

Анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом: проспективное исследование

А.В. Мурашко¹, А.И. Муравин¹, Е.В. Попова^{2,3}, С.А. Рябов³

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Введение. Планирование и течение беременности у пациенток с рассеянным склерозом (РС) влечёт множество вопросов и требует комплексного подхода неврологов и акушеров-гинекологов.

Целью исследования было изучение особенностей течения беременности и родов у пациенток с РС.

Материалы и методы. В исследование включены 204 пациентки с ремиттирующим РС умеренной активности, планирующие беременность и принимающие препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), 1-й линии до наступления беременности. У 94 пациенток (1-я группа) за период наблюдения планируемая беременность наступила, а у 110 пациенток (2-я группа) — не наступила. Контрольную группу составили 50 здоровых женщин (3-я группа) с физиологически протекающей беременностью. Оценивали вероятность развития осложнений беременности, срок и метод родоразрешения, анестезиологическое пособие, массо-ростовые показатели новорожденных, вероятность развития обострений и их тяжесть у пациенток с РС.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе чаще отмечались угрозы выкидыша и преждевременных родов, что, вероятно, связано с комплексом факторов (отмена ПИТРС, применение гормональной терапии обострений в период беременности). Высокая частота кесарева сечения в 1-й группе связана с необоснованной настороженностью акушеров-гинекологов и боязнью пациенток ухудшения течения РС. Частые обострения в период беременности связаны с отменой ПИТРС до беременности и несостоятельностью физиологической иммуносупрессии в период беременности.

Заключение. В России нет единого протокола ведения пациенток с РС в период планирования, во время беременности и в послеродовом периоде, что вызывает определенные трудности. Появляются данные в пользу возможного применения некоторых ПИТРС в период беременности и лактации, что, безусловно, будет способствовать минимизации рисков обострений и нарастания инвалидизации.

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

Адрес для корреспонденции: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

E-mail: ani_retake1@mail.ru. Попова Е.В.

Для цитирования: Мурашко А.В., Муравин А.И., Попова Е.В., Рябов С.А. Анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом: проспективное исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 5–9.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.1

Analysis of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a prospective study

Andrey V. Murashko¹, Aleksander I. Muravin¹, Ekaterina V. Popova^{2,3}, Sergey A. Ryabov³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Family planning for patients with multiple sclerosis (MS) raises many questions and requires an integrated approach from neurologists and obstetrician-gynaecologists.

The study **aimed** to define possible features of pregnancy and childbirth in patients with MS.

Materials and methods. 204 patients with definite moderate MS, who were planning a pregnancy and taking First-Line Disease-Modifying Therapies (DMTs) before pregnancy. First group included 94 patients with pregnancies; the second group consisted of 110 patients, who failed to conceive within a stated period of time; in the third group there were 50 healthy women with normal pregnancies. Probability of developing pregnancy complications, time and method of delivery, anaesthetic procedures, weight, and height of newborns were assessed, while in the groups of patients with MS the risk of exacerbations and severity of the complications were evaluated.

Results and discussion. In the first group, there were more frequent threats of miscarriage and preterm birth, which might have taken place due to a complex of factors (cancellation of DMTs, use of hormonal therapy for exacerbations during pregnancy). The high frequency of caesarean section in the first group was associated with the unreasonable alertness of obstetrician-gynaecologists and the fear of the patients that the course of MS would worsen. Frequent exacerbations during pregnancy were associated with the abolition of DMTs before pregnancy and the failure of physiological immunosuppression during pregnancy.

Conclusion. In Russia, there is no single protocol for managing patients with MS during the period of family planning, pregnancy, and the postpartum period, which causes certain difficulties. There is emerging evidence that certain DMTs can be prescribed during pregnancy and lactation, which will help minimize the risks of exacerbations and disability increase.

Keywords: multiple sclerosis, pregnancy, fertility, delivery, immune modulation therapy.

For correspondence: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: ani_retake1@mail.ru. Popova E.V.

For citation: Murashko A.V., Muravin A.I., Popova E.V., Ryabov S.A. [Analysis of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a prospective study]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 5–9. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.1

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, при котором отмечается частая инвалидизация лиц молодого, трудоспособного возраста. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям данным заболеванием женщины страдают в 2,5–3 раза чаще, чем мужчины [1]. Наиболее часто дебют заболевания приходится на возрастной интервал 18–45 лет, и у большинства пациенток имеются опасения в отношении возможности планирования беременности. Наиболее часто женщины, страдающие РС, опасаются инвалидизации в результате возможных обострений как в период беременности, так и после родоразрешения. Еще в конце XX в. данной категории больных активно не рекомендовали беременность [2]. Однако, учитывая появление препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), ситуация кардинальным образом изменилась.

Ретроспективные и проспективные наблюдательные исследования, а также данные регистров беременностей пациенток, получающих ПИТРС, показывают, что во время беременности течение заболевания не становится более агрессивным, а в период III триместра беременности активность РС значимо снижается, что связано с естественными иммунологическими реакциями в организме женщины в результате гормональной перестройки [3, 4]. Течение беременности сопровождается различными физиологическими изменениями в организме матери, которые позволяют материнскому организму вынашивать «генетически несовместимый» фетоплацентарный комплекс, приспособившая физиологию материнского организма к потребностям плода и обеспечивая его рождение. Как следствие, к комплексу данных адаптационных изменений в том числе относят инсулинорезистентность, «тромбофилическое» состояние во время беременности, относительную иммуносупрессию и гиперволемию. Молодые здоровые женщины в целом благополучно переносят перечисленные изменения.

Одним из важнейших адаптационных механизмов иммуноtolерантности во время беременности является сдвиг Т-хелперов в сторону превалирования Т2-клеток. Поэтому не удивительно, что у женщин, имеющих иммунные заболевания, связанные с Т1-хелперами (ревматоидный артрит, тиреодит или РС), отмечается некоторое улучшение во время беременности. После родоразрешения проис-

ходит обратное изменение иммунного статуса, что может сопровождаться к 3-му месяцу после родов повышением активности заболевания [5, 6].

Изучению возможного воздействия беременности на течение РС к настоящему времени посвящено большое количество исследований, в то время как вопросам возможного влияния заболевания на течение беременности со стороны акушеров-гинекологов уделяется не достаточно внимания. В связи с этим отмечается недопонимание между неврологами и акушерами-гинекологами.

Целью данного проспективного исследования было изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, страдающих РС.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование являлся сам факт планирования беременности у пациенток с ремиттирующим РС умеренной активности. Набор пациенток проводился с 2012 по 2014 г. В исследование были включены 204 пациентки с РС, которые наблюдались в течение 15 мес. Диагноз РС был подтвержден согласно клинко-МРТ критериям McDonald 2010 [7]. Пациентки находились на терапии инъекционными ПИТРС 1-й линии, которые отменялись по факту наступления беременности.

Пациентки с РС были разделены на 2 группы: пациентки с наступившей беременностью (1-я группа; $n=94$) и пациентки, у которых за период наблюдения планируемая беременность при наличии возможностей не наступила (2-я группа; $n=110$). В контрольную группу были включены здоровые женщины с физиологически протекающей беременностью (3-я группа; $n=50$).

В ходе исследования оценивали вероятность развития осложнений беременности, срок и метод родоразрешения, анестезиологическое пособие (при необходимости), а также вес, рост и состояние новорожденных. У пациенток с РС также оценивали вероятность развития обострений и их тяжесть на протяжении периода наблюдения.

Для статистической обработки полученных в ходе исследования данных использовали программное обеспечение Statistica 6.0. Количественные переменные описывали с помощью среднего арифметического (M) и стандартного

квадратического отклонения (σ). Категориальные переменные представлены с помощью количества наблюдений (доли в процентах). Сравнение групп по количественным переменным проводили с помощью t -теста Стьюдента, по категориальным — с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Для всех статистических тестов использовался двусторонний критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным данным все три группы статистически значимых различий по возрасту не имели: средний возраст в 1-й группе — $30,7 \pm 4,6$ года, во 2-й — $31,5 \pm 6,2$, в 3-й — $31,5 \pm 3,5$. По количеству перво- и повторнородящих 1-я и 3-я группы не различались (табл. 1).

У пациенток 1-й группы статистически значимо чаще регистрировались угроза преждевременных родов и угроза выкидыша по сравнению с данными показателями среди здоровых женщин (табл. 1).

Несмотря на существующие рекомендации в отношении возможности родоразрешения женщин с РС через естественные родовые пути, в данной группе кесарево сечение применялось статистически значимо чаще в сравнении с 3-й группой, где чаще наблюдались самопроизвольные роды (табл. 1). При этом слабость родовой деятельности не являлась основной причиной для проведения в данной

группе кесарева сечения, т. к. статистических различий по данному показателю не выявлено. Также одной из вероятной причин достоверных отличий по частоте родоразрешения путем кесарева сечения может быть необоснованная осторожность акушеров-гинекологов и боязнь пациенток ухудшения течения РС в результате естественных родов, сопряженных с высокой физической и психоэмоциональной нагрузкой.

В ходе анализа было отмечено, что во всех случаях, когда было необходимо медикаментозное обезболивание родов, использовали эпидуральную анестезию без отрицательного влияния на течение РС.

Детальный анализ массо-ростовых показателей новорожденных выявил, что в 1-й группе показатель по шкале Апгар был более низкий на 1-й минуте жизни, но к 5-й минуте показатели в двух группах сравнялись (табл. 2). В 1-й группе зарегистрирован 1 случай перинатальной смертности (преждевременные роды на сроке 34 нед гестации, гибель новорожденного на 5-е сутки вследствие дыхательной недостаточности из-за тяжелого врожденного порока — гипоплазии легких), что не превышает среднепопуляционных показателей.

Проведенное сравнение течения беременности у пациенток с РС и здоровых женщин выявило значимые различия по показателям «угроза выкидыша» и «угроза преждевременных родов», что, бесспорно, наталкивает на размыш-

Таблица 1. Течение беременности и родов у женщин 1-й и 3-й групп; n (%)

Table 1. Pregnancy and delivery in groups 1 and 3; n (%)

Параметр / Parameter	1-я группа / Group 1 ($n=94$)	3-я группа / Group 3 ($n=50$)	p
Количество беременных / Number of pregnant women			
первобеременные / primigravidas	60 (63,8%)	35 (70%)	>0,05
повторнородящие / multigravidas	34 (36,2%)	15 (30%)	
Осложнение беременности / Pregnancy complication			
токсикоз беременных / gestational toxicosis	10 (10,6%)	7 (14%)	0,5928
угроза выкидыша / miscarriage risk	50 (53,2%)	15 (30%)	0,0087
угроза преждевременных родов / risk of preterm birth	25 (26,6%)	5 (10%)	0,0298
ОРВИ / acute upper respiratory tract infections ($t \geq 38^\circ\text{C}$)	5 (5,3%)	3 (6%)	1
Родоразрешение / Delivery			
преждевременные роды (22–37 нед беременности) / preterm birth (22–37 weeks of gestational age)	5 (5,3%)	0	0,1635
слабость родовой деятельности / uterine inertia	10 (10,6%)	2 (4%)	0,1375
самопроизвольные роды / spontaneous delivery	35 (37,2%)	45 (90%)	<0,0001
кесарево сечение / caesarean section	59 (62,8%)	5 (10%)	<0,0001
кровотечение >1000 мл / hemorrhage (>1000 ml)	3 (3,2%)	1 (2%)	1

Таблица 2. Массо-ростовые показатели новорожденных ($M \pm \sigma$)

Table 2. Weight and height values of newborns ($M \pm \sigma$)

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 ($n=94$)	3-я группа / Group 3 ($n=50$)	t	p
Средняя масса новорожденных, г / Mean weight of newborns, g	2940,6 \pm 409,5	3590,3 \pm 335,2	1,23	>0,05
Средний рост новорожденных, см / Mean height of newborns, cm	46,2 \pm 4,3	50,3 \pm 1,6	0,89	>0,05
Оценка по шкале Апгар / Apgar score				
1-я минута / 1 st minute	7,5 \pm 0,23	8,1 \pm 0,13	2,27	<0,05
5-я минута / 5 nd minute	8,12 \pm 0,3	8,8 \pm 0,15	2,03	>0,05

Таблица 3. Характеристика течения РС в 1-й и 2-й группах ($M \pm \sigma$)

Table 3. Characteristics of MS course in groups 1 and 2 ($M \pm \sigma$)

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 (n = 94)	2-я группа / Group 2 (n = 110)	t	p
Возраст дебюта РС, годы / Age at MS onset, years	23,4±5,0	25,5±5,9	0,27	>0,05
Длительность заболевания, годы / Disease duration, years	7,9±2,5	6,8±3,0	0,28	>0,05
Количество обострений за весь период наблюдения / Number of exacerbations within the stated period of time, %	46 (48,9%)	38 (34,5%)	1,80	0,1802
Число получивших медикаментозную терапию / Patients who received pharmacotherapy	35 (37,2%)	27 (24,5%)	2,05	0,1524
Оценка по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) / Expanded Disability Status Scale (EDSS) score	1,5±0,4	2,5±0,3	3	<0,05

ления о возможном влиянии РС на течение беременности. Однако не стоит забывать о возможном наличии причинно-следственной связи между применяемыми до наступления беременности ПИТРС, воздействием их отмены по факту диагностирования беременности, а также возможным воздействием применяемой в период беременности гормональной пульс-терапии на повышение рисков развития данных осложнений беременности.

Пациенток с РС и врачей также интересует вопрос возможного влияния беременности на течение заболевания. В связи с этим был проведен детальный анализ активности заболевания в исследуемый интервал наблюдения, для чего сравнение проводилось между беременными и не беременными пациентками с РС (1-я и 2-я группы). Обе группы не различались по возрасту дебюта и длительности заболевания на момент включения в наблюдение (табл. 3), хотя у пациенток 2-й группы был более выраженный неврологический дефицит. За весь период исследования в 1-й группе обострения были выявлены в 48,9% случаев (44 обострения в период беременности и 2 обострения после родов в первые 3 мес). Обострением считалось появление новой симптоматики или усугубление уже имеющихся симптомов, приводящих к нарастанию неврологического дефицита по шкале EDSS на 1 балл и более, длящееся более 24 ч и при отсутствии других причин (например, инфекционных процессов). В 35 случаях данные обострения нуждались в проведении медикаментозной терапии, что достоверно не отличалось от данного показателя во 2-й группе. Для лечения обострений применялась гормональная пульс-терапия препаратом метилпреднизолоном по предварительному согласованию неврологов и акушеров-гинекологов. Отмена ПИТРС по факту наступления беременности и отсутствие медикаментозного контроля за заболеванием в период самой беременности является одним из факторов, лежащих в основе более высокой активности РС среди пациенток 1-й группы.

Данные ранее проведенных проспективных и ретроспективных исследований указывают на отсутствие статистических отличий по показателю активности заболевания между беременными и не беременными пациентками [3, 4]. В нашем исследовании полученные данные о более частых обострениях в период беременности могут указывать на то, что физиологическая иммуносупрессия во время беременности не всегда может быть сопоставима по эффективности в отношении активности заболевания с ПИТРС у беременных пациенток с РС.

Заключение

К настоящему времени в России нет единого протокола ведения пациенток с РС в период как планирования, так и самой беременности и в послеродовом периоде. Согласно инструкциям по применению зарегистрированных на территории России лекарственных средств для патогенетической терапии РС все препараты необходимо отменять заблаговременно до наступления беременности и восстанавливать терапию после родов только при завершении лактации. Это вызывает определенные трудности при планировании беременности, особенно при высокоактивном течении заболевания, когда отмена терапии ПИТРС 2-й линии часто приводит к возвращению активности РС. Частота встречаемости высокоактивного РС, согласно международным данным, не превышает 20–25% случаев от общей популяции больных [8], и имеющиеся к настоящему времени данные наблюдательных регистров дают возможность применять некоторые ПИТРС 2-й линии, если польза превышает риски¹. Значительно чаще наблюдается умеренная активность заболевания, при которой для терапии применяются ПИТРС 1-й линии. Среди препаратов данной группы есть как инъекционные, так и таблетированные формы, и не все из них можно применять до наступления беременности, что связано с возможным тератогенным эффектом². В связи с этим единым алгоритмом является назначение пациенткам с РС умеренной активности, планирующим беременность, в основном именно инъекционных ПИТРС.

Все больше данных появляется в отношении возможности применения инъекционных ПИТРС 1-й линии в период беременности [9–11]. Например, препараты глатирамера ацетат и бета-интерферон возможно продолжать применять в период беременности, что активно обсуждается специалистами по лечению РС. В сентябре 2019 г. Комитет по применению лекарственных средств у человека при Европейском агентстве по лекарственным средствам объявил о положительном решении по вопросу возможности применения бета-интерферона при беременности и в период грудного вскармливания у женщин, страдающих РС с обострениями, при наличии медицинских показаний. Это решение является основанием для внесения соответствующих изменений в инструкцию оригинального препарата

¹ – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри (РУ ЛСР-008582/10) от 28.09.2018 г.

² – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абаджио, ЛП-002520.

бета-интерферон-1a 44 мкг для подкожного применения, что позволит продолжать эффективную терапию во время беременности и в период лактации [12].

Бесперывное применение ПИТРС до наступления беременности, в период беременности и в послеродовой период

при сохраненной лактации, безусловно, будет способствовать существенной минимизации рисков возможных обострений и препятствовать нарастанию инвалидизации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.**

Список литературы

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: клиническое руководство. М.: Реал Тайм, 2011. 520 с.
2. Гусев В.А., Холопов Б.К. О провоцирующем влиянии беременности, родов и послеродового периода на различные формы рассеянного склероза. *Советская медицина* 1978; (12): 31–33.
3. Попова Е.В., Кукель Т.М., Муравин А.И. и др. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(10): 52–56.
4. Borisow N., Friedemann P., Ohlraun S. et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One* 2014; 9: e99106. DOI: 10.1371/journal.pone.0099106. PMID: 24901447.
5. Coyle P.K. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20: 42–59. DOI: 10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9. PMID: 24492810.
6. Buraga I., Popovici R.E. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 513160. DOI: 10.1155/2014/513160. PMID: 24977202.
7. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374.
8. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 761–784. DOI: 10.1212/CON.0000000000000331. PMID: 27261681.
9. Coyle P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 198–210. DOI: 10.1177/1756285616631897. PMID: 27134675.
10. Thiel S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. 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* 2016; 22: 801–809. DOI: 10.1177/1352458516634872. PMID: 26920382.
11. Herbristrit S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2016; 22: 810–816. DOI: 10.1177/1352458516633366. PMID: 26754804.
12. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, European Medicines Agency. Draft agenda for the meeting on 2–5 September 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-september-2019_en.pdf.

Поступила 04.09.2019

Принята в печать 11.10.2019

References

1. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. [Multiple sclerosis: a clinical guide]. Moscow: Real Time, 2011. 520 p. (In Russ.)
13. Gusev V.A., Kholopov B.K. [About the provoking effect of pregnancy, childbirth and the postpartum period on various forms of multiple sclerosis]. *Sovetskaya meditsina* 1978; (12): 31–33. (In Russ.)
14. Popova E.V., Kukel T.M., Muravin A.I. et al. [Retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2013; 113(10): 52–56. (In Russ.)
15. Borisow N., Friedemann P., Ohlraun S. et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One* 2014; 9: e99106. DOI: 10.1371/journal.pone.0099106. PMID: 24901447.
16. Coyle P.K. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20: 42–59. DOI: 10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9. PMID: 24492810.
17. Buraga I., Popovici R.E. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 513160. DOI: 10.1155/2014/513160. PMID: 24977202.
18. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374.
19. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 761–784. DOI: 10.1212/CON.0000000000000331. PMID: 27261681.
20. Coyle P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 198–210. DOI: 10.1177/1756285616631897. PMID: 27134675.
21. Thiel S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. 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* 2016; 22: 801–809. DOI: 10.1177/1352458516634872. PMID: 26920382.
22. Herbristrit S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2016; 22: 810–816. DOI: 10.1177/1352458516633366. PMID: 26754804.
23. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, European Medicines Agency. Draft agenda for the meeting on 2–5 September 2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-september-2019_en.pdf.

Received 04.09.2019

Accepted 11.10.2019

Информация об авторах: Мурашко Андрей Владимирович — д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Муравин Александр Ильич, лаборант, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Попова Екатерина Валерьевна — к.м.н., заведующая, Межкрупное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Россия; ассистент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

Рябов Сергей Андреевич — клинический ординатор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Information about the authors: Andrey V. Murashko, D. Sci. (Med.), Prof., Department of obstetrics and gynecology No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

Aleksandr I. Muravin, laboratory assistant, Department of obstetrics and gynecology No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

Ekaterina V. Popova, PhD (Med.), Head, Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; assistant, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

Sergey A. Ryabov, clinical postgraduate student, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.