Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 89: 563–569. doi: 10.1212/WNL.0000000000004207.
- Lebrun C., Le Page E., Kantarci O. et al.** (2012) Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Mult. Scler.*, 18: 1297–1302. doi: 10.1177/1352458511435931.
- Lu E., Zhu F., Zhao Y. et al.** (2014) Birth outcomes of pregnancies fathered by men with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 20(9): 1260–1264.
- MacDonald S.C., McElrath T.F., Hernandez-Diaz S.** (2019) Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. *Am. J. Epidemiol.*, 188: 57–66. doi: 10.1093/aje/kwy197.
- Magyari M.** (2015) Role of socio-economic and reproductive factors in the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 132: 20–23. doi: 10.1111/ane.12426.
- Montalban X., Gold R., Thompson A.J. et al.** (2018)ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 24(2): 96–120. doi: 10.1177/1352458517751049.
- Munger K.L., Aivo J., Hongell K. et al.** (2016) Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.*, 73: 515–519. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800.
- Nguyen A.L., Havrdova E.K., Horakova D. et al.** (2019) Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 28: 235–243. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.003.
- Pakpoor J., Disanto G., Lacey M.V. et al.** (2012) Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J. Neurol.*, 259: 2246–2248. doi: 10.1007/s00415-012-6553-z.
- Ponsonby A.L., Lucas R.M., van der Mei I.A. et al.** (2012) Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: The AusImmune Study. *Neurology*, 78: 867–874. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824c4648.
- Poser S., Poser W.** (1983) Multiple sclerosis and gestation. *Neurology*, 33: 1422–1427. doi: 10.1212/WNL.33.11.1422.
- Pozzilli C., De Giglio L., Barletta V.T. et al.** (2015) Oral contraceptives combined with interferon beta in multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2: e120. doi: 10.1212/NXI.0000000000000120.
- Rankin K., Bove R.** (2018) Caring for Women with Multiple Sclerosis Across the Lifespan. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 18: 36. doi: 10.1007/s11910-018-0846-2.
- Rejali M., Hosseini S.M., Kazemi Tabaei M.S., Etemadifar M.** (2016) Assessing the Risk Factors for Multiple Sclerosis in Women of Reproductive Age Suffering the Disease in Isfahan Province. *Int. J. Prev. Med.*, 7: 58. doi: 10.4103/2008-7802.178532.
- Roux T., Courtillot C., Debs R. et al.** (2015) Fecundity in women with multiple sclerosis: An observational mono-centric study. *J. Neurol.*, 262: 957–960. doi: 10.1007/s00415-015-7663-1.
- Runmarker B., Andersen O.** (1995) Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain*, 118: 253–261. doi: 10.1093/brain/118.1.253.
- Spence R.D., Voskuhl R.R.** (2012) Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front. Neuroendocrinol.*, 33: 105–115. doi: 10.1016/j.ynrne.2011.12.001.
- Thiel S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al.** (2016) Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis – A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult. Scler.*, 22(6): 801–809. doi: 10.1177/1352458516634872.
- Thone J., Thiel S., Gold R., Hellwig K.** (2017) Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opin. Drug Saf.*, 16: 523–534. doi: 10.1080/14740338.2017.1311321.
- Vaughn C., Bushra A., Kolb C., Weinstock-Guttman B.** (2018) An Update on the Use of Disease-Modifying Therapy in Pregnant Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 32: 161–178. doi: 10.1007/s40263-018-0496-6.
- Voskuhl R.R., Wang H., Wu T.C. et al.** (2016) Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.*, 15: 35–46. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00322-1.
- Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. et al.** (2004) Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 127: 1353–1360. doi: 10.1093/brain/awh152.

Wallin M.T., Culpepper W.J., Campbell J.D. et al. (2019) The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology*, 92: e1029–e1040. doi: 10.1212/WNL.00000000000007035.

Xiao W.L., Liu X.Y., Liu Y.S. et al. (2017) The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts—a meta-analysis. *Reprod. Toxicol.*, 69: 99–105. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.02.006.

## Рассеянный склероз и беременность

А.Н. Бараненко

**Резюме.** Рассеянный склероз (РС) поражает преимущественно женщин репродуктивного возраста. Данные, подтверждающие снижение активности заболевания в период беременности, а также эффективность болезнь-модифицирующей терапии, способствовали тому, что все больше женщин с РС рассматривают возможность беременности. Это приводит к тому, что неврологи все чаще сталкиваются с проблемами, связанными с беременностью, у пациенток с РС, включая контрацепцию, фертильность, рецидивы в период беременности и после родов, безопасность ребенка, а также грудное вскармливание. Накопленные к настоящему времени данные позволяют врачу и женщине с РС принять информированное решение.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, беременность.

## Multiple sclerosis and pregnancy

O.M. Baranenko

**Summary.** Multiple sclerosis (MS) primarily affects women of childbearing age. Data confirming a decrease in disease activity during pregnancy, as well as the effectiveness of disease-modifying therapy have contributed to the fact that more women with MS are considering the possibility of pregnancy. This leads to the fact that neurologists are more often faced with problems associated with the pregnant of patients with MS, including contraception, fertility, relapses during pregnancy and after childbirth, child safety, as well as breastfeeding. The data accumulated to date allow a doctor and a woman patient with MS to make an informed decision.

**Key words:** multiple sclerosis, pregnancy.

### Адреса для листування:

Бараненко Олександр Миколайович

49044, Дніпро, вул. В. Вернадського, 9

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології

E-mail: faithalexandr@i.ua

Одержано 16.07.2020