

Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом

О.А. Тихоновская, А.Ю. Пинчук, В.М. Алифирова, Н.Ф. Мусина

Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Томск)

Немаловажное значение в формировании гинекологической патологии имеют органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС). Рассеянный склероз (РС) и иммуномодулирующая терапия, применяемая у пациентов с данным заболеванием, оказывают значительное влияние на менструальную и репродуктивную функции, течение беременности и родов. Бесплодие у пациентов с РС обусловлено, с одной стороны, психологическими и сексуальными проблемами, с другой – формированием вторичной недостаточности гонад. Акушерские исходы у женщин с РС значимо не отличаются от таковых в общей популяции, но некоторые особенности течения беременности и родов заслуживают внимания и требуют междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: рассеянный склероз, фертильность, беременность, роды, иммуномодулирующая терапия.

В структуре гинекологических заболеваний большое место занимают нарушения менструального цикла и преждевременное угасание функции яичников, ведущее к бесплодию. В работах, посвященных изучению репродуктивного здоровья у женщин с неврологическими заболеваниями, было показано, что органическая патология со стороны головного и спинного мозга нередко приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, клиническим проявлением которой являются нарушения менструального цикла и бесплодие. Эндокринное бесплодие регистрируется у 48,3% женщин [2], нарушения менструального цикла обычно возникают вскоре после начала неврологического заболевания у 38,1–42,2% женщин, преимущественно по типу олиго- и аменореи [24]. Кроме того, женщины с РС имеют предрасположенность к развитию преждевременного угасания функции яичников [12]. Тот факт, что РС является иммунопосредованным хроническим нейродегенеративным заболеванием, распространенным среди женщин репродуктивного возраста примерно в два раза чаще, чем среди мужчин [60], делает вопросы, связанные с ролью РС в формировании гинекологической патологии и его влиянием на течение беременности и родов, особенно актуальными.

V. Tomassini et al. было установлено, что нарушение центральной регуляции при РС приводит к дефициту эстрогенов, прогестерона и тестостерона, в то же время половые гормоны играют роль в модуляции активности заболевания и повреждения головного мозга [62]. По мнению Е.В. Предтеченской, нарушения менструального цикла (гипоменструальный синдром или кровотечения в пубертатном возрасте) часто становятся истинным дебютом РС [3]. Кроме того, такие гормональные изменения, как повышение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина у пациенток с РС, могут обуславливать снижение фертильности [31].

Для объяснения высокой доли бездетных среди больных РС необходимо учитывать различные факторы. Инфертильность может быть обусловлена многочисленными параметрами, включая сексуальные дисфункции и гормональные изменения [10]. Исследования 73 пациенток с

РС в Германии показали, что средний срок наступления беременности от начала ее планирования у них составил 4 мес, что свидетельствует об отсутствии снижения фертильности у женщин с РС [35]. Однако в исследование были включены женщины, которые уже были матерями, а женщины с ограниченной фертильностью не были приняты во внимание. По результатам другого исследования установлена более высокая потребность во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) у пациенток с РС по сравнению с населением в целом [45].

Пациенты с РС даже с легкими неврологическими нарушениями в 73% случаев предъявляют жалобы на сексуальные дисфункции: снижение либидо, вагинальной чувствительности, трудности в достижении оргазма и др. [22, 61, 68]. Несмотря на сходное семейное положение, у пациентов с РС по сравнению со здоровыми пациентами была отмечена значительно более низкая частота половых контактов [68]. Сексуальной дисфункции в определенной степени способствуют связанные с РС физические нарушения: усталость, мышечная слабость, ограничения координации, боли, спастичность, нарушения чувствительности. Нельзя недооценивать и роль психологических факторов при данной патологии. Манифестации указанных сексуальных и психологических проблем способствуют и лекарственные препараты, используемые при симптоматическом лечении РС, такие как баклофен, ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин) [4].

Вызывает интерес влияние иммуносупрессивного лечения РС, в частности, митоксантрона, на фертильность. В ретроспективном исследовании FEMIMS, включавшем 189 женщин с РС в возрасте до 45 лет, получавших митоксантрон, лекарственно-индуцированная аменорея была диагностирована у 48 (26%) пациенток [14]. Следует подчеркнуть, что частота аменореи возрастает при введении химиопрепаратов во время фолликулярной фазы менструального цикла [23]. Можно предположить, что ингибирование овариального цикла комбинированными оральными контрацептивами (КОК) способствует сохранению овариального резерва и предотвращению или, по крайней мере, отсрочиванию аменореи.

Часто женщины с РС обеспокоены тем, что заболевание может иметь пагубные последствия для беременности. При метаанализе 10055 родов у женщин с РС установлено, что акушерские исходы были почти такими же, как в общей популяции [47]. При аналогичном исследовании в Канаде также не выявлено значимого количества неблагоприятных исходов родов у 432 женщин с РС по сравнению с женщинами без РС [65]. Метаанализ результатов 22 исследований, опубликованных в период с 1983 по 2009 гг., не выявил повышенного риска развития гипотрофии и врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и неонатальной смертности детей женщин с РС [27]. Есть только отдельные сообщения о проблемах, связанных с беременностью: повышение частоты анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода и аспирации мекония у обследованных 200 женщин с РС [49]. Частота других осложнений беременности, в частности, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, была сопоставима с контрольной группой. В Норвегии в одном докладе опубликовано сообщение о гипотрофии новорожденных, родившихся у женщин с клиническими признаками РС [18]. В тайваньском исследовании 174 женщин с РС риск преждевременных родов был выше по сравнению с 1392 женщинами группы контроля [13]. По данным В.А. Mueller et al., J. Dahl et al., A. Jalkanen et al., частота оперативного родоразрешения (акушерские щипцы или вакуум-экстракция) была более высокой у пациентов с РС, показаниями для которого были слабость родовой деятельности и быстрая утомляемость [19, 45, 49]. Частота родоразрешения путем кесарева сечения у пациентов с РС варьирует в диапазоне от 10 до 40% [27]. В целом на выполнение абдоминального родоразрешения и у пациенток без РС наряду с медицинскими показаниями влияют социальные, религиозные и культурные факторы.

Выбор оперативного родоразрешения у пациенток с РС в значительной степени зависит от потенциально возможного возникновения таких симптомов, как спастичность, слабость мышц промежности, усталость. Однако сам по себе факт того, что женщина страдает РС, не является причиной для выбора данного способа родоразрешения вместо родов через естественные родовые пути. Только акушерские показания и особенности течения РС в совокупности должны быть учтены при выборе метода родоразрешения индивидуально для каждой пациентки. По данным С. Confavreux et al., способ родоразрешения и использование эпидуральной анестезии не влияют на частоту послеродовых рецидивов [15].

Необходимо принять во внимание, что при формировании когорты пациентов, участвующих в исследованиях, в первую очередь учитываются низкие показатели по стандартной шкале EDSS [45, 65]. Данные о частоте осложнений беременности и родов у женщин с тяжелой инвалидностью встречаются редко, и, очевидно, их сбор будет значительно затруднен, так как женщины с тяжелой степенью неврологического дефицита обычно стараются избежать беременности. Кроме того, более высокая частота ожирения у женщин с РС, возникающая, возможно, из-за низкой физической активности в связи с инвалидностью, может играть роль в повышении риска осложнений во время беременности и родов [10].

Темой, безусловно требующей дальнейшего изучения у пациентов с РС, планирующих беременность, является влияние на течение и исходы беременности терапии, используемой для лечения РС. Она включает иммуномоду-

лирующие и иммуносупрессивные препараты, кортикостероиды, а также симптоматические лекарственные средства. Поскольку нет достоверных данных, касающихся безопасности терапии РС во время беременности, как правило, рекомендуется прекратить иммуномодулирующую терапию (интерферон- β или глатирамера ацетат) после незащищенного полового акта или сразу при диагностировании беременности [10]. Хотя сведения, касающиеся лекарственного воздействия на беременность, главным образом ограничены первыми неделями беременности, они имеют особое значение для составления индивидуальной программы ведения беременности у женщин с РС. R. Boskovic et al. опубликовали сообщение о значительном увеличении частоты самопроизвольных аборт и развития гипотрофии плода после воздействия интерферона- β [11]. Эти данные были подтверждены в других обзорах [6, 36], а в других они были опровергнуты [28, 34, 54, 57–59, 67]. Опрос десяти пациенток, которые продолжали терапию интерфероном- β или глатирамера ацетатом в течение всей беременности и в послеродовом периоде, не выявил увеличения частоты самопроизвольных абортов, но отмечался более низкий вес ребенка при рождении и частые преждевременные роды [36]. В целом, данные о применении интерферона- β и глатирамера ацетата позволяют предположить относительную безопасность их приема до наступления беременности.

В опубликованных данных о влиянии натализумаба на течение беременности у 40 пациенток не установлено повышение риска невынашивания беременности, задержки роста плода и врожденных пороков развития [8, 39, 43]. Однако, учитывая отсутствие на настоящий момент убедительных данных о влиянии натализумаба на плод (категория С по американской классификации Food and Drug Administration (FDA), согласно руководству The European Medicines Agency (EMA), использование натализумаба во время беременности не рекомендуется и возможно только в случае наличия строгих показаний [63].

Доклинические испытания препарата финголимод показали увеличение частоты самопроизвольных абортов и сосудистых мальформаций, и в связи с этим его использование во время беременности не рекомендуется [10].

Прием глюкокортикоидов считается небезопасным во время первого триместра беременности, так как, по данным L. Park-Wyllie et al., они вызывают повышенный риск формирования расщепленной губы [53]. Кроме того, С. Gur et al. описали такие осложнения, как повышенная частота самопроизвольных абортов, преждевременных родов, гипотрофии новорожденных [32]. В случаях тяжелых рецидивов глюкокортикостероиды могут быть назначены в индивидуальном порядке. Использование глюкокортикоидов во втором и третьем триместрах беременности для терапии тяжелых обострений РС, по всей видимости, не является вредным для ребенка [26].

Химиотерапевтические препараты используются в качестве терапии второй или третьей линии при высокоактивном ремиттирующем или прогрессирующем течении РС, но в связи с высокой частотой побочных эффектов их применение ограничено. Метотрексат, а также другие химиотерапевтические препараты, противопоказаны во время беременности в связи с тератогенным действием и повышением частоты спонтанных абортов и врожденных пороков развития плода [52]. В соответствии с информацией производителей, циклофосфамид обладает мутагенными

свойствами, поэтому в случае его воздействия в течение первого триместра беременности рекомендовано проведение абортa. Согласно классификации FDA циклофосфамид отнесен в категорию D: это означает, что риск для плода известен, но в отдельных случаях потенциальная необходимость может превзойти риск. Опубликованы два сообщения об акушерских исходах после лечения пациенток с РС во время беременности митоксантроном (классифицируется в категории D по FDA) — имели место задержка роста плода без признаков врожденных пороков [20] и рождение ребенка с синдромом Пьера-Робена [41]. Что касается азатиоприна, который также относится к категории D по классификации FDA, на настоящий момент его тератогенный эффект не был установлен, однако у некоторых новорожденных диагностированы случаи лейко-и/или тромбоцитопении [10]. Таким образом, препараты категории D по классификации FDA не рекомендованы к применению во время беременности в связи с крайне высоким риском неблагоприятного воздействия на плод.

Ретроспективное исследование показало значительное снижение частоты рецидивов РС при введении иммуноглобулина во время беременности и в послеродовом периоде при отсутствии каких-либо серьезных побочных эффектов [5]. Тем не менее иммуноглобулины для внутривенного введения относят к категории C по FDA, и они не являются препаратами первой линии терапии РС, поэтому их использование во время беременности возможно только после строгой оценки пользы и риска для пациентки.

Во многих исследованиях сообщается, что грудное вскармливание не влияет на частоту рецидивов РС [37, 46, 50, 55, 66]. Однако, A. Langer-Gould et al. [48] и K. Hellwig et al. [38, 40] показали, что грудное вскармливание в послеродовом периоде снижает риск послеродовых рецидивов. Женщинам, принимавшим иммуномодулирующую терапию до беременности, не рекомендуется возобновлять лечение до завершения грудного вскармливания [17]. В то же время женщинам с агрессивным течением РС до беременности может быть предложено быстрое возобновление иммуномодулирующей терапии в послеродовом периоде для предотвращения обострений заболевания [44].

Достоверных данных об экскреции в грудное молоко глатирамера ацетата, интерферона- β -1a и интерферона- β -1b у человека не получено [7, 9, 16, 56]. В исследовании

Y.D. Frago et al. [28] сообщается о 9 матерях, которые кормили грудью в среднем в течение 3,6 мес, принимая глатирамера ацетат, при этом признаков негативного влияния на младенцев не было обнаружено. Однако клинические данные об использовании глатирамера ацетата и интерферонов- β во время грудного вскармливания ограничены.

Существует ряд доказательств, что финголимод, натализумаб и митоксантрон экскретируются в грудное молоко [29, 51, 64], поэтому следует избегать их назначения в период лактации.

Введение внутривенного иммуноглобулина может быть использовано во время кормления грудью для уменьшения рецидивов РС, при этом побочных эффектов на младенцев не было выявлено [5, 25, 33].

В послеродовом периоде назначение импульсной терапии метилпреднизолоном в течение 6 мес привело к снижению рецидивов РС в сравнении с группой контроля ($p=0,018$) [30]. Грудное вскармливание женщинами на фоне глюкокортикоидной терапии является в целом безопасным, поскольку экскреция кортикостероидов в грудное молоко минимальна [21]. Однако стероиды могут вызывать нежелательные явления у детей, включая задержку роста [42], поэтому необходимо свести их потенциальное воздействие к минимуму, что возможно, если кормление осуществляется через 4 час после введения низких и средних доз препарата и через 24–48 час после введения высоких [42].

Учитывая все вышеизложенное, продолжать лечение иммуномодулирующими препаратами во время беременности и кормления по возможности не следует [1, 4].

Препараты для симптоматического лечения РС, такие как спазмолитики, антидепрессанты, препараты для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и др., должны быть использованы во время беременности только после тщательной оценки пользы для матери и риска для плода.

В целом состояние репродуктивного здоровья у женщин с РС остается недостаточно изученным. Имеется много невыясненных и спорных вопросов, которые еще предстоит решить в ходе дальнейших исследований.

Список литературы

1. Белова А.Н., Качалина Т.С., Крутин В.Н. и др. Рассеянный склероз и беременность. Неврол. журн. 2010; 6: 4–10.
2. Кучерова И.В. Состояние репродуктивной системы у женщин, страдающих неврозом. Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
3. Предтеченская Е.В., Некрасова М.Ф. Половые гормоны в патогенезе рассеянного склероза. Нейроиммунология 2011; 3–4: 129–130.
4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М.: МЕД-пресс-информ, 2010.
5. Achiron A., Kishner I., Dolev M. et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J. Neurol. 2004; 251: 1133–1137.

6. Amato M.P., Portaccio E., Ghezzi A. MS Study Group of the Italian Neurological Society: Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. Neurology 2010; 75: 1794–1802.
7. Avonex (intramuscular interferon beta-1a) prescribing information (2011) http://www.avonex.com/pdfs/guides/Avonex_Prescribing_Information.pdf
8. Bayas A., Penzien J., Hellwig K. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis. Acta. Neurol. Scand. 2011; 124: 290–292.
9. Betaseron (interferon beta-1b) prescribing information (2011) http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Betaseron_PI.pdf
10. Borisow N., During A., Pfueller C.F. et al. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis. J. Neurol. 2011; 258: 103–110.

rosis: an overview of family planning and pregnancy. <http://www.epma-journal.com/content/3/1/9/>

11. *Boskovic R., Wide R., Wolpin J. et al.* The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65: 807–811.

12. *Cavalla P., Rovei V., Masera S. et al.* Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol. Sci.* 2006; 27: 231–239.

13. *Chen Y.H., Lin H.L., Lin H.C.* Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult. Scler.* 2009; 15: 606–612.

14. *Cocco E., Sardu C., Gallo P. et al. and the FEMIMS group.* Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult. Scler.* 2008; 14: 1225–1233.

15. *Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M. et al.* Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 285–291.

16. Copaxone (glatiramer acetate) prescribing information (2011) <http://www.sharedsolutions.com/pdfs/prescribinginformation.aspx>

17. *Coyle P.K., Christie S., Fodor P. et al.* Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. *Mult. Scler.* 2004; 10: 582–588.

18. *Dahl J., Myhr K.M., Daltveit A.K. et al.* Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2008; 255: 623–627.

19. *Dahl J., Myhr K.M., Daltveit A.K. et al.* Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 1961–1963.

20. *De Santis M., Straface G., Cavaliere A.F. et al.* The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology* 2007; 28: 696–697.

21. *De Seze J., Chapelotte M., Delalande S. et al.* Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004; 10: 596–597.

22. *Demirkiran M., Sarica Y., Uguz S. et al.* Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult. Scler.* 2006; 12: 209–214.

23. *Di Cosimo S., Alimonti A., Ferretti G. et al.* Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1065–1071.

24. *Falasci P., Martocchia A., Proietti A. et al.* High incidence of hyperandrogenism-related clinical signs in patients with multiple sclerosis. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2001; 22: 248–250.

25. *Ferrero S., Esposito F., Pretta S. et al.* Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2006; 6: 1823–1831.

26. *Ferrero S., Pretta S., Ragni N.* Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 115: 3–9.

27. *Finkelsztein A., Brooks J.B., Paschoal F.M. Jr. et al.* What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011; 118: 790–797.

28. *Fragoso Y.D., Finkelsztein A., Kaimen-Maciel D.R. et al.* Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs* 2010; 24: 969–976.

29. Gilenya (fingolimod) US prescribing information (2011) <http://www.pharma.us.novartis.com/cs/www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf>

30. *Greenberger P.A., Odeh Y.K., Frederiksen M.C. et al.* Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* 1993; 53: 324–328.

31. *Ginsted L., Heltberg A., Hagen C. et al.* Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J. Intern. Med.* 1989; 226: 241–244.

32. *Gur C., Diav-Citrin O., Shechtman S. et al.* Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod. Toxicol.* 2004; 18: 93–101.

33. *Haas J., Hommes O.R.* A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2007; 13: 900–908.

34. *Hellwig K., Agne H., Gold R.* Interferon beta, birth weight and pregnancy in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2009; 256: 830–831.

35. *Hellwig K., Brune N., Haghikia A. et al.* Reproductive counseling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 118: 24–28.

36. *Hellwig K., Gold R.* Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011; 258: 502–503.

37. *Hellwig K., Haghikia A., Agne H. et al.* Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1580–1581.

38. *Hellwig K., Haghikia A., Gold R.* Multiple sclerosis and pregnancy experience from a nationwide database. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 4): A273.

39. *Hellwig K., Haghikia A., Gold R.* Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult. Scler.* 2011; 17: 958–963.

40. *Hellwig K., Kuge M., Gold R. et al.* Exclusive breastfeeding reduces the risk of postpartum relapses a prospective study from the German MS and pregnancy registry. *Neurology* 2011; 76 (Suppl. 4): A273.

41. *Hellwig K., Schimrigk S., Chan A. et al.* A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2011; 307: 164–165.

42. *Hoes J.N., Jacobs J.W., Boers M. et al.* EULAR evidencebased recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals Rheumatic Dis.* 2007; 66: 1560–1567.

43. *Hoevenaren I.A., de Vries L.C., Rijnders R.J. et al.* Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 123: 430–433.

44. *Houtchens M.K., Kolb C.M.* Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J. Neurol.* 2013; 260: 1202–1214.

45. *Jalkanen A., Alanen A., Airas L.* Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group: Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult. Scler.* 2010; 16: 950–955.

46. *Jalkanen A., Airas L., Marttila R.J.* To breastfeed or not to breastfeed: effect of breastfeeding on postpartum disease activity in multiple sclerosis revisited. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 4): A610.

47. *Kelly V.M., Nelson L.M., Chakravarty E.F.* Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurol.* 2009; 73: 1831–1836.

48. *Langer-Gould A., Huang S.M., Gupta R. et al.* Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 958–963.

49. *Mueller B.A., Zhang J., Critchlow C.W.* Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186: 446–452.

50. *Nelson L.M., Franklin G.M., Jones M.C.* Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988; 259: 3441–3443.

51. Novantrone (mitoxantrone) prescribing information (2011) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s03_0s031lbl.pdf

52. *Nurmohamed L., Moretti M.E., Schechter T. et al.* Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205: 533.e1–533.e3.

53. *Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A. et al.* Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–392.

54. *Patti F., Cavallaro T., Lo Fermo S. et al.* Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J. Neurol.* 2008; 255: 1250–1253.

55. *Portaccio E., Ghezzi A., Hakiki B. et al.* Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145–150.

56. Rebif (subcutaneous interferon beta-1a) prescribing information (2011) http://www.emdserono.com/cmge.emdserono_us/en/images/rebif_tcm115_19765.pdf.
57. *Salminen H.J., Leggett H., Boggild M.* Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* 2010; 257: 2020–2023.
58. *Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M.S. et al.* Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult. Scler.* 2011; 17: 423–430.
59. *Sandberg-Wollheim M., Frank D., Goodwin T.M. et al.* Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 802–806.
60. *Sellner J., Kraus J., Awad A. et al.* The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis – a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 495–502.
61. *Sipski M.L., Behnegar A.* Neurogenic female sexual dysfunction: a review. *Clin. Auton. Res.* 2001; 11: 279–283.
62. *Tomassini V., Onesti E., Mainero C. et al.* Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 272–275.
63. Tysabri (natalizumab) European public assessment report (2011) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
64. Tysabri (natalizumab) prescribing information (2011) http://www.tysabri.com/pdfs/I61061-13_PI.pdf
65. *Van der Kop M.L., Pearce M.S., Dahlgren L. et al.* Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 41–50.
66. *Vukusic S., Confavreux C.* Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMIS. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108: 266–270.
67. *Weber-Schoendorfer C., Schaefer C.* Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult. Scler.* 2009; 15: 1037–1042.
68. *Zorzon M., Zivadinov R., Bosco A. et al.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult. Scler.* 1999; 5: 418–427.

Reproductive health of women with multiple sclerosis

O.A. Tikhonovskaya, A.Y. Pinchuk, V.M. Alifirova, N.F. Musina

Siberian State Medical University (Tomsk)

Keywords: multiple sclerosis, fertility, pregnancy, delivery, immunomodifying therapy.

Organic diseases of the central nervous system (CNS) are of utmost importance in the formation of gynecological pathology. Multiple sclerosis (MS) and immunomodifying therapy which is in use in patients with this disease have a significant effect on menstrual and reproductive functions, pregnancy and delivery in women with MS. Infertility in patients with MS is due, on the one

hand, to psychological and sexual problems and, on the other hand, to the secondary gonadal failure. Obstetric outcomes in women with MS do not differ significantly from those in the general population, but some specific characteristics of the course of pregnancy and delivery need attention and multidisciplinary approach.

Контактный адрес: Тихоновская Ольга Анатольевна – докт. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии леч. факультета СибГМУ Минздрава России. 634050 Томск, Московский тракт, д. 2. Факс: +7 (3822) 53-33-09. E-mail: Tikhonovskaya2012@mail.ru;

Пинчук А.Ю. – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии леч. факультета;

Алифилова В. М. – зав. каф. неврологии и нейрохирургии леч. факультета;

Мусина Н. Ф. – асс. каф. неврологии и нейрохирургии леч. факультета.