

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кочеткова Анастасия Юрьевна

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ  
СКЛЕРОЗОМ

14.01.01 – акушерство и гинекология

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор Тихоновская О. А.  
доктор медицинских наук,  
профессор Алифирова В. М.

Томск – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Роль экстрагенитальных заболеваний в формировании гинекологической патологии	12
1.2. Роль рассеянного склероза в формировании гинекологической патологии	13
1.3. Роль половых стероидов в патогенезе рассеянного склероза	17
1.4. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на течение рассеянного склероза	23
1.5 Особенности течения беременностей и родов у женщин с рассеянным склерозом	25
1.6. Препараты, используемые для лечения рассеянного склероза, и беременность	27
1.7 Рассеянный склероз и лактация	30
1.8. Резюме	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Характеристика обследованных лиц	34
2.2 Методы исследования	38
2.3. Статистический анализ результатов исследования	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1. Клинико-демографическая характеристика женщин с рассеянным склерозом	49
3.2. Факторы и риск развития рассеянного склероза среди женщин	51
3.3. Клинико-демографическая характеристика пациенток с рассеянным склерозом репродуктивного возраста	52
3.4. Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с рассеянным склерозом	56

3.5. Особенности течения беременностей и родов женщин, больных рассеянным склерозом	59
3.6. Контрацепция у женщин, больных рассеянным склерозом	69
3.7 Сравнительный анализ гормонального статуса и степени инвалидизации пациенток с рассеянным склерозом	71
3.8 Система прогнозирования (математическая модель) раннего формирования недостаточности гонад у женщин с РС	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	100

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Нередко формирование гинекологической патологии может быть обусловлено различными экстрагенитальными заболеваниями. При изучении репродуктивного здоровья женщин с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) было установлено, что органическая патология ЦНС нередко ведет к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее инвалидизирующее аутоиммунное заболевание ЦНС, поражающее в первую очередь лиц молодого возраста [Compston A., Coles A., 2008; Белова А.Н., Качалина Т.С., Крупин В.Н. с соавт., 2010; Marrie R. A., Horwitz R. I., 2010; Niedziela N. M., Adamczyk-Sowa M., Pierzchała K., 2014], и в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Клинически симптомы заболевания как правило появляются в репродуктивном возрасте [Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M. et al., 2000; Sellner J., Kraus J., Awad A. et al, 2011; Etemadifar M., Sajjadi S., Nasr Z. et al., 2013; Celik D. B., Poyraz E. Ç., Bingöl A. et al., 2013]. Этиология РС окончательно не изучена, однако, обсуждается роль генетических и эпигенетических факторов [Ascherio A., Munger K. L., 2007; Alonso A., Hernán M. A., 2008; Compston A., Coles A., 2008; Ebers G. C., 2008; Baranzini S., 2009; Simpson S., Blizzard L., Otahal P. et al., 2011]. По данным А. Zorgdrager и J. De Keyser (1997) женщины с ремиттирующим типом течения РС в отличие от первично-прогрессирующего отмечают ухудшение клинического течения заболевания в конце второй фазы менструального цикла. P. Holmqvist et al. (2009) при обследовании женщин с ремиттирующим типом течения РС существенных различий в выраженности симптомов заболевания в различные фазы менструального цикла не выявили.

Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что половые гормоны могут влиять на аутоиммунный процесс при РС. Установлено, что тестостерон и эстрадиол являются факторами

превенции РС, подавляя реактивный глиоз и пролиферацию астроцитов - процессы, препятствующие регенерации аксонов в ЦНС [Foroughipour A., 2012; Benedek et al., 2017]. Введение прогестерона при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите также ведет к снижению глиоза [Garay L., Gonzalez Giqueaux P., Guennoun R. et al., 2017]. S. Giatti et al. (2015) продемонстрировали, что введение дигидротестостерона при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите уменьшает тяжесть течения заболевания.

Учитывая, что течение РС в определенной мере коррелирует с концентрациями половых стероидных гормонов на протяжении менструального цикла, представляется логичным назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с целью контрацепции женщинам с данным заболеванием, однако их влияние на аутоиммунный процесс при РС окончательно не изучено.

Известно, что в большинстве случаев беременность оказывает протективное воздействие на течение РС [Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. et al., 2004], не оказывая влияния на долгосрочный прогноз заболевания [Tsui A., Lee M. A., 2011; Finkelsztejn A., Brooks J. B. B., Paschoal Jr. F. M. et al., 2011; Altintas A., Najjar B., Gozubatik-Celik G. et al., 2015; Bsteh G., Ehling R., Lutterotti A. et al., 2016; McKay K. A., Jahanfar S., Duggan T. et al., 2016].

По данным Ю. Ю. Орловой с соавт. (2005) у большинства пациентов с РС выявлена низкая спонтанная и стимулированная продукция провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма и противовоспалительного цитокина IL-4, однако у части больных, напротив, отмечается высокая продукция этих цитокинов. Уменьшение клинических проявлений РС при беременности может быть обусловлено влиянием эстриола, который стимулирует продукцию противовоспалительного IL-10 и угнетает секрецию провоспалительных IL-6 и IL-17 [Предтеченская Е. В., 2011].

В целом особенности репродуктивного здоровья женщин при РС, влияние половых стероидов на клиническое течение заболевания недостаточно исследованы. Важным представляется изучение репродуктивного здоровья женщин, больных РС в различные возрастные периоды, сопоставление полученных данных со степенью инвалидизации пациентов.

**Степень разработанности проблемы.** Вклад в изучение фертильности при РС внесли К. Hellwig et al. (2008); А. Jalkanen et al. (2010); N. Borisow et al. (2012); J. Thöne et al. (2015).

В исследованиях М. L. Van der Kop et al. (2009); R. Bove et al. (2014); М. Fabian (2016); J. P. Cuello et al. (2017); А. Goldacre et al. (2017) выявлено, что акушерские исходы женщин, больных РС, такие же, как в общей популяции. При этом в исследованиях J. Dahl et al. (2008) и Y. H. Chen et al. (2009) установлено, что у женщин с РС риск гипотрофии плода и преждевременных родов был выше по сравнению с женщинами группы контроля.

Применение КОК у женщин с РС изучалось в работах L. Villard-Mackintosh et al. (1993); M. Thorogood et al. (1998); M. A. Hernan et al. (2000); A. Alonso et al. (2005), P. Holmqvist et al. (2010), G. Gava et al. (2014); К. Hellwig et al. (2016), L. B. Zapata et al. (2016), при этом полученные данные носят противоречивый характер. Два когортных исследования, проводимых в 1998 и 2000 гг. [Thorogood M. et al., 1998; Hernan M. A. et al., 2000], не выявили влияния КОК на течение РС. В исследовании L. B. Zapata et al. (2016) показано, что КОК не ухудшают течение РС. Однако по данным А. Alonso et al. (2005), у пациенток, использующих КОК, обнаружены менее выраженные поражения головного мозга РС по сравнению с пациентками, не использующими КОК, что указывает на возможное положительное действие КОК на течение РС.

Таким образом, как в отечественной, так и в зарубежной литературе отсутствуют исследования, которые комплексно оценивают репродуктивное

здоровье женщин, больных РС, в раннем и позднем репродуктивном возрасте.

**Цель исследования:**

Оценить особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом, в различные возрастные периоды и исследовать влияние половых стероидов на клиническое течение заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Изучить заболеваемость и распространенность рассеянного склероза у женщин в Томской области.
2. Провести анализ акушерско-гинекологического и неврологического анамнеза у пациенток с рассеянным склерозом.
3. Оценить фертильность, гормональный статус и степень инвалидизации пациенток с рассеянным склерозом в раннем и позднем репродуктивном возрасте.
4. Определить влияние комбинированных оральных контрацептивов на клиническое течение рассеянного склероза и формирование инвалидизации у пациенток с этой патологией.

**Научная новизна:** Изучены распространенность и заболеваемость РС у женщин, установлена принадлежность Томской области к зоне высокого риска развития РС среди женщин. Впервые проведена оценка особенностей гормонального статуса и степени инвалидизации пациенток с РС в раннем репродуктивном и позднем репродуктивном возрасте женщин. Изучено влияние комбинированных оральных контрацептивов на степень инвалидизации пациенток. Идентифицированы факторы риска снижения стероидсинтетической функции яичников при РС, предикторами которой являются: степень тяжести РС, оцененная по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке с оценкой баллов по шкале EDSS; среднегодовая скорость прогрессирования заболевания; концентрации ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S и количество антральных фолликулов. Впервые

разработана прогностическая модель риска раннего снижения стероидсинтетической функции яичников при РС.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные данные расширяют знания о влиянии половых стероидов на степень инвалидизации при РС и могут служить теоретической предпосылкой для разработки новых способов лечения данной патологии. Проведенный анализ особенностей репродуктивного здоровья женщин с РС и внедрение в клиническую практику разработанной прогностической модели риска раннего снижения стероидсинтетической функции яичников при данном заболевании позволят персонифицировать оказание лечебной помощи этой группе пациентов.

**Методология и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование женщин с достоверным диагнозом РС (n=297) в Томской области. Кроме того, проведено проспективное исследование в параллельных группах и исследование случай-контроль женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (n=75), с достоверным диагнозом РС. В соответствии с целями и задачами исследования пациентки были разделены на две группы в зависимости от возраста. Первую группу составили пациентки в возрасте 22-35 лет (n=38), вторую группу – женщины в возрасте 36-45 лет (n=37).

Распространенность РС рассчитывалась как количество женщин с достоверным диагнозом РС, проживающих на данной территории, на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость РС – число новых случаев РС у женщин на 100 тыс. женского населения. Для получения демографических сведений использовались данные федеральной службы государственной статистики по Томской области.

Диагностический алгоритм исследования включал сбор жалоб пациенток, данных о течении РС, акушерско-гинекологическом анамнезе, соматическом статусе. Также проводилось обследование, включающее неврологический осмотр, стандартные лабораторные исследования, микробиологические анализы влагалищного секрета и цервикальной слизи,



мазки на онкоцитологию с шейки матки, ультразвуковое сканирование органов малого таза. Кроме того, проводились консультации терапевта, оториноларинголога, офтальмолога.

Дополнительно к медико-экономическому стандарту обследования проведен опрос всех женщин по аспектам медико-социального анамнеза, соматических и гинекологических заболеваний, особенностей течения РС.

Количественная оценка функциональных нарушений при РС проводилась по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale) с учетом 8 функциональных систем (пирамидная; мозжечковая; стволовая; чувствительная; функция тазовых органов; зрительная; церебральная; другие функции, другие неврологические симптомы, связанные с РС), предложенной Джоном Куртцке в 1983 г. [Kurtzke J.F., 1983].

Для оценки гормонального статуса у всех пациенток определяли концентрации в сыворотке крови ФСГ, свободного тестостерона, АМГ методом твердофазного ИФА и ДГЭА-S методом иммунохемилюминисцентного анализа.

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациенток.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Показатель распространенности рассеянного склероза у женщин Томской области свидетельствует о высоком риске развития данной патологии в этой зоне и тенденции к росту заболеваемости в последние годы.

2. Установлено снижение овариального резерва и стероидсинтетической функции яичников у женщин с рассеянным склерозом как в раннем, так и в позднем репродуктивном возрасте, сопровождающееся гипергонадотропным состоянием и снижением синтеза андрогенов, однако бесплодие в большинстве случаев носит добровольный характер.

3. Более легкая степень инвалидизации наблюдается у женщин, использовавших комбинированные оральные контрацептивы до и после

дебюта рассеянного склероза, что демонстрирует нейропротективные свойства входящих в их состав компонентов, которые также снижают темпы формирования вторичной недостаточности гонад.

**Степень достоверности и апробация.** Степень достоверности результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, соответствующими поставленным в работе целям и задачам. Сформулированные в диссертации научные положения и выводы подкреплены фактическими данными. Обработка информации выполнена с использованием современных методов статистического анализа.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии СибГМУ по теме «Экстрагенитальная патология и беременность», «Методы контрацепции», на кафедре неврологии и нейрохирургии СибГМУ по теме «Демиелинизирующие заболевания».

Материалы диссертации представлены на Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины XXI века» (Уфа, 2014), Международной научной конференции «Реабилитация при рассеянном склерозе» (Лондон, Великобритания, 2014), Международной научной конференции «Наука, технологии и жизнь» (Карловы Вары, Чехия, 2014), XVIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2016), XIV Конгрессе Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья (Базель, Швейцария, 2016).

**Личный вклад автора в работу.** Автором лично осуществлен отбор женщин в группы для исследования, проведен опрос пациенток по специально разработанной карте, включающей блоки медико-социального анамнеза, соматических и гинекологических заболеваний, особенностей течения РС. Автор самостоятельно проводила гинекологическое обследование и консультирование женщин по всем вопросам, касающимся репродуктивного здоровья и планирования семьи. Анализ клинико-

лабораторных параметров, систематизация полученной информации и статистическая обработка данных также проведены лично автором.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 6 (5 статей и 1 тезисы) – в журналах, рекомендованных Президиумом ВАК для опубликования основных результатов диссертаций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 1 рисунок. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственного исследования, обсуждения результатов, выводов и библиографического списка, включающего 226 литературных источников, из которых 20 на русском языке и 206 на английском языке.

# ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Роль экстрагенитальных заболеваний в формировании гинекологической патологии

При анализе гинекологической патологии большое значение имеет изучение соматического анамнеза пациентки. Особенно важно обращать внимание на заболевания в пубертатном периоде, такие как хронический тонзиллит, заболевания печени и почек, ревматизм, поскольку они могут быть причиной нейроэндокринной дисрегуляции и нарушений менструального цикла.

Кроме того, необходимо отметить, что гиперпролактинемия, ведущая к нарушениям менструальной и репродуктивной функций, может быть не только самостоятельной патологией гипоталамо-гипофизарной области, но также иметь место и при наличии ряда соматических заболеваний, таких как цирроз печени, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность [Йен С. С. К., 1998]. Эктопическая продукция пролактина описана при бронхогенном раке и гипернефроме [Йен С.С.К., 1998]. Именно поэтому нередко клиническими проявлениями при данной патологии являются нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, первичной или вторичной аменореи на фоне хронической ановуляции, галакторея и бесплодие [Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В., 2015].

Аномальные маточные кровотечения также могут быть следствием системных заболеваний. В первую очередь следует отметить нарушения свертываемости крови, такие как тромбоцитопения и коагулопатии. Тромбоцитопения имеет место при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре – болезни Верльгофа, лейкозе, сепсисе, гиперсплении. Наиболее частыми наследственными заболеваниями системы плазменного звена гемостаза являются гемофилия и болезнь фон Виллебранда.

Кроме того, аномальные маточные кровотечения встречаются при гипотиреозе вследствие хронической ановуляции. При этом, при нормализации функции щитовидной железы на фоне заместительной гормональной терапии происходит восстановление цикличности менструаций [March Ch., Brenner P., 1997].

Нельзя исключить роль заболеваний печени в развитии аномальных маточных кровотечений. При снижении ее способности метаболизировать эстрогены происходит увеличение их концентрации, ведущее к гиперстимуляции эндометрия [Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В., 2015].

У женщин, страдающих ожирением, нередко встречаются нарушения менструального цикла. В исследовании В. Zumoff (1998) показано, что имеется прямая зависимость между увеличением массы тела и снижением частоты наступления беременности на фоне ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла.

Таким образом, при выявлении гинекологической патологии необходимо учитывать данные соматического статуса больных для исключения роли экстрагенитальных заболеваний в ее формировании.

## **1.2 Роль РС в формировании гинекологической патологии**

В структуре гинекологических заболеваний нарушения менструального цикла, гипергонадотропные состояния с формированием преждевременной недостаточности гонад, бесплодие занимают лидирующие позиции. Следует учитывать, что органическая патология ЦНС зачастую приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, клиническим проявлением которой являются нарушения менструального цикла и бесплодие. Нарушения менструального цикла обычно возникают вскоре после дебюта неврологического заболевания у 38,1-42,2% женщин,

преимущественно по типу олиго- и аменореи [Falaschi P., Martocchia A., Proietti A. et al., 2001]. По данным P. Cavalla et al. (2006), женщины с РС имеют предрасположенность к развитию преждевременного угасания функции яичников.

Тот факт, что РС является иммуноопосредованным хроническим демиелинизирующим и нейродегенеративным заболеванием [Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al., 2011], распространенным среди женщин репродуктивного возраста примерно в два раза чаще, чем среди мужчин [Whitacre C. C., 2001; Sellner J., Kraus J., Awad A. et al., 2011; Trojano M., Lucchese G., Graziano G. et al., 2012; Harbo H. F., Gold R., Tintore M., 2013; Etemadifar M., Sajjadi S., Nasr Z. et al., 2013; Celik D. B., Poyraz E. Ç., Bingöl A. et al., 2013; Altintas A., Najar B., Gozubatik-Celik G., 2015], обуславливает актуальность исследований, посвященных его роли в развитии нарушений репродуктивной функции.

Нарушение центральных регуляторных механизмов при РС приводит к дефициту таких половых гормонов, как эстрогены, прогестерон и тестостерон [Tomassini V., Onesti E., Mainero C. et al., 2005].

Есть данные, что истинным началом заболевания нередко становятся аномальные маточные кровотечения у девочек пубертатного возраста [Е.В. Предтеченская, 2011].

Для объяснения высокой доли больных РС, не имеющих детей, необходимо учитывать множество факторов. Нарушения половой функции и изменения концентрации половых стероидов имеют основное значение [Borisow N., Döring A., Pfueller C.F. et al., 2012]. Есть исследования, которые установили повышение частоты использования вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) у женщин с РС [A. Jalkanen et al., 2010].

Однако, имеются данные и об отсутствии нарушений фертильности у пациенток с РС [Hellwig K., Brune N., Naghikia A. et al., 2008]. Стоит отметить, что исследование имело ряд ограничений: в него были включены

только женщины, которые уже были матерями, а женщины с нарушением фертильности не были учтены.

Нарушение сексуальной функции встречается двух третей женщин с РС даже при легкой степени инвалидизации: снижение или отсутствие либидо, недостаточная чувствительность и lubricация половых органов и др. [Foley F. W., Sander A., 1997; Zorzon M., Zivadinov R., Bosco A. et al., 1999; Sipski M.L., Behnegar A., 2001; Demirkiran M., Sarica Y., Uguz S. et al., 2006; Miller DH, et al., 2008; Giesser B. S., 2011; Samkoff L. M., Goodman A. D., 2011; Lew-Starowicz M., Rola R., 2013; Ashtari F., Rezvani R., Afshar H., 2014; Lew-Starowicz M., Gianotten W. L., 2015; Silva R. A., Olival G. S., Stievano L. P. et al., 2015; Dehghan-Nayeri N., Khakbazan Z., Ghafoori F. et al., 2017; Miletta M., Bogliatto F., Vacchio L., 2017], однако, нередко эта проблема остается скрытой, поскольку ей не уделяется должное внимание при беседе с пациентом [Griswold G., Foley F., Halper J., 2003; Foley F. W., 2011; Calabrò R. S., De Luca R., Conti-Nibali V. et al., 2014; Gromisch E. S., Schairer L. C., Pasternak E. et al., 2016; Scheepe J. R., Alamyar M., Pastoor H., 2017]. Несмотря на сходное семейное положение, у пациентов с РС, особенно с тяжелой степенью инвалидизации [Zivadinov R., Zorzon M., Bosco A. et al., 1999; Fragalà E., Privitera S., Giardina R., 2014], по сравнению со здоровыми лицами была отмечена значительно более низкая частота половых контактов, что снижает качество жизни [Zorzon M., Zivadinov R., Bosco A. et al., 1999; Bronner G., Elran E., Golomb J. et al., 2010; Schairer L., Foley F., Zemon V., et al., 2013; Calabrò R. S., Russo M., 2015].

Сексуальной дисфункции в определенной степени способствуют связанные с РС физические нарушения: усталость, мышечная слабость, ограничения координации, боли, спастичность, нарушения чувствительности и функции тазовых органов [Mahajan S. T., James R., Frasure H., 2014; Saguil A., Kane S., Farnell E., 2014; Kistic-Теравcevic D., Pekmezovic T., Trajkovic G. et al., 2015; Dubey D., Sguigna P., Stüve O., 2016; Marck C. H., Jelinek P. L., Weiland T. J. et al., 2016; Newsome S. D., Aliotta P. J., Bainbridge J. et al., 2017;

Kisic- Teravcevic D., Pekmezovic T., Dujmovic Basuroski I., 2017]. Нельзя недооценивать и роль эмоциональной опустошенности при данной патологии [Korostil M., Feinstein A., 2007; Marrie R. A., Horwitz R., Cutter G. et al., 2009; Cordeau D., Courtois F., 2014; Ghajarzadeh M., Jalilian R., Mohammadifar M. et al., 2014].

Манифестации указанных сексуальных и психологических проблем способствуют и лекарственные препараты, которые применяются при симптоматическом лечении РС, такие как баклофен, флуоксетин, сертралин [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2016; Atlantis E, Sullivan T., 2012].

Информация о лечении сексуальных дисфункций у женщин с РС представлена разрозненными данными. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафил цитрат), как правило, мало эффективны [DasGupta R., Wiseman O., Kanabar G., 2004; Safarinejad M., 2009]. Применение онаботулинического токсина типа А сопровождалось улучшением сексуальной функции [Giannantoni A., Proietti S., Giusti G., 2015]. Когнитивно-бихевиоральное лечение является возможной альтернативой [Foley F., LaRocca N., Sanders A. et al., 2001; Christopherson J., Moore K., Foley F. et al., 2006; Schairer L. C., Quinn H., Flood S. et al., 2014].

Вызывает интерес влияние иммуносупрессивного лечения РС, в частности митоксантрона, на фертильность. Митоксантрон – синтетический противоопухолевый препарат, который обладает выраженными цитотоксическими свойствами и иммуносупрессивностью. Кроме того, он оказывает иммуномодулирующее действие, которое реализуется благодаря антипролиферативному влиянию на Т-лимфоциты и подавлению гуморального иммунитета [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2016]. В ретроспективном исследовании FEMIMS 189 женщин с РС, принимавших митоксантрон, в возрасте до 45 лет, лекарственно-индуцированная аменорея была зарегистрирована у 48 (26%) пациенток [Cocco E., Sardu C., Gallo P. et al., 2008]. Необходимо отметить, что при введении химиопрепаратов в



фолликулярную фазу менструального цикла частота аменореи возрастает [Di Cosimo S., Alimonti A., Ferretti G. et al., 2004].

### **1.3 Роль половых стероидов в патогенезе РС**

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное заболевание ЦНС, которое характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологической симптоматики. Аутоиммунное воспаление и оксидантный стресс – важные патологические факторы развития данного заболевания [Алифирова В. М., Бойко А. Н., Власов Я. В. и др., 2017]. Кроме того, обсуждается роль эндотелиальной дисфункции при РС [Спирина Н. Н., Спирин Н. Н., Фадеева О. А. и др., 2013]. Показатели распространенности РС в мире в последнее время имеют тенденцию к увеличению. Это связано как с реальным ростом заболеваемости, так и с активным использованием современных нейровизуализационных методов исследования.

Морфологически РС представлен бляшками, локализованными чаще в различных участках белого вещества головного и спинного мозга, реже – в сером веществе, содержащем миелиновые волокна. При микроскопии выявлено, что бляшки имеют признаки демиелинизации, воспаления и глиоза. Количество бляшек увеличивается по мере прогрессирования заболевания, при этом происходят уменьшение объема головного мозга, истончение спинного мозга, расширение желудочков.

Восстановление миелина происходит с помощью олигодендроцитов. Именно с этим связана частичная обратимость неврологического дефицита у пациентов с РС. Однако участки, подвергшиеся ремиелинизации, функционально неравнозначны неповрежденной миелиновой оболочке. Механизмы патогенеза ремиелинизации, вероятно, различны, поскольку течение этого процесса варьирует на разных стадиях РС и при различных формах заболевания.

Клинические формы РС выделены на основе типа течения заболевания: ремиттирующий (характеризуется эпизодическими обострениями с полным или частичным клиническим восстановлением и фазой стабилизации между ними), вторично-прогрессирующий (постепенное нарастание неврологической симптоматики у пациентов с ремиттирующим РС), первично-прогрессирующий (неуклонное нарастание неврологических расстройств с начала заболевания) и первично-прогрессирующий РС с обострениями (на фоне прогрессирующего нарастания неврологического дефицита наступают обострения) [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2010].

Как известно, наиболее распространенным возрастом для возникновения РС являются второе и третье десятилетия жизни [Nedjat S., Montazeri A., Mohammad K. et al., 2006]. Крайне редко дебют РС происходит в детском возрасте [Pohl D., Hennemuth I., von Kries R. et al., 2007; Banwell B., Kennedy J., Sadovnick D. et al., 2009], напротив, заболеваемость РС резко увеличивается в пубертатном периоде [Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al., 1997; Pluchinotta F. R., Schiavo B., Vittadello F. et al., 2007; Pohl D., Hennemuth I., von Kries R. et al., 2007; Banwell B., Kennedy J., Sadovnick D. et al., 2009; Descloux E., Durieu I., Cochat P. et al., 2009], который представляет собой сложный биологический феномен, протекающий под влиянием генетических, эпигенетических, экономических и социально-экономических факторов факторов [de Vries L., Kauschansky A., Shohat M. et al., 2004]. В этот период значительные изменения происходят и в головном мозге [Patton G. C., Viner R., 2007]: объем белого вещества в головном мозге увеличивается, объем серого вещества также увеличивается, а затем отмечается его уменьшение с течением времени [Giedd J. N., Lenroot R. K., Shaw P. et al., 2008].

При раннем наступлении менархе повышается риск развития РС [Whitacre C. C., 2001; Sloka J. S., Pryse-Phillips W. E., Stefanelli M., 2006; Ramagopalan S. V., Valdar W., Criscuoli M. et al., 2009; Sahebalzamani M., Mehri S., Altafi D., 2012; Ahn J. J., O'Mahony J., Moshkova M. et al., 2015; Mehri R., Sayed M. H., Maryam S. et al., 2016].

Механизмы влияния половых стероидов на иммунную систему являются сложными и окончательно не изучены. Иммунологический процесс при РС является клеточно-опосредованным и зависит в основном от Th-1 лимфоцитов, которые продуцируют гамма-интерферон, фактор некроза опухоли бета и IL-2. Гуморальный иммунитет, с другой стороны, связан с Th-2 лимфоцитами, продуцирующими IL-10, IL-4, IL-5 и IL-6.

Установлено, что эстрогены ингибируют высвобождение провоспалительных Th-1 цитокинов (фактора некроза опухоли бета и IL-12) и усиливают продукцию противовоспалительных Th-2 цитокинов (IL -10) [Ralston S. H., Russell R. G., Gowen M., 1990; Elenkov I. J., Wilder R. L., Bakalov V. K. et al., 2001].

Иммунный ответ при РС имеет отличаетеся во время обострений и ремиссий заболевания. Так, при эксацербации РС преобладает Th-1 секреция цитокинов, во время ремиссии преобладает Th-2 секреция цитокинов [Correale J., Gilmore W., McMillan M. et al., 1995]. Показано, что в зависимости от концентрации половых гормонов течение заболевания меняется вследствие их влияния на баланс Th-1/Th-2 лимфоцитов. Таким образом, пациенты с РС могут отмечать изменение в выраженности симптомов заболевания в первую и вторую фазы менструального цикла, во время беременности и менопаузы [Formby B., 1995; Faas M., Bouman A., Moesa H. et al., 2000].

При оценке гормонального статуса и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) было установлено, что у пациенток с РС более низкие концентрации тестостерона коррелируют с большим количеством очагов поражения в головном мозге [Tomassini V., Onesti E., Mainero C. et al., 2005].

Есть данные, что женщины с ремиттирующим типом течения РС отмечают усугубление симптомов заболевания в конце второй фазы менструального цикла [Zorgdrager A., De Keyser J., 1997]. Однако, по результатам другого исследования отличий в клиническом течении РС в

зависимости от фазы менструального цикла не обнаружено [Holmqvist P. et al., 2009].

Установлено, что стероидные гормоны внегонадного происхождения являются лигандами собственных рецепторов в нервных клетках ткани мозга. Известно, что адипоциты синтезируют эстрогены, в основном эстрон, обеспечивая периферический синтез женских половых гормонов, который составляет большую часть синтеза эстрогена в целом.

Кроме того, в течение последнего десятилетия стало известно, что мозг, подобно гонадам и надпочечникам, является стероидогенным органом. В центральной нервной системе нейростероиды синтезируются из холестерина и накапливаются в клетках мозга независимо от секреции гонадами и надпочечниками. Так, гиппокампальные пирамидальные нейроны имеют все необходимые механизмы для синтеза прегненолона (производного прогестерона), дегидроэпиандростерона, тестостерона и эстрадиола. В то время как через гематоэнцефалический барьер проникают стероиды, производимые половыми железами и надпочечниками, точное нейроанатомическое высвобождение нейростероидов дает им явное преимущество перед периферическими гормонами в плане локального воздействия на нервную систему.

Влияние половых стероидных гормонов на течение аутоиммунного процесса при РС достоверно не изучено. Представленные литературные данные в основном являются разрозненными.

Сведения, полученные через 45 дней после индукции ЭАЭ, показали, что дигидротестостерон – биологически активная форма тестостерона – оказывает благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, а также снижает активность глиоза и воспалительного процесса в спинном мозге [Giatti S., Rigolio R., Romano S. et al., 2015], что свидетельствует о том, что дигидротестостерон эффективен в снижении степени тяжести ЭАЭ, и, следовательно, может быть рассмотрен в перспективе лечения РС [Giatti S., Rigolio R., Romano S. et al., 2015].

N. Orefice et al. (2016) была проведена оценка концентраций прегненолона, ДГЭА и аллопрегнанола в цереброспинальной жидкости у пациентов с ремиттирующим типом РС, а также у лиц с невоспалительными неврологическими заболеваниями и без таковых. Установлено увеличение концентраций прегненолона и ДГЭА в ликворе пациентов с ремиттирующим РС, по сравнению с контрольными группами, при этом концентрация прегненолона в период эксацербации была выше, чем в период ремиссии. По мнению N. Orefice et al. (2016) прегненолон и ДГЭА могут являться маркерами обострений РС и факторами прогноза дальнейшего развития заболевания.

Напротив, по данным A. Foroughipour et al. (2012) у пациентов с РС, имеют место более низкие концентрации ДГЭА, а также тестостерона и пролактина по сравнению с контрольными группами. Также была отмечена положительная корреляция между концентрациями ФСГ и степенью тяжести заболевания.

В исследовании L. Garay et al. (2017) экспериментально показано, что введение прогестерона при ЭАЭ способствует восстановлению нейростероидогенеза.

Таким образом, эндогенно синтезированные нейростероиды могут усиливать такие благоприятные эффекты экзогенного прогестерона, как снижение воспалительной инфильтрации и усиление миелинизации в ЦНС.

Нельзя исключить, что предиктором перехода заболевания во вторично-прогрессирующий тип течения может быть снижение секреции половых стероидных гормонов. A. R. Genazzani et al. (2009) показано, что эстрогены действуют на центральную нервную систему (ЦНС) как через геномные механизмы, модулирующие синтез, высвобождение и метаболизм нейротрансмиттеров, нейропептидов и нейростероидов, так и через биохимические механизмы, влияющие на электрическую возбудимость, синаптическую функцию и морфологические особенности нейронов.

Эти наблюдения объясняют способность эстрогенов модулировать иммунный ответ и потенцировать их нейропротективный эффект. До настоящего времени не выяснено, существует ли один нейропротекторный каскад реакций, индуцированный эстрогенами, или эстрогены потенцируют активацию множества механизмов, которые оказывают нейропротекторное действие.

Кроме того, J. Nilsen et al. (2000) предложили модель эстроген-индуцированной нейропротекции, в основе которой лежит регуляция внутриклеточного и митохондриального кальциевого гомеостаза. В доклиническом исследовании G. Benedek et al. (2016) продемонстрировано, что введение эстрогенов при ЭАЭ ингибирует инфильтрацию провоспалительных клеток в ЦНС.

В этой связи вызывает интерес и такой гормон, как эстриол. Показано, что частота рецидивов РС уменьшается во время беременности, когда концентрация эстриола увеличивается. Его противовоспалительные и нейропротекторные свойства были выявлены в доклинических исследованиях.

В настоящее время проводится рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (2 фаза) на базе 16 академических центров неврологии в США, которое показало, что на фоне лечения, включающего 8 мг эстриола перорально и 20 мг глатирамера ацетат подкожно ежедневно, происходило снижение частоты рецидивов РС [Voskuhl R. R., Wang H., Wu T. C. et al., 2016]. Однако, эти результаты требуют дальнейшего изучения в 3 фазе исследования.

## **1.4 Влияние комбинированных оральных контрацептивов на течение РС**

Учитывая, что течение РС в определенной мере коррелирует с концентрациями половых стероидных гормонов, представляется логичным назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с целью контрацепции женщинам с данным заболеванием.

КОК преимущественно состоят из синтетических аналогов женских половых гормонов и являются наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности в настоящее время. Кроме того, большое значение имеют положительные побочные терапевтические эффекты КОК, такие как нормализация менструального цикла, устранение или уменьшение дисменореи, уменьшение менструальной кровопотери, которые используют в комплексном лечении и профилактике железодефицитных состояний, обусловленных аномальными маточными кровотечениями. Хотя длительное использование КОК может приводить к нормогонадотропной аменорее, гипозэстрогения не формируется, поскольку экзогенный эстрадиол компенсирует снижение эндогенного.

Получены убедительные данные и о том, что длительное применение КОК не оказывает неблагоприятного влияния на фертильность. После прекращения приема КОК нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы восстанавливается. В большинстве случаев беременность наступает в течение первого года отмены КОК, что соответствует биологическому уровню фертильности.

При ЭАЭ, выявлено, что дисбаланс между провоспалительными Th1- и противовоспалительными Th2-лимфоцитами имеет решающее значение в иммунопатологическом процессе, при этом Th1 преобладают в период обострений, а Th2 — в период ремиссии. Th1-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли альфа, гамма, интерферон и IL-1 и IL-2. Th2-лимфоциты, напротив, секретируют

противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, -5, -10. В связи с этим заслуживает внимания изучение терапевтического подхода, меняющего соотношение между различными клонами в пользу Th2-лимфоцитов (этот механизм действия установлен у глатирамера ацетата).

Установлено, что при ЭАЭ применение эстрогенов перед инициацией патологического процесса может отложить дебют заболевания и уменьшить его активность. Назначение эстрогенов при сформировавшемся ЭАЭ приводит к неоднозначным результатам. По данным S. Subramanian et al. (2003), пероральное введение 17β-этинилэстрадиола, который является наиболее широко используемым эстрогенным компонентом в КОК, приводило к снижению тяжести заболевания.

Кроме того, есть данные, свидетельствующие, что использование КОК до появления первичной симптоматики РС коррелировало с более высоким средним возрастом дебюта заболевания [Holmqvist P., Hammar M., Landtblom A. M. et al., 2010]. Однако, использование ВРТ у женщин с РС приводило к резкому увеличению активности заболевания [Correale J., Farez M. F., Ysrraelit M. C., 2012].

В исследовании N. L. Sicotte et al. (2002) было показано, что лечение эстриолом, который секретируется в больших концентрациях в течение беременности, сокращает количество и объем повреждений головного мозга по данным МРТ.

Два когортных исследования, проводимых в 1998 и 2000 гг. [Thorogood M., Hannaford P. C., 1998; Hernan M. A., Hohol M. J., Olek M. J. et al., 2000], не выявили влияния КОК на течение РС. В исследовании Zapata L. B. et al. (2016) показано, что КОК не ухудшают течение РС. Однако по данным A. Alonso et al. (2005), у пациенток, использующих КОК, обнаружены менее выраженные поражения головного мозга РС по сравнению с пациентками, не использующими КОК, что указывает на возможное положительное действие КОК на течение РС.



C. Pozzilli et al. (2015) проведено многоцентровое, рандомизированное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности комбинации интерферон-В-1а для подкожного введения и КОК для снижения активности заболевания у пациентов с ремиттирующим РС. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что применение высоких доз эстрогенов (40 мкг) в комбинации с интерферон-В-1а усиливает противовоспалительное воздействие при РС, возможно, за счет синергетического эффекта, при удовлетворительной переносимости данных препаратов [83].

Тем не менее, в исследовании K. Hellwig et al. (2016), проведенном с участием 400 женщин с достоверным диагнозом РС, было показано, что использование КОК (левоноргестрел- и норэтиндрон-содержащих), независимо от продолжительности приема, было связано с некоторым повышением риска возникновения РС; однако при приеме дроспиренон-содержащих КОК эта закономерность не была установлена.

При оценке результатов следует учитывать, что зачастую проводимые исследования имели ряд ограничений.

### **1.5 Особенности течения беременностей и родов у женщин с РС**

Пациентки с РС нередко боятся того, что заболевание негативно повлияет на течение беременности и родов.

По данным мета-анализа 10055 родов у женщин с РС принципиальных отличий в акушерских исходах при сравнении с общей популяцией не выявлено [Kelly V. M., Nelson L. M., Chakravarty E. F., 2009]. По результатам канадского исследования, включающего 432 женщины с РС, также не установлено значимого повышения частоты неблагоприятных акушерских исходов [Van der Kop M. L., Pearce M. S., Dahlgren L. et al., 2011]. Мета-анализ результатов 22 исследований, опубликованных в период с 1983 по

2009 годы, не выявил повышенного риска развития гипотрофии и врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и неонатальной смертности детей женщин с РС [Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. Jr. et al., 2011], данные последних исследований также подтверждают это [Bove R., Alwan S., Friedman J. M. et al., 2014; Fabian M., 2016; Cuello J. P., Martínez Ginés M. L., Martín Barriga M. L. et al., 2017; Goldacre A., Pakpoor J., Goldacre M. et al., 2017].

Однако, в литературе встречаются данные об отклонениях, возникающих во время беременности у женщин с РС: увеличение риска развития анемии и плацентарной недостаточности [Mueller B. A., Zhang J., Critchlow C. W., 2002].

По результатам исследования, проведенного в Норвегии, установлено повышение частоты гипотрофии новорожденных, родившихся у пациенток с РС [Dahl J., Myhr K. M., Daltveit A. K. et al., 2008]. Y. H. Chen et al. (2009) отметили увеличение количества преждевременных родов у женщин с данным заболеванием.

По результатам исследований В. А. Mueller et al. (2002), J. Dahl et al. (2005), А. Jalkanen et al. (2010), повышение частоты оперативного родоразрешения (акушерские щипцы или вакуум-экстракция) у женщин с РС обусловлено слабостью родовой деятельности и быстрой утомляемостью. Кесарево сечение проводится у женщин с РС в 10-40% случаев [Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. Jr. et al., 2011]. В исследованиях С. Oreja-Guevara et al. (2014) и А. Fong et al. (2017) показано, что частота родоразрешения путем кесарева сечения у женщин с РС несколько выше, чем в группе контроля.

Выбор способа родоразрешения пациентки с РС не должен быть обусловлен только наличием данного заболевания. Обязательно необходимо учитывать степень инвалидизации женщины, выраженность таких симптомов как спастичность, усталость.

Данных о негативном влиянии эпидуральной анестезии на частоту послеродовых эклампсий в исследовании С. Confavreux et al. (1998) не получено.

Следует отметить, что зачастую в исследования включены пациенты с низкой степенью инвалидизации [Jalkanen A., Alanen A., Airas L., 2010; Van der Kop M. L., Pearce M. S., Dahlgren L. et al., 2011], в то время как достоверной информации о частоте осложнений беременности и родов у женщин с высокими баллами EDSS в литературе не встречается. Это можно объяснить боязнью пациентов усугубить степень инвалидизации вследствие необходимости отмены препаратов, используемых для лечения РС.

## **1.6 Препараты, используемые для лечения РС, и беременность**

Изучение влияние препаратов, применяемых для лечения РС, на течение беременности, является крайне актуальным [Vukusic S., Marignier R., 2015].

К терапии, которая используется при РС относятся кортикостероиды, иммуномодулирующие и иммуносупрессивные препараты, а также средства для симптоматического лечения заболевания.

Женщинам с РС, планирующим беременность, рекомендуется отменить используемые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) из-за отсутствия достоверных данных об их безопасности; если беременность наступила на фоне приема ПИТРС, необходимо их отменить как только диагноз установлен [Borisow N., Döring A., Pfueller C.F. et al., 2012; Alroughani R., Altintas A., Al Jumah M. et al., 2016].

R. Boskovic et al. (2005) опубликовали сообщение о значительном увеличении частоты самопроизвольных аборт и развития гипотрофии плода после воздействия интерферона-β. Эти данные были подтверждены в одних обзорах [Amato M. P., Portaccio E., Ghezzi A. et al., 2010; Hellwig K., Gold R., 2011], а в других они были опровергнуты [Sandberg-Wollheim M.,

Frank D., Goodwin T.M. et al., 2005; Patti F., Cavallaro T., Lo Fermo S. et al., 2008; Hellwig K., Agne H., Gold R., 2009; Salminen H. J., Leggett H., Boggild M., 2009; Weber-Schoendorfer C., Schaefer C., 2009; Fragoso Y. D., Finkelsztejn A., Kaimen-Maciel D. R. et al., 2010; Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M.S. et al., 2011; Richman S., Wallace K., Liu S. et al., 2012; Coyle P. K., Sinclair S. M., Scheuerle A. E. et al., 2014; Romero R. S., Lunzmann C., Bugge J.-P., 2015].

По данным исследования К. Hellwig et al. (2011), включающего 10 женщин, использующих интерферон- $\beta$  или глатирамера ацетат во время беременности и в послеродовом периоде, выявлено повышение частоты гипотрофии новорожденных и преждевременных родов. Однако, в более крупных исследованиях негативного влияния глатирамера ацетата на акушерские исходы не установлено [Salminen H. J., Leggett H., Boggild M., 2010; Giannini M., Portaccio E., Ghezzi A. et al., 2012; Herbstritt S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al., 2016].

Использование натализумаба во время беременности не приводило к повышению риска невынашивания беременности, задержки роста плода и врожденных пороков развития [Bayas A., Penzien J., Hellwig K., 2011; Hellwig K., Haghikia A., Gold R., 2011; Høevenaren I.A., de Vries L.C., Rijnders R.J. et al., 2011; Ebrahimi N., Herbstritt S., Gold R. et al., 2015; Friend S., Richman S., Bloomgren G. et al., 2016]. Однако, учитывая на настоящий момент отсутствие убедительных данных о влиянии натализумаба на плод (категория С по американской классификации Food and Drug Administration (FDA), согласно руководству The European Medicines Agency (EMA), его использование во время беременности не рекомендуется и возможно только в случае наличия строгих показаний.

Использование препарата финголимод во время беременности крайне нежелательно из-за доказанного повышения частоты самопроизвольных аборт и сосудистых мальформаций [Borisow N., Döring A., Pfueller C.F. et al., 2010; Karlsson G., Francis G., Koren G. et al., 2014].

В первом триместре беременности необходимо по возможности исключить прием глюкокортикоидов [Park-Wyllie L. et al., 2000]. В случаях тяжелых рецидивов глюкокортикостероиды могут быть назначены только после тщательной оценки риска и пользы. Во втором и третьем триместрах беременности применение глюкокортикоидов не оказывает негативного влияния на плод [Ferrero S., Pretta S., Ragni N., 2004].

Химиотерапевтические препараты могут применяться при высокоактивном ремиттирующем или вторично-прогрессирующем с обострениями РС. Их использование часто сопровождается развитием побочных эффектов, плохой переносимостью. Тератогенное действие метотрексата и других химиотерапевтических препаратов обуславливает невозможность их применения во время беременности [Nurmohamed L., Moretti M. E., Schechter T. et al., 2011]. При использовании циклофосфида в первом триместре беременности рекомендовано прерывание беременности по медицинским показаниям вследствие мутагенных свойств данного препарата. Согласно классификации FDA циклофосфамид отнесен в категорию D, что означает, что риск для плода известен, но в отдельных случаях потенциальная необходимость может превысить риск.

Опубликованы два сообщения об акушерских исходах после лечения митоксантроном (классифицируется в категории D по FDA) во время беременности у больных РС в виде задержки роста плода без признаков врожденных пороков [De Santis M., Straface G., Cavaliere A. F. et al., 2007] и рождения ребенка с синдромом Пьера-Робена [Hellwig K., Schimrigk S., Chan A. et al., 2011].

Кроме того, к категории D по FDA относится азатиоприн, при использовании которого во время беременности выявлены случаи лейко- и / или тромбопении новорожденных [Borisow N., Döring A., Pfueller C.F. et al., 2010].

Таким образом, препараты категории D по FDA не рекомендованы к применению во время беременности в связи с крайне высоким риском неблагоприятного воздействия на плод.

Внутривенное введение иммуноглобулинов, по всей видимости, является безопасным во время беременности, не оказывает негативного влияния на беременность или развитие плода [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2016; Borisow N., Döring A., Pfueller C. F. et al., 2010]. По данным А. Achiron et al. (2004) введение иммуноглобулина во время беременности и лактации не сопровождалось неблагоприятными проявлениями. Однако, данные препараты принадлежат к категории С по FDA, и не относятся к первой линии терапии РС, поэтому их применение во время беременности возможно только после тщательной оценки пользы для пациентки и риска для плода.

Для симптоматического лечения РС применяются такие препараты, как спазмолитики, антидепрессанты, препараты для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Их использование во время беременности ограничено и возможно только после строгой оценки пользы и риска.

### **1.7 РС и лактация**

По данным различных исследований влияния грудного вскармливания на частоту рецидивов РС не установлено [Nelson L.M., Franklin G.M., Jones M.C., 1988; Vukusic S., Confavreux C., 2006; Hellwig K., Haghikia A., Agne H. et al., 2009; Jalkanen A., Airas L., Marttila R.J., 2011; Portaccio E., Ghezzi A., Nakiki B. et al., 2011].

Однако, А. Langer-Gould et al. (2009) и К. Hellwig et al. (2011) получили данные о том, при грудном вскармливании происходит уменьшение частоты послеродовых эксацербаций.

Как известно, концентрация эстриола максимально возрастает в третьем триместре беременности и резко снижается после родов, что приводит к обострениям заболевания и необходимости возобновления иммуномодулирующей терапии.

Кроме того, частые послеродовые обострения, ведущие к ухудшению самочувствия матери и появлению утомляемости, значительно затрудняют уход за новорожденным ребенком. Необходимо учитывать, что ранние послеродовые эксацербации могут быть ассоциированы не только с изменением гормонального фона, но также со значительно большей, в сравнении с дородовой, физической нагрузкой и стрессом.

Возобновление приема ПИТРС у женщин, использовавших их до беременности, рекомендовано только после прекращения лактации [Coyle P. K., Christie S., Fodor P. et al., 2004]. Однако, при агрессивном течении заболевания необходимо оценить необходимость более раннего приема ПИТРС для превенции послеродовых эксацербаций [Houtchens M. K., Kolb C. M., 2013; Coyle P. K., 2016; Yalcin S. E., Yalcin Y., Yavuz A. et al., 2016; Thone J., Thiel S., Gold R. et al., 2017], что, в свою очередь, сокращает продолжительность лактации.

Достоверных данных об экскреции в грудное молоко глатирамера ацетата, интерферона- $\beta$ -1a и интерферона- $\beta$ -1b у человека не получено [Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M.S. et al., 2011; Alroughani R., Altintas A., Al Jumah M. et al., 2016]. В исследовании Y. D. Fragoso et al. (2010) сообщается о 9 матерях, которые кормили грудью в среднем в течение 3,6 месяцев, принимая глатирамера ацетат, при этом признаков негативного влияния на младенцев не было обнаружено.

Использование финголимода, натализумаба и митоксантрона во время лактации не рекомендовано из-за доказанной экскреции в грудное молоко [Alroughani R., Altintas A., Al Jumah M. et al., 2016].

Введение внутривенного иммуноглобулина во время лактации не сопровождается появлением нежелательных реакций у новорожденных

[Achiron A., Kishner I., Dolev M. et al., 2004; Ferrero S., Esposito F., Pretta S. et al., 2006; Haas J., Hommes O. R., 2007].

Пульс-терапия метилпреднизолоном ведет к снижению послеродовых экзакцербаций РС [Greenberger P. A., Odeh Y. K., Frederiksen M. C. et al., 1993]. Минимальная экскреция глюкокортикоидов в грудное молоко делает их использование в послеродовом периоде относительно безопасным [De Seze J., Chapelotte M., Delalande S. et al., 2004; Almas S., Vance J., Baker T. et al., 2016].

Однако, поскольку стероиды могут вызывать нежелательные явления у детей, включая задержку роста [Hoes J. N., Jacobs J. W., Voers M. et al., 2007], необходимо свести их потенциальное воздействие к минимуму, что возможно, если кормление осуществляется через 4 часа после введения низких и средних доз препарата и через 24-48 часов после введения высоких [Hoes J. N., Jacobs J. W., Voers M. et al., 2007].

Таким образом, анализ имеющихся литературных данных позволяет сделать вывод о том, что решение об использовании ПИТРС во время беременности и лактации должно быть принято индивидуально для каждой пациентки после тщательной оценки пользы для нее и риска для плода [Белова А.Н., Качалина Т.С., Крупин В.Н. с соавт., 2010; Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2010; Alroughani R., Altintas A., Al Jumah M. et al., 2016].



## 1.8 Резюме

По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов.

Для женщин, страдающих РС – заболеванием, характеризующимся неуклонным нарастанием неврологической симптоматики, ведущей к инвалидизации, охрана репродуктивного здоровья представляется особенно важной проблемой.

Тем не менее, эта область остается малоизученной. В литературе не встречаются исследования, в которых были бы полностью освещены особенности репродуктивного здоровья у данной группы пациенток. Также конкретно не обозначено влияние половых стероидных гормонов на течение аутоиммунного процесса при РС. Представленные литературные данные в основном являются разрозненными, проведенные исследования имеют ряд ограничений.

Кроме того, не рассмотрены в достаточной степени эффекты использования КОК у больных с РС, хотя каждая 3-5-я женщина с данным заболеванием вынашивает беременность уже после постановки диагноза. Именно поэтому вопросы планирования семьи являются крайне актуальными.

Отсутствие четкого представления о взаимосвязи концентраций половых стероидных гормонов и степенью инвалидизации при РС не позволяет сформировать практические рекомендации по ведению пациенток с данным заболеванием.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Характеристика обследованных лиц

Проведено ретроспективное исследование женщин с достоверным диагнозом РС (n=297). Кроме того, проведено проспективное исследование в параллельных группах и исследование случай-контроль женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (n=75), с достоверным диагнозом РС, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в неврологической клинике и в консультативном лечебно-диагностическом центре ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска, в 2012-2016 гг. На проведение исследования получено разрешение Этического комитета №4376.

При проведении исследования были разработан план исследования, методики сбора первичной информации, статистической обработки полученных данных, проведены анализ и оформление результатов исследования.

Для получения результатов были проанализированы данные ОГБУЗ «Бюро медицинской статистики», учреждений здравоохранения (истории болезни, амбулаторные карты) Томской области, а также сведения, полученные при обследовании больных РС в Центре рассеянного склероза на базе кафедры неврологии и нейрохирургии и неврологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Полученные данные заносились в компьютерную базу данных в программе Microsoft Office Excel.

Распространенность РС рассчитывалась как количество женщин с достоверным диагнозом РС, проживающих на данной территории, на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость РС – число новых случаев РС у женщин на 100 тыс. женского населения. Для получения демографических сведений использовались данные федеральной службы государственной статистики по Томской области.

Диагноз РС устанавливался в соответствии с критериями Макдональда пересмотра 2010 года [Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al., 2010]:

1. Клиническая картина: два или более обострений, клинические проявления двух и более очагов;

Необходимые дополнительные данные: не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать РС).

2. Клиническая картина: два и более обострений, объективные данные о наличии 1 очага;

Необходимые дополнительные данные: «диссеминация в месте», доказанная с помощью критериев: один или более T2 очаг при МРТ в двух из 4 областей, типично поражающихся при РС: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге или ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС.

3. Клиническая картина: одно обострение и объективные признаки 2 и более очагов;

Необходимые дополнительные данные: «диссеминация во времени», доказанная с помощью критериев: одновременное наличие на МРТ бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время, или появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ, независимо от периода заболевания, в который была сделана первая МРТ, или ожидание повторного обострения.

4. Клиническая картина: одно обострение, клинические данные о наличии 1 очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром;

Необходимые дополнительные данные: подтверждение «диссеминации в месте» и «диссеминации во времени». Для подтверждения «диссеминации в месте»: один или более T2 очаг при МРТ в двух из 4 областей, типично

поражающихся при РС: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге или ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС. Для подтверждения «диссеминации во времени»: Одновременное наличие бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время, или появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ, независимо от того, была ли сделана первая МРТ во время обострения или ремиссии или ожидание второго обострения.

5. Клиническая картина: постепенное прогрессирование неврологических симптомов, подозрительных на РС (первично-прогрессирующий тип); Прогрессирование болезни в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) и наличие 2 из 3 следующих критериев:

Необходимые дополнительные данные: доказательство «диссеминации в пространстве» в головном мозге, то есть обнаружение одного или более T2 очагов при МРТ головного мозга в типичных для РС регионах (перивентрикулярно, юкстакортикально или инфратенториально). Доказательство «диссеминации в пространстве» в спинном мозге, то есть обнаружение двух или более T2 очагов при МРТ спинного мозга; положительные данные анализа цереброспинальной жидкости (обнаружение олигоклональных полос иммуноглобулинов G при изоэлектрическом фокусировании и/или повышенный индекс IgG).

При верификации заболевания учитывалось наличие не менее двух обострений и не менее двух клинически определяемых очагов, подтвержденных по МРТ головного мозга.

Если нарастание симптомов происходило медленно, проводилось наблюдение за пациенткой на протяжении года для подтверждения прогрессирования.

При первом появлении симптомов заболевания диагноз РС устанавливали при наличии диссеминации во времени и месте по данным

МРТ головного мозга. Дебют заболевания определяли по времени возникновения первых клинических проявлений, дату постановки диагноза РС – по установке его неврологом (согласно медицинской документации). В исследовании учитывались такие показатели, как возраст дебюта и его характер, тип течения заболевания, длительность первой ремиссии, выраженность неврологического дефицита на момент осмотра, скорость прогрессирования болезни.

Для оптимизации исследования и снижения вероятности систематической ошибки, связанной с отбором, использовался метод ограничений. Были сформированы критерии включения/исключения в исследование.

Критерии включения: 1) достоверный диагноз «рассеянный склероз»; 2) возраст не менее 18 лет; 3) информированное согласие пациентки на проведение исследования.

Критерии исключения: 1) несоответствие критериям включения; 2) заболевания щитовидной железы с нарушением функции; 3) онкологические заболевания любых локализаций; 4) соматическая патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации; 5) отсутствие информированного согласия пациентки на исследование.

При ретроспективном анализе женщин Томской области с достоверным диагнозом РС установлено, что медиана возраста всех обследуемых пациенток ( $n=297$ ) на момент исследования составила 46,0 (33,0-52,0) лет, к началу заболевания – 29,0 (20,0-34,0). Ремиттирующий тип течения РС был у 223 – 75,1% (ДИ% 69,7-79,8) женщин, вторично-прогрессирующий тип течения РС – у 74 – 24,9% (ДИ% 20,2-30,3) женщин.

При проведении проспективного исследования в соответствии с целями и задачами пациентки были разделены на две группы в зависимости от возраста. Первую группу составили пациентки раннего репродуктивного возраста (22-35 лет) ( $n=38$ ), вторую группу – женщины позднего репродуктивного возраста (36-45 лет) ( $n=37$ ). Медиана возраста всех

обследуемых пациенток (n=75) составила 35,0 (28,0-40,0) лет: в I группе – 28,0 (26,0-31,0) лет, во II группе – 40,0 (38,0-43,0) лет. Все пациентки репродуктивного возраста имели ремиттирующий тип течения РС. Группы контроля составили 75 условно здоровых женщин, соответствующих по возрасту исследуемым пациенткам: I - женщины молодого репродуктивного возраста (n=38), II - женщины позднего репродуктивного возраста (n=37).

## **2.2 Методы исследования**

Диагностический алгоритм исследования включал сбор жалоб пациенток, данных о течении РС, акушерско-гинекологическом анамнезе, соматическом статусе. Также проводилось обследование, включающее неврологический осмотр, стандартные лабораторные исследования, микробиологические анализы влагалищного секрета и цервикальной слизи, мазки на онкоцитологию с шейки матки, ультразвуковое сканирование органов малого таза (APLIO XG, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). Кроме того, проводилась МРТ головного и, при необходимости, спинного мозга, в том числе с контрастированием, а также консультации терапевта, оториноларинголога, офтальмолога (исследование глазного дна, полей зрения). Проведен опрос всех женщин по специально разработанной карте, включающей блоки демографических данных, медико-социального анамнеза, гинекологических и соматических заболеваний, особенностей течения РС и вопросов о наличии и времени контакта с вредными факторами окружающей среды, вредных привычках. Количественная оценка функциональных нарушений при РС проводилась по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale) с учетом 8 функциональных систем (пирамидная; мозжечковая; стволовая; чувствительная; функция тазовых органов; зрительная; церебральная; другие функции, другие неврологические симптомы, связанные с РС), предложенной Джоном Куртцке в 1983 г. [Kurtzke J. F., 1983]:

## *Оценка функциональных систем по Куртцке*

### Пирамидная система

0 — норма;

1 — признаки патологии без двигательных нарушений;

2 — минимальные двигательные нарушения;

3 — от легкого до умеренного парапареза или гемипареза (явная слабость, но большинство движений может выполняться непродолжительное время, слабость представляет для больного проблему); выраженный монопарез (движения практически полностью отсутствуют);

4 — выраженный парапарез или гемипарез (движения затруднены), умеренный тетрапарез (двигательные возможности ограничены, движения могут выполняться не продолжительное время); или моноплегия;

5 — параплегия, гемиплегия или выраженный тетрапарез;

6 — тетраплегия.

### Мозжечковые функции

0 — норма;

1 — патологические симптомы без координаторных нарушений;

2 — легкая атаксия (явный тремор и неловкость движений, легкие нарушения координации);

3 — умеренно выраженная туловищная атаксия или атаксия в конечностях (тремор или неловкость движений нарушают все виды движений);

4 — тяжелая атаксия во всех конечностях (большинство двигательных функций трудно выполнимо);

5 — невозможность выполнения координированных движений в связи с атаксией.

### Стволовые функции

0 — норма;

1 — только патологические симптомы;

2 — умеренно выраженный нистагм или другие легкие нарушения;

3 — грубый нистагм, выраженная слабость наружных глазодвигательных мышц, или умеренное нарушение функции черепно-мозговых нервов;

4 — выраженная дизартрия или какое-либо другое нарушение функций;

5 — невозможность глотать или говорить.

Чувствительность

0 — норма;

1 — снижение вибрационной чувствительности или двумерно пространственного чувства в одной или двух конечностях;

2 — легкое снижение тактильной или болевой или глубокой чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях; или снижение вибрационной чувствительности (двумерно пространственного чувства) в трёх или четырех конечностях;

3 — умеренное снижение тактильной или болевой или глубокой чувствительности и/или существенное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях; или легкое снижение тактильной или болевой и/или умеренное снижение во всех пробах на глубокую чувствительность в трёх или четырех конечностях;

4 — выраженное снижение тактильной или болевой чувствительности или потеря проприоцептивной чувствительности, изолированные или в сочетании друг с другом в одной или двух конечностях; либо умеренное снижение тактильной или болевой чувствительности и/или грубое снижение проприоцептивной чувствительности в более, чем двух конечностях;

5 — выпадение всех видов чувствительности в одной или двух конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой чувствительности и/или потеря проприоцептивной чувствительности почти на всей поверхности туловища.

Функции тазовых органов



0 — норма;

1 — легкая задержка мочеиспускания или императивные позывы;

2 — умеренно выраженная задержка или императивные позывы на мочеиспускание или дефекацию или редко возникающее недержание мочи (периодическая самокатетеризация, сдавление руками мочевого пузыря для его опорожнения или эвакуации кала при помощи пальцев);

3 — частое недержание мочи;

4 — требуется практически постоянная катетеризация (и постоянные вспомогательные меры для эвакуации стула);

5 — утрата функции мочевого пузыря;

6 — утрата газовых функций.

Функции зрения

0 — норма;

1 — скотома с остротой зрения (корректируемой) выше 0,6 (20/30);

2 — скотома на стороне худшей остроты зрения с максимальной остротой зрения (корректируемой) от 0,6 (20/30) до 0,35 (20/59);

3 — большая скотома на стороне худшего зрения, либо ограничение полей зрения, с максимальной остротой зрения (корректируемой) от 0,35 (20/59) до 0,15-0,2 (20/99);

4 — на стороне хуже видящего глаза выраженное ограничение полей зрения с максимальной остротой зрения (корректируемой) от 0,2 (20/100) до 0,1 (20/200); 3 степени плюс максимальная острота зрения у лучше видящего глаза 0,35 (20/60) и ниже;

5 — максимальная острота зрения у хуже видящего глаза (корректируемой) менее 0,1 (20/200); 4 степени плюс максимальная острота зрения у лучше видящего глаза 0,35 (20/60) и ниже;

6 — 5 степень плюс максимальная острота зрения у лучше видящего глаза 0,35 (20/60) и менее.

Церебральные функции

0 — норма;

- 1 — только нарушения настроения (не влияющие на балл EDSS);
- 2 — легкое снижение интеллекта;
- 3 — умеренное снижение интеллекта;
- 4 — выраженное снижение интеллекта;
- 5 — деменция, либо некомпетентность больного.

Другие функции (какие-либо другие неврологические симптомы, связанные с РС)

а) спастичность

б) другие

0 — нет;

1 — легкие (выявляемые только при специальных пробах);

2 — умеренные (легкое нарушение функции);

3 — выраженные.

*Расширенная шкала инвалидизации по Куртке:*

0,0 – неврологический статус нормален;

1,0 – признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в одной функциональной системе (ФС) (за исключением церебральной);

1,5 – признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в более чем одной ФС (за исключением церебральной);

2,0 – легкие признаки инвалидизации (II степени) в одной ФС;

2,5 – легкие признаки инвалидизации (II степени) в двух ФС;

3,0 – умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС  
Либо легкие признаки инвалидизации (II степени) в трех или четырех ФС. Пациент ходячий;

3,5 – пациент ходячий. Умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС и в одной-двух ФС — II степени. Либо в двух ФС — III степени. Либо в пяти ФС — II степени;

4,0 – ходячий, посторонней помощи не требуется. Самообслуживание сохранено. Проводит в повседневной активности около 12 часов в день. Относительно выраженные признаки инвалидизации (IV степени) в одной ФС, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 500 м;

4,5 – ходячий, посторонней помощи не требуется. Повседневная активность не нарушена. Может ходить в течение всего дня. Возможна необходимость в небольшой помощи. Относительно выраженные признаки инвалидизации (IV степени) в одной ФС, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 300 м;

5,0 – может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 м. Повседневная активность нарушена. В одной ФС — V степень, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, превышающее значения для 4,0 баллов;

5,5 – может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 м. Повседневная активность ограничена. В одной ФС — V степень, либо сочетание меньших степеней, но превышающих степени, оговоренные в пункте 4,0;

6,0 – ходьба с периодической/односторонней постоянной поддержкой около 100 м с отдыхом или без. III степень более чем в двух ФС;

6,5 – ходьба с постоянной двусторонней поддержкой около 20 м без отдыха. III степень более чем в двух ФС;

7,0 – не может пройти даже 5 м без помощи. «Прикован» к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно. Посторонняя помощь не требуется. Повседневная активность в

инвалидной коляске 12 ч в день. IV степень более чем в одной ФС, Очень редко V степень только в пирамидной системе;

7,5 – может пройти всего несколько шагов. Передвигается только в инвалидной коляске. Требуется помощь в передвижении. Не может находиться в инвалидной коляске в течение всего дня. IV степень более чем в одной ФС;

8,0 – "прикован" к кровати/стулу или передвигается в инвалидной коляске. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены. Активно пользуется руками. IV степень в нескольких ФС;

8,5 – "прикован" к постели большую часть дня. В некоторой степени может пользоваться руками. Самообслуживание частичное. IV степень в нескольких ФС;

9,0 – беспомощный, "прикованный" к постели больной. Может вступать в контакт и есть. IV степень в большинстве ФС;

9,5 – полностью беспомощный, "прикованный" к постели больной. Не может полноценно вступать в контакт или есть/глотать. IV степень практически во всех ФС;

10,0 – смерть от РС.

Балл EDSS:

От 0 до 3,0 – легкая степень инвалидизации;

От 3,5 до 5,5 – средняя степень инвалидизации;

От 6,0 – тяжелая степень инвалидизации.

Темп нарастания неврологического дефицита оценивался с учетом понятия «скорость прогрессирования», которая определялась как отношение показателя степени инвалидизации в баллах к длительности болезни в годах (балл/год) (Малкова Н. А., 2006). По темпу прогрессирования выделены: медленный темп – менее 0,25 балл/год, умеренный – 0,26-0,75 балл/год, быстрый – более 0,75 балл/год. Скорость прогрессирования рассчитывалась для больных с длительностью заболевания не менее 3 лет.

Для оценки гормонального статуса у всех пациенток определяли концентрации в сыворотке крови ФСГ (методом твердофазного ИФА с использованием набора «ГонадотропинИФА-ФСГ», «Алькор-био» (Россия), на полуавтоматическом анализаторе ИФА «HumaReaderHS», «Human» (Германия), свободного тестостерона (методом твердофазного ИФА с использованием набора «Free Testosterone», «DRG Instruments GmbH» (Германия), на полуавтоматическом анализаторе ИФА «HumaReaderHS», «Human» (Германия), АМГ (методом ИФА с использованием набора Mullerian inhibiting substance/Anti-Mullerian hormone (MIS/AMH) ELISA (Texas) и ДГЭА-S (методом иммунохемилюминисцентного анализа с использованием набора «Access DHEA-S», «Beckman Coulter» (США) на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе «Access 2», «Beckman Coulter» (США) в Медицинском Объединении «Здоровье», г. Томск. Оценку полученных результатов проводили путем сопоставления данных с контрольной группой, данными литературы и нормативами изготовителей. Забор венозной крови проводили утром, с 08:00 до 09:00, натощак, на 3-5 дни менструального цикла. Кровь переливали в пробирки, которые центрифугировали с целью получения сыворотки, и хранили при температуре -20°C. Исследование всех образцов производили одномоментно при одинаковых условиях. Лабораторное исследование проводили согласно инструкциям фирм-производителей, приложенным к наборам.

Дизайн исследования: ретроспективное исследование, проспективное исследование в параллельных группах и исследование случай-контроль

Длительность исследования: 4 года

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациенток.

### **2.3 Статистический анализ результатов исследования**

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета «SPSS 22.0» (©SPSS Inc., США). Анализ данных осуществлялся с использованием методов описательной (дескриптивной) статистики, а также методов проверки статистических гипотез [Лакин Г. Ф., 1990; Гланц С., 1999].

Прежде всего, проводилась проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий – с использованием критерия Левена. Для оценки достоверности различий использовался непараметрический метод (U-критерий Манна-Уитни).

При уровне значимости  $p \leq 0,05$  различия считали достоверными (статистически значимыми). При  $p > 0,05$  различия считали необоснованными.

Для выявления корреляционных связей линейной зависимости между двумя количественными показателями применяли вычисление рангового коэффициента корреляции Спирмена. Сила зависимости была оценена по величине коэффициента корреляции ( $r$ ): при  $r > 0,8$  – сильная корреляция; при  $0,6 < r < 0,8$  – средняя корреляция; при  $r < 0,6$  – слабая корреляция.

Для определения взаимосвязи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с применением критерия соответствия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) или точный критерий Фишера (при объеме выборки менее 50 и ожидаемой частоте значения меньше 5), для порядковых (ранговых) данных – тест Мак-Немара. Количественные данные описывались в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей ( $Q_1$  и  $Q_3$ ,

соответственно), качественные – оценки максимального правдоподобия (MLE) и 95% доверительных интервалов.

Относительный риск (ОР) для проверки ассоциации признаков с развитием РС определяли путем вычисления отношения шансов и его интервала 95% достоверности, с использованием пошаговой логистической регрессии. Достоверность ОР устанавливали с использованием показателя Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с коррекцией по Йетсу или Фишеру. Предполагаемый фактор считался значимым, если значение ОР было больше единицы. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Вклад отдельных факторов риска и их сочетание в конечной модели прогнозирования риска развития РС считался значимым при статистически достоверном улучшении прогностической модели по критерию Maximum Likelihood Ratio ( $< 0,05$ ), используемого для проверки ограничений на параметры статистических моделей, оценённых на основе выборочных данных.

При построении математической модели применялся дискриминантный анализ – многомерный метод работы с количественными данными.

Математическая и статистическая обработка материала выполнена автором лично.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клинико-демографическая характеристика женщин с рассеянным склерозом

Проведено ретроспективное исследование женщин с достоверным диагнозом РС (n=297). Кроме того, проведено проспективное исследование в параллельных группах и исследование случай-контроль женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (n=75), с достоверным диагнозом РС, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в неврологической клинике и в консультативном лечебно-диагностическом центре ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска, в 2012-2016 гг. На проведение исследования получено разрешение Этического комитета №4376.

Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Макдональда пересмотра 2010 года [Polman S. H., Reingold S. C., Vanwell B. et al., 2011].

Поскольку большинство показателей не подчинялись нормальному распределению, количественные данные описывались в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>, соответственно).

Распространенность РС рассчитывалась как количество женщин с достоверным диагнозом РС, проживающих на данной территории, на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость РС – число новых случаев РС у женщин на 100 тыс. женского населения. Для получения демографических сведений использовались данные федеральной службы государственной статистики по Томской области.

По результатам исследования на контрольный день 01.01.2017 г. в Томской области зарегистрировано 398 пациентов с достоверным диагнозом РС, распространенность заболевания составила 36,8 на 100 тыс. населения. При сравнении с распространенностью РС в Томской области в 2010 году – 27,11 случаев на 100 тыс. населения [Алифирова В. М., Титова М. А., 2012] –



мы наблюдаем увеличение этого показателя в 1,36 раза. Соотношение мужчин и женщин – 1:2,9. Таким образом, преобладание заболевания среди женщин очевидно.

По результатам исследования на контрольный день 01.01.2017 г. в Томской области зарегистрировано 297 женщин с достоверным диагнозом РС, распространенность составила 51,2 на 100 тыс. женского населения, заболеваемость – 1,5 на 100 тыс. женского населения. По результатам исследования, проведенного в Томской области в 2010 году, распространенность РС среди женского населения составила 32,2 случая на 100 тыс. [Алифирова В. М., Титова М. А., 2012]. Таким образом, за последние 7 лет наблюдается увеличение этого показателя в 1,6 раза, что может быть обусловлено не только истинным ростом заболеваемости, но и изменением критериев диагностики, улучшением качества методов диагностики и лечения, и, как следствие, увеличением продолжительности жизни пациентов с РС.

По показателю распространенности РС в мире выделяют три зоны (Kurtzke J. F., 1993). Первая зона – высокого риска – распространенность более 30 случаев на 100000 населения: северные районы США, юг Канады, юг Австралии, Новая Зеландия, северная и центральная часть Европы. Вторая зона – среднего риска – распространенность от 5 до 29 случаев на 100000 населения: юг США, некоторые области центральной и северной Европы, восточная и южная Европа и остальная территория Австралии. Третья зона – низкого риска – распространенность менее 5 случаев на 100000 населения: большинство регионов центральной и южной Америки, Азии, Африки и Океании.

В дальнейшем, в связи с увеличением распространенности РС во всем мире, границы этих зон были изменены. Зона высокого риска – более 50 случаев, зона среднего риска – от 10 до 50 случаев, зона низкого риска – менее 10 случаев на 100000 населения [Пажигова З. Б., Карпов С. М., Шевченко П. П. с соавт., 2014].

Глобальный анализ по всем эпидемиологическим исследованиям в мире показал, что в период с 1966 по 2003 гг. средняя заболеваемость РС во всем мире составила 3,6 случаев на 100 000 населения для женщин и 2,0 – для мужчин, но показатели по популяциям варьируют от 0 до 20 на 100 000 населения и не стабильны в большинстве регионов, что подчеркивает роль внешних факторов в этиологии РС [Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н., 2011].

Таким образом, Томская область относится к зоне высокого риска развития РС среди женщин. В целом по Сибири распространенность РС неравномерна: в Иркутске – 26,5 случаев на 100 тыс. населения [Скляренко О. В., 2004]; Новосибирской области – 49 случаев на 100 тыс. населения [Малкова Н.А., 2006]; в Кемеровской области – от 12 до 55 на 100 тыс. населения [Арефьева Е.Н., 2005]. Большинство областей России относятся к зоне среднего риска развития РС с показателями распространенности от 30 до 50 случаев на 100 тыс. населения и заболеваемостью от 0,5 до 2,5 случаев, но все чаще сообщается о повышении показателей распространенности РС до величин выше чем 50 случаев на 100 000 населения [Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н., 2011].

При ретроспективном анализе социально-демографических параметров было установлено, что все пациентки по национальности русские, из них 196 – 65,9% (95%ДИ 60,3-71,3) жительницы города Томска, 101 – 34,1% (95%ДИ 28,7-39,7) – жительницы сельской местности Томской области.

Медиана возраста всех обследуемых пациенток (n=297) на момент исследования составила 46,0 (33,0-52,0) лет, к началу заболевания – 29,0 (20,0-34,0). Медиана продолжительности РС составила 14,0 (6,0-19,0) лет; длительности первой ремиссии – 1,5 (0,7-4,5) лет; балла по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale) – 3,6 (2,0-4,0); показателя скорости прогрессирования заболевания (балл EDSS / длительность заболевания) – 0,37 (0,22-0,51). Ремиттирующий

тип течения РС был у 223 – 75,1% (ДИ% 69,7-79,8) женщин, вторично-прогрессирующий тип течения РС – у 74 – 24,9% (ДИ% 20,2-30,3) женщин.

Таким образом, в обследуемой группе преобладали женщины с ремиттирующим типом течения заболевания, большинство имели длительность болезни до 15 лет, легкую и среднюю степень инвалидизации по шкале EDSS и умеренный темп прогрессирования заболевания.

### **3.2 Факторы и риск развития рассеянного склероза среди женщин**

В исследовании изучено влияние на развитие РС ряда экзогенных факторов. Согласно литературным данным в роли факторов, возможно влияющих на риск развития РС, чаще выделяются вирусные (вирусы Эпштейна-Барра, герпеса) и бактериальные агенты (микоплазма) [Fujinami R. S., von Herath M. G., Christen U. et al., 2006], острый и хронический психоэмоциональный стресс [Buljevac D., Hop W. C., Reedeker W. et al., 2003; Минурова А. Р., 2008], курение [O'Gorman C., Bukhari W., Todd A. et al., 2014].

Наличие провоцирующих факторов для развития заболевания отмечали 123 – 41,4% (ДИ% 35,8-47,3) женщин. Среди факторов, предшествующих началу болезни, 38 – 30,9% (ДИ% 23,0-39,9) женщин отметили острые респираторные вирусные инфекции, 32 – 26,1% (ДИ (18,7-34,8) – психоэмоциональный стресс, 22 – 17,9% (ДИ% 11,8-26,0) – физическое переутомление, 17 – 13,8% (ДИ% 8,5-21,5) – прерывание беременности, 8 – 6,5% (ДИ% 3,1-12,8) – травмы, 6 – 4,8% (ДИ% 2,0-10,7) женщин – вакцинации. Однако, статистически значимого подтверждения эти данные не нашли.

В литературе отмечается увеличение частоты острых респираторных вирусных инфекций, предшествующих развитию РС, однако, следует учитывать, что они могут служить признаком измененной иммунной реактивности организма [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2016]. По последним

данным повышения риска развития РС после вакцинации не было зарегистрировано [Mailand M. T., Frederiksen J. L., 2016].

Таким образом, не исключено, что средовые факторы могут влиять на клинические проявления заболевания, в то время как генетические – на заболеваемость РС [Paty D., Ebers D. S., 1998].

Поскольку большинство женщин, страдающих РС, репродуктивного возраста, представляет интерес изучение взаимосвязи между данными акушерского анамнеза и тяжестью заболевания. Был проведен корреляционный анализ, по результатам которого статистически значимой корреляции между количеством беременностей, родов, аборт и степенью инвалидизации, скоростью прогрессирования заболевания не установлено.

### **3.3 Клинико-демографическая характеристика пациенток с РС репродуктивного возраста**

Проведено проспективное исследование в параллельных группах и исследование случай-контроль женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (n=75), с достоверным диагнозом РС, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в неврологической клинике и в консультативном лечебно-диагностическом центре ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска, в 2012-2016 гг.

Медиана возраста всех обследуемых пациенток (n=75) на момент исследования составила 35,0 (28,0-40,0) лет, к началу заболевания – 25,0 (22,0-32,0). Медиана продолжительности РС составила 6,0 (3,0-12,0) лет; балла по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке – 3,0 (2,0-3,5); показателя скорости прогрессирования заболевания (балл EDSS / длительность заболевания) – 0,46 (0,28-0,83) (табл. 1).

При анализе социально-демографических параметров было установлено, что все пациентки по национальности русские, из них 41 – 54,7% (95%ДИ 42,8-66,1) жительницы города Томска, 34 – 45,3% (95%ДИ

33,9-57,2) – жительницы сельской местности Томской области. Среднее специальное образование было у 33 – 44,0% (95%ДИ 32,7-55,9) женщин, высшее образование – у 29 – 38,7% (95%ДИ 27,8-50,6), неполное высшее у 13 – 17,3% (95%ДИ 9,9-28,2) обследуемых.

Замужем были 36 – 48,0% (95%ДИ 36,4-59,7) пациенток, не замужем – 28 – 37,3% (95%ДИ 26,6-49,3), в разводе – 11 – 14,7% (95%ДИ 7,9-25,2) женщин, при этом они имели статистически значимо более высокий уровень инвалидизации ( $\chi^2=49,6$ ;  $p<0,001$ ), и, кроме того, сами считали причиной развода именно функциональные нарушения, вызванные заболеванием.

Таблица 1

Демографические и клинические показатели пациенток с РС,

Me (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>)

Показатель	I группа (n=38)	II группа (n=37)	p I-II
Возраст, лет	28,0 (26,0-31,0)	40,0 (38,0-43,0)	<b>&lt;0,001</b>
Возраст к началу заболевания, лет	22,0 (20,0-25,0)	32,0 (26,0-35,0)	<b>&lt;0,001</b>
Длительность заболевания, лет	5,0 (2,0-8,0)	8,0 (5,0-14,0)	<b>0,002</b>
Балл по шкале EDSS	2,0 (1,5-3,5)	3,0 (2,0-4,0)	<b>0,001</b>
Среднегодовая скорость прогрессирования заболевания	0,50 (0,31-1,00)	0,37 (0,25-0,60)	0,068

Таблица 2

Клинические проявления у женщин, больных РС по функциональным системам

Группы симптомов (функциональные системы, ФС)	I группа (n=38)		II группа (n=37)		$\chi^2$ p <sub>I-II</sub> – уровень значимости
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%	
Вовлечение нескольких систем	9	23,7	17	45,9	1,999 0,157
I ФС. Симптомы поражения пирамидного пути	6	15,8	5	13,5	0,058 0,810
II ФС. Нарушения координации	5	13,2	4	10,8	0,077 0,782
III ФС. Нарушения функции черепных нервов (кроме II пары)	4	10,5	3	8,1	0,107 0,743
IV ФС. Нарушения чувствительности	5	13,2	3	8,1	0,405 0,524
V ФС. Нарушения функции тазовых органов	5	13,2	2	5,4	1,106 0,293
VI ФС. Поражения зрительного нерва	3	7,9	2	5,4	0,164 0,686
VII ФС. Церебральные нарушения	1	2,6	1	2,7	0,0003 0,985
VIII ФС. Прочие расстройства	0	0	0	0	

*Примечание:* Me – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – квартили 1 и 3; p<sub>I-II</sub> – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое p=0,05).

При анализе соматического статуса была выявлена следующая патология: мочевыводящей системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит) у 9 – 12,0% (95%ДИ 5,9-22,0), желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки) у 8 – 10,7% (95%ДИ 5,0-20,5), ЛОР-органов (хронический ринит, хронический тонзиллит) – у 5 – 6,7% (95%ДИ 2,5-15,5) женщин.

Аллергические реакции, преимущественно в виде лекарственной и пищевой аллергии, обнаружены у 21 – 28% (95%ДИ 18,5-39,7) пациентки. Возраст к началу РС был статистически значимо ниже в I группе пациенток ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3

Препараты, используемые для лечения РС

Препараты	I группа (n=38)		II группа (n=37)		$\chi^2$ p <sub>I-II</sub> – уровень значимости
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%	
Пульс-терапия метилпреднизолоном	14	36,8	6	16,2	2,382 0,122
Глатирамера ацетат	11	29,0	13	31,2	0,169 0,680
Интерферон бета-1a	7	18,4	9	24,3	0,253 0,615
Интерферон бета-1b	5	13,2	6	16,2	0,104 0,746
Митоксантрон	0	0	3	8,1	
Натализумаб	1	2,6	0	0	

*Примечание:* Me – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – квартили 1 и 3; p<sub>I-II</sub> – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое p=0,05).

Следует отметить, что часть пациентов, не получающих ПИТРС, не имели возможности их принимать в связи с высокой стоимостью.

Кроме того, обращают на себя внимание более высокие показатели продолжительности заболевания и балла по шкале EDSS во II группе женщин ( $p < 0,05$ ), при этом установлена слабая положительная корреляция между степенью инвалидизации по шкале EDSS и продолжительностью заболевания ( $r=0,417$ ,  $p < 0,001$ ).

Среди первых симптомов РС чаще всего встречались неврит зрительного нерва – у 32 – 42,7% (95%ДИ 32,1-53,9) и вовлечение нескольких систем – у 22 – 29,3% (95%ДИ 20,3-40,4) женщин. Чувствительные расстройства имели место в 13 – 17,3% (95%ДИ 9,9-28,2), двигательные – в 5 – 6,7% (95%ДИ 2,5-15,5) и координаторные нарушения – в 3 – 4,0% (95%ДИ 1,0-12,0) случаев.

Таким образом, большинство исследуемых составили жительницы города Томска, со средним специальным образованием, замужние. В структуре соматической патологии преобладали заболевания мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта. Среди первых симптомов РС преобладали неврит зрительного нерва и вовлечение нескольких систем. Среднегодовая скорость прогрессирования заболевания значимо не отличалась в обеих группах пациентов ( $p=0,068$ ). Статистически значимой корреляции между возрастом дебюта РС и тяжестью течения заболевания не было отмечено ( $r=0,088$ ,  $p=0,455$ ).

#### **3.4 Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с РС**

Средний возраст наступления менархе составил  $13,0 \pm 1,4$  лет, значимо не различался в I и II группах ( $p=0,150$ ). Своевременное менархе (11-14 лет) наблюдалось у 65 – 86,7% (95%ДИ 76,4-93,1) пациенток. Раннее менархе (10 лет) выявлено у 1 – 1,3% (95%ДИ 0,1-8,2) женщины, позднее менархе (15-18 лет) выявлено у 9 – 12,0% (95%ДИ 5,9-22,0) женщин. Медиана наступления менархе соответствовала 13 (12,0-14,0) годам. Менструальный цикл установился в течение первого года от менархе у 72 – 96,0% (95%ДИ 87,9-98,7) женщин. Цикличность менструации не была нарушена у 64 – 85,3% (95%ДИ 74,8-92,1) пациенток. Дисменорея обнаружена у 34 – 45,3% (95%ДИ 33,9-57,2) пациенток ( $\chi^2=1,65$ ;  $p=0,198$ ).



Пациентки I и II групп при оценке структуры гинекологической патологии, такой как функциональные кисты яичников, эндометриоз, хронический сальпингит, заболевания шейки матки, были однородны ( $p > 0,05$ ), однако, статистически значимо у женщин II группы в анамнезе чаще встречалась миома матки малых размеров в виде мелких субсерозных и интерстициальных узлов с бессимптомным клиническим течением ( $p = 0,028$ ) (табл. 3).

Проявления предменструального синдрома, такие как повышенная слабость, утомляемость, головная боль, колебания настроения с тенденцией к снижению, возникшие до дебюта РС, отметили 44 – 58,7% (95%ДИ 46,7-69,7) женщин, при этом статистически значимо чаще это имело место у женщин I группы ( $\chi^2 = 23,3$ ;  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что данные проявления также входят в симптомокомплекс РС, и после дебюта заболевания пациентки отметили их значительное усугубление в конце второй фазы цикла. Аномальные маточные кровотечения встречались у 16 – 21,3% (95%ДИ 13,0-32,6), у 15 - на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, у 1 - на фоне трех инъекций митоксантрона. Нарушение менструального цикла по типу олигоменореи имело место у 9 – 12% (95%ДИ 5,9-22,0), из них у 6 – на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, у 3 - до начала лечения РС.

У двух пациенток позднего репродуктивного возраста (38 и 43 года) – 2,7% (95%ДИ 0,5-1,0) – выявлена вторичная гипергонадотропная аменорея (в течение четырех и пяти лет, соответственно) при длительной иммуномодулирующей терапии копаксоном и при ее сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном.

Оперативные вмешательства на органах малого таза имели 24 – 32,0% (95%ДИ 21,9-43,9) пациенток: сальпингокелифэктомия проведена в 3 – 12% (95%ДИ 3,3-33,5) случаях, гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки по поводу гиперплазии эндометрия – в 10 – 41,6% (95%ДИ 22,8-63,7) случаях. Каждая

седьмая пациентка перенесла аппендэктомия – 11 – 45,8% (95%ДИ 26,2-66,7).

Таблица 4

Структура гинекологической патологии у женщин с РС

Показатель	I группа (n=38)		II группа (n=37)		$\chi^2$ , p – уровень значимости
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Миома матки	2	10,3	10	27,0	4,810 <b>p=0,028</b>
Гиперплазия эндометрия без атипии	4	10,5	6	16,2	0,402 p=0,526
Функциональные кисты яичников	3	7,9	3	8,1	0,001 p=0,975
Эндометриоз	3	7,9	2	5,4	0,163 p=0,686
Хронический сальпингит	5	13,2	5	13,5	0,002 p=0,968
Фоновые заболевания шейки матки	7	18,4	8	21,6	0,081 p=0,777

Репродуктивная функция реализована у 51 – 68,0% (95%ДИ 56,1-78,0) женщин. Артифициальные абортты имели 29 – 38,7% (95%ДИ 27,8-50,6), спонтанные абортты – 9 - 12% (95%ДИ 5,9-22,0) исследуемых.

Пациентки I и II групп при анализе репродуктивной функции по количеству артифициальных и самопроизвольных аборттов, замерших беременностей были однородны ( $p>0,05$ ), однако, статистически значимо у женщин I группы реализация детородной функции была ниже ( $p=0,005$ ), и,

кроме того, во II группе больше женщин имели по 3 и более беременности ( $p=0,010$ ). Бесплодие не было установлено ни у одной пациентки.

Таким образом, у большинства исследуемых отмечено своевременное менархе, цикличность менструаций не была нарушена, при этом имело место ухудшение клинического течения РС в виде повышенной слабости, утомляемости, головной боли в конце второй и начале первой фаз цикла. В структуре гинекологической патологии статистически значимо у женщин II группы чаще имела место миома матки малых размеров.

Кроме того, встречались аномальные маточные кровотечения, главным образом, на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном. Репродуктивная функция была не реализована только у трети женщин. Бесплодие носило только добровольный характер, других форм бесплодия не было зарегистрировано.

### **3.5 Особенности течения беременностей и родов у женщин, больных РС**

Беременность при уже подтвержденном диагнозе РС наступила у 32 – 42,7% женщин, их средний возраст составил 32,5 (28,5-35,5) лет, к началу заболевания – 23,5 (18,5-27,0); средняя продолжительность РС составила 7,0 (4,5-13,5) лет. Средний балл по шкале EDSS – 2,5 (2,0-3,0) баллов, при этом легкая степень инвалидизации ( $EDSS \leq 3,0$  баллов) была у 24 женщин, средняя и тяжелая – у 8 женщин ( $EDSS \geq 3,5$  баллов).

Одну беременность имели 28 – 87,5% (95%ДИ 70,1-95,9) пациенток, 4 – 12,5% (95%ДИ 4,1-29,9) женщины имели две беременности, при этом у всех пациенток беременности были спонтанными. Терапию ПИТРС получали 3 – 20,0% (95%ДИ 5,3-48,6) пациенток, при этом она была отменена при планировании и во время беременности. Артифициальные абортс на ранних сроках по желанию женщины выполнены в 16 – 44,4% (95%ДИ 28,3-61,7)

случаях, при этом статистически значимо их число больше в группе женщин со средней и тяжелой степенью инвалидизации по расширенной шкале по Куртцке ( $EDSS \geq 3,5$  баллов) ( $\chi^2=8,54$ ;  $p=0,003$ ). В 15 – 41,7% (95%ДИ 25,9-59,1) случаях беременности закончились срочными родами через естественные родовые пути. Кесарево сечение в плановом порядке по акушерским показаниям проведено в 5 – 13,9% (95%ДИ 5,2-30,3) случаях (3 – тазовое предлежание плода, 1 – двукратное тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода, 1 – преэклампсия).

Все беременные состояли на учете в женских консультациях по месту жительства (срок постановки на учет 7-8 недель), проходили обследование согласно плана. Перед планированием беременности все женщины были проконсультированы неврологом. Кроме того, во время беременности количество консультаций невролога варьировало в зависимости от количества обострений РС.

Средняя частота обострений РС в течение 2 лет до наступления беременности составила  $2,33 \pm 0,89$  (от 1 до 4 обострений в год); во время беременности –  $1,26 \pm 0,46$ ; в течение 2 лет после беременности –  $2,53 \pm 0,92$  (от 1 до 4 обострений в год). Таким образом, во время беременности отмечено снижение частоты обострений РС ( $p=0,001$ ), а после беременности частота обострений заболевания сопоставима с предгравидарным периодом ( $p=0,595$ ).

Для купирования обострений в I триместре беременности использовались симптоматические препараты, во II триместре – симптоматические препараты и короткие курсы глюкокортикоидов. Стоит отметить, что в большинстве случаев обострения были легкими, и назначение глюкокортикоидов не требовалось. В III триместре обострений не было отмечено ни у одной пациентки.

При оценке патологии беременности были выявлены: анемия легкой степени – у 2 – 13,3% (95%ДИ 2,3-41,6) женщин, гестационный пиелонефрит – у 1 – 6,6% (95%ДИ 0,04-33,9), задержка роста плода и фетоплацентарная

недостаточность у 1 – 6,6% (95%ДИ 0,04-33,9), преэклампсия – у 1 – 6,6% (95%ДИ 0,04-33,9) пациенток.

Беременные женщины с РС относятся к группе высокого риска, поэтому для родоразрешения они направлялись в акушерский стационар III уровня (Областной перинатальный центр) и в Акушерскую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска).

Новорожденные оценены по шкале Апгар на 8-9/8-9 баллов, имели рост 51 (50-52,5) см и вес 3400 (3100-3550) г.

Грудное вскармливание осуществляли все пациентки в среднем в течение 6,0 (4,0-9,5) месяцев. Период с момента родов до развития первого обострения составил 9,5 (5,0-12,0) месяцев. Статистически значимой корреляции между продолжительностью лактации и временем возникновения первого обострения выявлено не было ( $r=0,034$ ,  $p=0,885$ ).

После прекращения лактации терапию ПИГРС возобновили 3 – 20,0% (95%ДИ 5,3-48,6) пациенток, начали – 5 – 33,3% (95%ДИ 12,9-61,3) женщин.

Из 32 участниц исследования в дальнейшем беременность планируют 15 – 46,8% женщин.

Таким образом, беременность после диагноза РС чаще имела место у женщин с легкой степенью инвалидизации. Все беременности были спонтанными. Частота искусственных абортов была статистически значимо выше в группе женщин со средней и тяжелой степенью инвалидизации. Выбор способа родоразрешения осуществлялся в соответствии с акушерскими показаниями. Во время беременности обострения РС происходили в I и II триместрах, в III триместре обострений не было отмечено ни у одной пациентки, при этом установлено снижение частоты эксацербаций во время беременности по сравнению с предгравидарным периодом ( $p=0,001$ ). Все новорожденные были здоровы.

## **Клинический случай №1.**

Известно, что беременность оказывает благоприятное влияние на течение РС. По данным исследования С. Confavreux et al. (1998) частота обострений РС значительно снижается в III триместре беременности, а в послеродовом периоде после некоторого увеличения частоты эксацербаций происходит возврат этого показателя к исходному значению. Вероятно, гормон эстриол имеет наибольшее значение, поскольку его концентрация достигает максимума в III триместре беременности, а после родов происходит ее резкое снижение, что провоцирует активацию иммунной системы.

Целью описанию данного клинического случая стала демонстрация более благоприятного течения РС во время беременности: в I и III триместрах беременности обострений не было.

**Пациентка:** Д., 39 лет (январь 2015 г.)

### **Жалобы:**

- выраженная слабость в ногах,
- слабость в руках, отсутствует сила в левой кисти,
- императивные позывы на мочеиспускание, иногда задержка,
- затруднения речи,
- поперхивание жидкой пищей,
- слюнотечение.

**Анамнез заболевания:** В 2005 году появилось онемение правой половины тела и слабость в левой руке. Лечилась с диагнозом остеохондроз. На фоне противовоспалительной терапии наблюдалось полное восстановление. В 2011 году появилась слабость в правой руке. Выполнена МРТ головного мозга, обнаружены очаги демиелинизации размером от 0,4 до 1,9 см. Полное восстановление на фоне терапии актовегином. Выставлен

диагноз рассеянный склероз. В марте 2013 г. появилось снижение зрения на правый глаз, на фоне метаболической терапии динамика минимальная. На повторной МРТ головного мозга от 07.05.2013 г.: множественные очаги демиелинизации, увеличение их количества с признаками накопления контраста. Пациентке был назначен ПИТРС – интерферон-бета 1а 44 мкг для подкожного введения 3 раза в неделю, который был отменен через 3 мес в связи с планированием беременности.

В июле 2014 года были роды, с 22 по 29 нед беременности обострение РС – межъядерная офтальмоплегия, парез мимической мускулатуры, рефлекторный левосторонний гемипарез, нарушение координации (атаксия при ходьбе). На фоне симптоматической терапии (трентал) улучшение, однако полного восстановления не было, принято решение о необходимости пульс-терапии метилпреднизолоном. В III триместре беременности обострений не было. Родоразрешение – кесарево сечение в плановом порядке. Лактировала в течение 3 месяцев, далее лактация была прекращена в связи с развитием обострения и необходимостью возобновления ПИТРС – интерферона-бета 1а 44 мкг для подкожного введения 3 раза в неделю.

**Акушерско-гинекологический анамнез:** Менструальный цикл регулярный, менструации умеренные, безболезненные. Беременностей – 13, из них 2 закончились срочными родами через естественные родовые пути (1992 и 1996 гг.), одна – срочными оперативными родами – плановое кесарево сечение (очаговое поражение ствола головного мозга) (2014 г.), остальные беременности закончились искусственными абортами в раннем сроке по желанию женщины.

**Течение последней беременности (наступила в возрасте 39 лет):** 1 половина: на учете с 9 нед. в Верхнекетской ЦРБ. Первая половина протекала физиологично. 2 половина: Обострение РС с 22 нед по 29 нед, стационарное

лечение в Сибирском Государственном медицинском университете, Томской Областной клинической больнице (трентал, пульс-терапия метилпреднизолоном). В 24 и 27 недель гестационный пиелонефрит (получала цефтриаксон). В 30 недель обследована на предмет гестационного сахарного диабета, диагноз не подтвержден.

**Неврологический статус:** Походка спастико-атактическая, ходит с тростью. Глазные щели D=S, объем движений глазных яблок полный, диплопии нет, нистагм горизонтальный. Носогубные складки D>S, язык отклонен вправо. Мягкое небо фонировано. Поперхивание с кашлем. Речь не изменена. Объем движений в руках – в правой полный, в левой – отсутствует. Сила мышц верхних конечностей – 5 баллов, в нижних – 3 балла. Тонус в верхних конечностях снижен, в нижних – повышен по спастическому типу. Глухие рефлексы высокие, слева выше, чем справа. Патологические кистевые знаки: Россолимо и Гоффмана с двух сторон положительные, стопные: с двух сторон выявляется симптом Бабинского. В позе Ромберга – грубая атаксия. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменены. Пяточно-коленную пробу выполняет с атаксией, пальценосовую пробу выполняет правой рукой с атаксией, левой – не выполняет из-за дистонии в пальцах. Нарушение мочеиспускания и дефекации по типу недержания и задержки.

**Балл по шкале EDSS = 5**

**Диагноз клинический:** G35 Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения. Дизартрия. Центральный тетрапарез (выраженный парез в левой руке, легкий в ногах и правой руке). Выраженные расстройства функции тазовых органов, умеренные координаторные расстройства.

Таким образом, хотя в большинстве случаев частота обострений РС в послеродовом периоде сопоставима с предгравидарным периодом, у данной



пациентки произошло увеличение частоты обострений РС в послеродовом периоде в связи с нарушением функционирования иммунной системы и отсутствием приема ПИТРС. Для купирования обострений было необходимо возобновление ПИТРС, пациентка была вынуждена прекратить лактацию.

### **Клинический случай №2.**

Многие женщины, страдающие РС, обеспокоены вероятными проблемами при планировании беременности. В первую очередь существует опасение относительно необходимости отмены ПИТРС и возникновении на этом фоне тяжелых обострений заболевания, что может помешать полноценному уходу за ребенком. В связи с этим нередко пациентки прерывают беременность по собственному желанию на раннем сроке. Тем не менее, при решении пролонгировать беременность пациентка должна быть полностью информирована о возможных изменениях в течении заболевания и способах их коррекции.

### **Пациентка Ч., 31 г. (март 2017)**

#### **Жалобы:**

- слабость в ногах,
- слабость в руках,
- недержание мочи,
- шаткость походки.

**Анамнез заболевания:** впервые заболела в декабре 2006 г. (20 лет), когда стала отмечать шаткость при ходьбе, лечение не проходила, восстановление полное.

В марте 2007 года – императивные позывы на мочеиспускание. Лечилась амбулаторно с диагнозом: цистит. В мае 2007 года стали беспокоить приступы онемения правой руки, туловища, правой ноги

длительностью до 1 минуты с частотой 6-8 раз в сутки. Появилась задержка при мочеиспускании. Лечилась в Областной клинической больнице г. Томска с диагнозом: Острый энцефаломиелит. Проводилось лечение дексаметазоном с 16 мг со снижением дозы. Затем пациентка проходила стационарное лечение в неврологической клинике с 23.05.2007 с диагнозом: Острый рассеянный энцефаломиелит, спастический тетрапарез (легкий справа, рефлекторный слева), легкая мозжечковая атаксия, тазовые расстройства. Лечение проводилось дексаметазоном с 32 мг, восстановление частичное. В мае 2008 года возникло чувство онемения нижней половины тела с уровня пупка и задержка при мочеиспускании. Через неделю возникла шаткость при ходьбе, императивные позывы, чувство онемения в области живота. С 26.05.2008 г. лечение в неврологической клинике с диагнозом: Рассеянный склероз. Центральный легкий тетрапарез. Мозжечковые расстройства. Нарушение функции тазовых органов по центральному типу. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, назначен ПИТРС – глатирамера ацетат 20 мг подкожно 1 раз в сутки ежедневно. На фоне лечения выросла сила в руках, уменьшились координаторные нарушения, головокружение и тазовые расстройства. Однако, в декабре 2009 г. глатирамера ацетат был отменен в связи с плохой переносимостью. В феврале 2010 г. отмечала ухудшение состояния в виде нечеткости зрения, слабости в ногах и общей слабости, больше выраженную в первую половину дня, лечение не получала, восстановление частичное. Повторное ухудшение самочувствия в апреле 2011 г.: тремор рук, больше правой, усиление слабости и атаксии в ногах. Проходила стационарное лечение в неврологической клинике СибГМУ (пульс-терапия метилпреднизолоном), восстановление частичное. В дальнейшем в июле 2012 г. обострение: возникли подергивания в правой половине лица, проходила лечение в неврологической клинике СибГМУ: пульс-терапия метилпреднизолоном. Восстановление полное. Вновь обострение заболевания с 05 октября 2012 г. в виде усиления головокружения, слабости в ногах, больше в правой. Проходила лечение в

неврологической клинике СибГМУ: пульс-терапия метилпреднизолоном и ПИТРС – Финголимод. Восстановление частичное. Летом 2015 года Финголимод был отменен в связи с планированием беременности. Беременность протекала без обострений заболевания, 09 июня 2016 г. – срочные роды через естественные родовые пути. 02.09.2016 г. возникла слабость в правой ноге, асимметрия лица, ухудшение походки. МРТ головного мозга: множественные очаги демиелинизации, копят контраст. Получала лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном, восстановление частичное. С ноября 2016 г. ежемесячно проходит лечение препаратом тизабри (натализумаб). Настоящая госпитализация необходима для проведения пятого курса терапии тизабри.

**Акушерско-гинекологический анамнез:** Менструации с 13 лет, регулярные, умеренные, безболезненные. Беременности 3, из них 2 закончились искусственными абортами в раннем сроке по желанию женщины, последняя беременность протекала без осложнений, закончилась срочными родами через естественные родовые пути, обострений РС во время беременности не было. Грудное вскармливание в течение 5 мес, далее было прекращено в связи с обострением РС и необходимостью приема ПИТРС.

**Неврологический статус:** Походка атактическая, спастическая. В позе Ромберга неустойчива. Лицо симметрично, складки на лбу равные. Глазные щели равные. Зрачки правильной округлой формы, равные, объем движений глазных яблок полный, нистагм горизонтальный в обе стороны, вертикальный нистагм. Диплопии нет. Носогубные складки равномерные, язык по средней линии, мягкое небо фонировано. Легкая дизартрия. Объем движений в конечностях: в руках полный, в ногах ограничен: правую ногу поднимает до угла 40°, левую – 70°. Сила в мышцах рук: слева 5 баллов, справа 4 балла. Сила в мышцах ног: в правой ноге – 3,5 балла, в левой ноге –

4,0 балла. Тонус мышц верхних и нижних конечностей снижен. Глубокие рефлексы верхних конечностей выше справа, коленные и ахилловы рефлексы выше справа. Патологических кистевых знаков с двух сторон нет. Стопные положительные: симптомы Бабинского справа, Гордона справа. Поверхностная чувствительность не нарушена. Пальценосовая проба – интенционное дрожание с двух сторон, больше справа. При пяточно-коленной пробе выявляется атаксия с двух сторон, больше справа.

**Диагноз основной:** G35 Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии. Центральный тетрапарез (рефлекторный в руках, легкий в левой ноге, умеренный в правой ноге), умеренные координаторные расстройства.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует более мягкое течение РС во время беременности (отсутствие обострений заболевания) с резким повышением активности иммунной системы в послеродовом периоде (ребаунд-синдром) и необходимостью прекращения лактации и возобновления ПИТРС. Следует отметить, что ПИТРС были отменены при планировании беременности несмотря на высокую активность заболевания. Поскольку в послеродовом периоде обострения РС купировались частично, было принято решение о необходимости приема ПИТРС второй линии – тизабри (натализумаб). Важно учитывать, что эксацербации, наступающие после родов, могут быть обусловлены не только восстановлением активности иммунной системы и резким снижением концентрации эстриола, но также стрессогенным влиянием самих родов и повышением физической нагрузки в связи с необходимостью ухода за ребенком.

### 3.6 Контрацепция у женщин, больных РС

В зависимости от приема КОК было выделено 3 группы пациентов: I – никогда не принимавшие КОК (n=33), II – принимавшие КОК до начала РС (n=26), III – принимавшие КОК после постановки диагноза РС (n=16). Предпочтение имели синтетические монофазные низкодозированные КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и гестагенный компонент (дезогестрел, гестоден или дроспиренон).

Возраст пациенток II и III групп был статистически значимо меньше, чем I группы ( $p < 0,05$ ). По длительности заболевания и продолжительности приема КОК пациентки были однородны ( $p > 0,05$ ).

Статистически значимое увеличение балла по шкале EDSS отмечено в группе пациенток, никогда не принимавших КОК ( $p < 0,017$ ). Среднегодовая скорость прогрессирования заболевания также была статистически значимо выше в данной группе по сравнению с пациентками, принимающими КОК до начала заболевания ( $p < 0,017$ ) (табл. 5).

В группе пациентов, применявших КОК до начала заболевания (II группа), наблюдалась легкая степень инвалидизации у 17 – 65,4% (ДИ 44,4-82,1), средняя степень инвалидизации – у 9 – 34,6% (ДИ 17,9-55,6) женщин. В группе пациентов, принимавших КОК после постановки диагноза РС (III группа), легкая степень инвалидизации наблюдалась в 16 – 100% (ДИ 75,9-100) случаев. Тяжелая степень инвалидизации не зарегистрирована ни в одной из этих групп.

В группе пациентов, никогда не принимавших КОК (I группа), легкая степень инвалидизации отмечена у 14 – 42,4% (ДИ 25,9-60,6), средняя степень инвалидизации – у 16 – 48,5% (ДИ 31,2-66,2), тяжелая степень инвалидизации – у 3 – 9,1% (ДИ 2,4-25,5).

## Характеристика пациенток по группам,

Me (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>)

Показатель	I группа (n=33)	II группа (n=26)	III группа (n=16)	p <sub>I-II</sub>	p <sub>I-III</sub>	p <sub>II-III</sub>
Возраст, лет	34,5 (27,0-38,0)	31,5 (29,0-34,0)	28,0 (22,0-31,0)	0,786	<b>0,017</b>	<b>0,016</b>
Длительность заболевания, лет	4,5 (1,0-7,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,5 (1,5-9,0)	0,702	0,788	0,927
Балл по шкале EDSS	3,5 (2,25-4,0)	2,0 (1,5-3,5)	2,0 (1,5-3,0)	<b>0,015</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,743
Среднегодо- вая скорость прогрессирова- ния заболевания	0,84 (0,5-1,5)	0,4 (0,3-0,6)	0,5 (0,2-0,6)	<b>0,004</b>	0,033	0,785
Продолжитель- ность приема КОК	-	3,7 (2,5-5,0)	3,0 (2,0-4,0)	-	-	0,370

*Примечание:* Me – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – квартили 1 и 3; p<sub>I-II-III</sub> – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое p=0,017 с поправкой Бонферрони).

Кроме того, при интерпретации результатов необходимо учитывать, что 1,5 балла по шкале EDSS свидетельствуют о минимальных признаках нарушений (I степени) в более чем одной ФС (за исключением церебральной), а 4,0 балла по шкале EDSS – выраженным признакам инвалидизации (IV степени) в одной ФС либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Установлено, что из всех обследуемых балл по шкале EDSS ≤ 1,5 был у 7 – 9,3% (95%ДИ 4,2-18,8) пациенток, балл по шкале EDSS ≥ 4,0 – у 16 – 21,3% (95%ДИ 13,0-32,6) женщин.

В I группе женщин 19 – 57,6% (95%ДИ 39,4-75,1) использовали барьерные методы контрацепции; внутриматочные контрацептивы применяли только 3 пациентки – 9,1% (95%ДИ 2,4-25,5); не использовали контрацепцию ввиду отсутствия половой жизни 11 – 33,3% (95%ДИ 18,5-51,9) женщин, при этом степень инвалидизации по шкале EDSS у них была статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ), и, кроме того, имело место нарушение сексуальной функции и функции тазовых органов у каждой пациентки.

Таким образом, по сравнению с больными, никогда не использующими КОК, пациентки, принимавшие КОК до и после постановки диагноза РС, имели более низкие баллы по шкале EDSS.

### 3.7 Сравнительный анализ гормонального статуса и степени инвалидизации пациенток с РС

У пациенток с РС обнаружено достоверное увеличение концентрации ФСГ и уменьшение концентрации свободного тестостерона и ДГЭА-S при сравнении с контрольной группой (табл. 6, 7).

Таблица 6

Концентрации гормонов (ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S) у пациенток с РС молодого репродуктивного возраста, Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатель	I группа (n=38)	Контрольная группа I (n=38)	$p_{I-Iк}$
ФСГ (МЕ/мл)	12,5 (8,3-13,7)	5,3 (4,7-5,8)	<b>&lt;0,001</b>
Свободный тестостерон (пг/мл)	1,2 (0,8-1,6)	2,2 (1,9-2,5)	<b>&lt;0,001</b>
ДГЭА-S (мкг/дл)	133,5 (108,0-188,5)	220 (203,0-267,0)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание:  $p_{I-Iк}$  – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое  $p=0,05$ ).

Установлено, что высокая концентрация ФСГ соответствует более высокой степени инвалидизации по шкале EDSS ( $r=0,610$ ,  $p<0,001$ ) и продолжительности заболевания ( $r=0,267$ ,  $p=0,021$ ).

Таблица 7

Концентрации гормонов (ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S) у пациенток с РС позднего репродуктивного возраста, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатель	II группа (n=38)	Контрольная группа II (n=38)	p II-I <sub>гк</sub>
ФСГ (МЕ/мл)	17,0 (9,5-18,5)	7,0 (5,3-9,5)	<b>&lt;0,001</b>
Свободный тестостерон (пг/мл)	1,1 (0,9-1,3)	1,9 (1,8-2,3)	<b>&lt;0,001</b>
ДГЭА-S (мкг/дл)	121,0 (101,5-144,0)	226 (203,0-258,0)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: p I-II<sub>гк</sub> – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое p=0,05).

Концентрация ФСГ>14 МЕ/мл выявлена у 9 – 23,7% (ДИ% 12,0-40,6) I группы, и у 20 – 54,1% (ДИ% 37,2-70,2) женщин II группы, при этом концентрации АМГ у этих пациенток составили 0,28 (0,22-0,31) и 0,23 (0,18-0,28) нг/мл соответственно. Кроме того, выявлено статистически значимое уменьшение объема яичников и фолликулярного антрального счета (ФАС) у пациенток обеих групп ( $p<0,05$ ), при этом у пациенток II группы ФАС был достоверно ниже, чем у женщин I группы ( $p<0,05$ ) (табл. 8)



Эхографические показатели состояния яичников в исследуемых группах; Ме  
(Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатель	I группа (n=9)	II группа (n=20)	p I-II
V <sub>пр</sub> см <sup>3</sup>	2,9 (2,5-3,1)	2,5 (2,3-3,1)	0,621
V <sub>лев</sub> см <sup>3</sup>	2,8 (2,3-3,1)	2,6 (2,5-3,1)	0,434
ФАС <sub>пр</sub>	6,0 (5,0-8,0)	5,0 (4,0-7,0)	<b>0,010</b>
ФАС <sub>лев</sub>	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	<b>0,018</b>

Примечание: p<sub>I-II</sub> – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое p=0,05); V<sub>пр</sub> см<sup>3</sup> - объем правого яичника, V<sub>лев</sub> см<sup>3</sup> - объем левого яичника, ФАС<sub>пр</sub> - фолликулярный антральный счет правого яичника, ФАС<sub>лев</sub> - фолликулярный антральный счет левого яичника

Обращает на себя внимание положительная корреляция между концентрацией ФСГ и степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r=0,610$ ,  $p<0,001$ ) и между концентрацией ФСГ и продолжительностью заболевания ( $r=0,267$ ,  $p=0,021$ ). При этом ФСГ>14 МЕ/мл отмечено у 9 – 23,7% (ДИ% 12,0-40,6) I группы, и у 20 – 54,1% (ДИ% 37,2-70,2) женщин II группы. Кроме того, имеет место обратная корреляция между концентрацией ДГЭА-S и степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r= - 0,539$ ,  $p<0,001$ ) и между концентрацией ДГЭА-S и продолжительностью заболевания ( $r= - 0,338$ ,  $p=0,003$ ). Только у пациенток позднего репродуктивного возраста была установлена обратная корреляция между концентрацией свободного тестостерона и степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r= - 0,590$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 7).

Концентрации свободного тестостерона и ДГЭА-S у пациенток I и II групп были сопоставимы ( $p>0,05$ ), в то время как увеличение концентрации ФСГ было значимо выше у пациенток II группы ( $p<0,001$ ) (табл. 7).

Установлено также, что снижение концентрации ДГЭА-S соответствует более высоким баллам по шкале EDSS ( $r = -0,539$ ,  $p < 0,001$ ) и большей продолжительности заболевания ( $r = -0,338$ ,  $p = 0,003$ ). Только у пациенток позднего репродуктивного возраста была установлена обратная корреляция между концентрацией свободного тестостерона и степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r = -0,590$ ,  $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что несмотря на полное информирование пациенток, их заинтересованность в исследовании овариального резерва была низкой. Это связано с отсутствием мотивации для реализации репродуктивной функции вследствие социальной разобщенности и тяжести неврологического заболевания.

## Корреляционный анализ

Показатель	I группа (n=38)		II группа (n=37)	
	EDSS	Скорость прогресси- рования РС	EDSS	Скорость прогресси- рования РС
Менархе	r = 0,055 p = 0,743	r = 0,076 p = 0,652	r = - 0,315 p = 0,058	r = - 0,077 p = 0,652
Количество беременностей	r = 0,009 p = 0,957	r = 0,150 p = 0,368	r = - 0,285 p = 0,087	r = 0,178 p = 0,293
Количество родов	r = 0,097 p = 0,561	r = 0,206 p = 0,214	r = - 0,077 p = 0,652	r = 0,299 p = 0,073
Количество абортов	r = - 0,053 p = 0,753	r = - 0,100 p = 0,549	r = - 0,173 p = 0,306	r = 0,057 p = 0,739
ФСГ	<b>r = 0,397</b> <b>p = 0,014</b>	r = - 0,103 p = 0,539	<b>r = 0,552</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = 0,229 p = 0,173
Свободный тестостерон	r = - 0,255 p = 0,122	r = - 0,172 p = 0,301	<b>r = - 0,590</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = - 0,029 p = 0,865
ДГЭА-S	<b>r = - 0,547</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = 0,096 p = 0,565	<b>r = - 0,670</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = 0,030 p = 0,860

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости

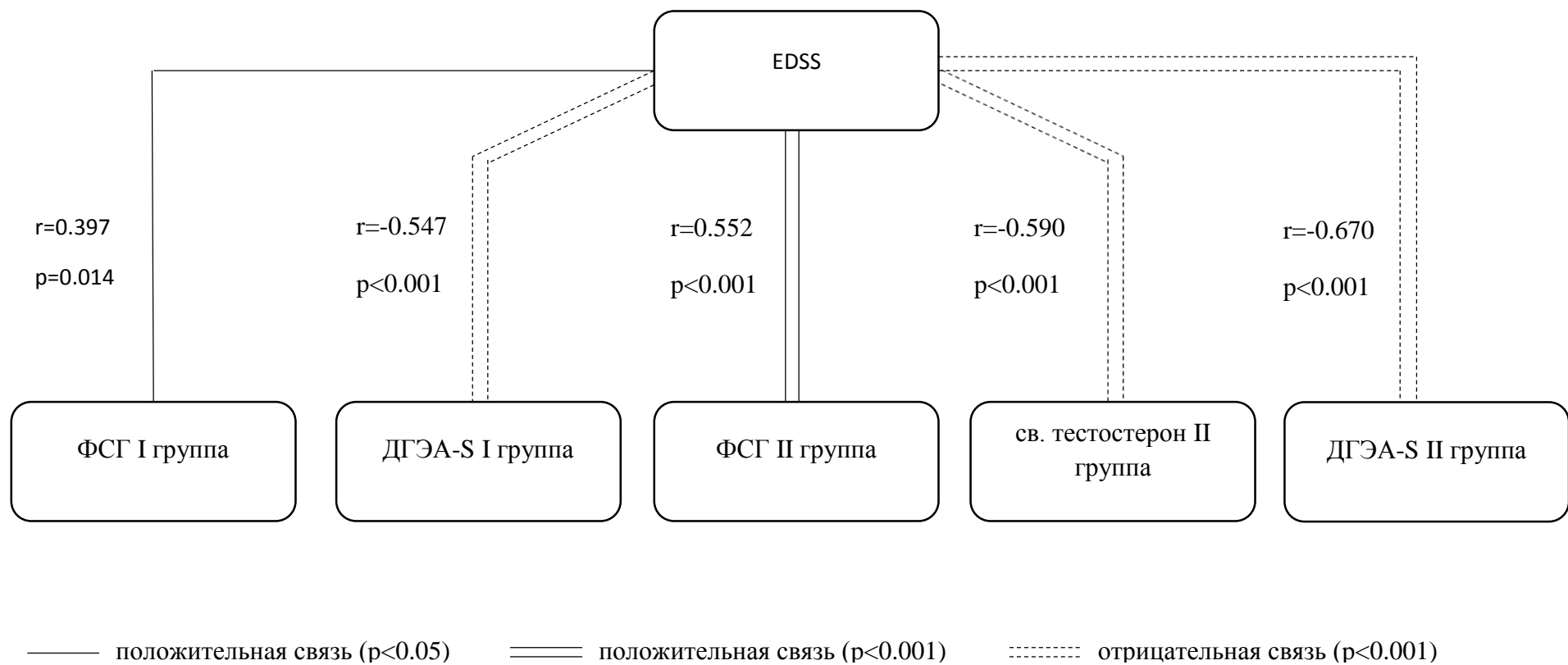


Рис. 1. Корреляционные плеяды

### **Клинический случай №3.**

Ранее женщинам, страдающим РС, настоятельно не рекомендовали иметь детей, однако в настоящее время эта позиция пересмотрена, и пациенткам рекомендовано планировать беременность после консультации невролога и гинеколога. Несмотря на отсутствие противопоказаний, нередко женщины с РС отказываются от реализации репродуктивной функции в силу наличия эмоциональной опустошенности, сексуальной дисфункции на фоне тазовых нарушений, снижения качества жизни.

**Пациентка Б., 39 лет (октябрь 2016 года)**

#### **Жалобы:**

- слабость в руках и ногах,
- нарушение мочеиспускания по типу задержки,
- шаткость походки.

**Анамнез заболевания:** Впервые заболела в 2000 году (25 лет), когда появилась шаткость при ходьбе, затем присоединились тазовые нарушения, восстановление полное без лечения. Ежегодно отмечает обострения заболевания, в последние 3 года частота обострений увеличилась. В 2013 г. проводилась терапия митоксантроном. В 2014 г. было 2 обострения РС, в 2015 г. – 3 обострения РС, купированы пульс-терапией метилпреднизолоном. Пациентка ежегодно проходит стационарное лечение в неврологической клинике СибГМУ. Данное ухудшение самочувствия с сентября 2016 г. в виде постепенного усиления слабости и скованности в ногах. Осмотрена неврологом, направлена на стационарное лечение в неврологическую клинику СибГМУ для проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Получает длительное лечение препаратом копаксон, инъекции переносит хорошо.

**Акушерско-гинекологический анамнез:** Менструации с 12 лет, регулярные, умеренные, безболезненные. На фоне лечения Митоксантроном беспокоили аномальные маточные кровотечения, после отмены препарата менструальный цикл стал снова регулярным. Гинекологические заболевания отрицает. Беременность одна, в 20 лет (до начала заболевания), закончилась искусственным абортом в раннем сроке по желанию женщины. Больше беременность не планировала в связи с неврологическим заболеванием. В последние 2 года отмечает, что половые контакты редкие из-за дискомфорта, связанного с тазовыми нарушениями.

**Неврологический статус:** походка спастико-атактическая, в п. Ромберга неустойчива. Объем движений глазных яблок полный. Носогубные складки D=S, язык по средней линии, легкая дизартрия и скандированность речи. Объем движений в руках ограничен выше горизонтали в левой руке, симптом Барре слева положительный. В ногах движения резко ограничены, не может приподнять ни левую, ни правую ногу. Сила в верхних конечностях: в правой – 4,0 балла, в левой – в проксимальных отделах 3 балла, в дистальных 3,5 балла. В нижних конечностях – 2,5 балла по всем мышечным группам. Тонус верхних конечностей повышен по спастическому типу слева, в нижних – повышен по спастическому типу больше слева. Рефлексы с рук выше слева. Коленные и ахилловы рефлексы высокие, больше слева. Брюшные рефлексы отсутствуют. Патологические кистевые знаки справа (симптомы Россолимо, Гофмана) и стопные знаки с двух сторон (симптомы Бабинского, Жуковского). Координаторные пробы: пальценосовая проба – интенционное дрожание справа, пяточно-коленную пробу не выполняет из-за пареза. Симптомы натяжения Ласега и Нери отрицательные. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранены. Менингеальных знаков нет. Тазовые нарушения по центральному типу (задержка мочи). Проведена МРТ головного мозга (октябрь 2016): картина

поражения белого вещества демиелинизирующего характера в сочетании с признаками дисциркуляторных изменений.

При оценке гормонального статуса установлено: ФСГ 18,5 МЕ/мл, св. тестостерон 1,01 пг/мл, ДГЭА-S 104 мкг/дл, АМГ 0,15 нг/мл.

**Основной диагноз:** G35 Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения. Центральный тетрапарез (умеренный трипарез, легкий в правой руке), мозжечковые нарушения, бульбарный синдром, тазовые нарушения по центральному типу (по типу задержки).

Таким образом, у данной пациентки имеет место нарушение сексуальной функции вследствие тазовых нарушений, являющихся проявлением РС. Кроме того, обращает на себя внимание снижение стероидсинтетической функции яичников и нарушение фертильности, однако, бесплодие носит добровольный характер, поскольку пациентка не планирует беременность в связи с опасением ухудшения течения РС на фоне отмены ПИТРС и невозможностью полноценного ухода за ребенком.

### **3.8 Система прогнозирования (математическая модель) раннего формирования недостаточности гонад у пациенток с РС**

Разработка системы прогнозирования раннего формирования недостаточности гонад у пациенток с РС проводилась с использованием методов дискриминантного анализа – многомерного метода работы с количественными данными. Основа концепции дискриминантного анализа – исследование различий между групп: на основании некоторых признаков (независимых переменных) индивидуум может быть причислен к одной из двух (или к одной из нескольких) заданных заранее групп.

Ядром дискриминантного анализа является построение дискриминантной функции (линейной комбинации независимых

переменных), которая различает категории или группы зависимой переменной:

$$F = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

где  $x_1$  и  $x_n$  — значения переменных, соответствующих рассматриваемым случаям; константы  $a_1 - a_n$  — коэффициенты, которые и предстоит оценить с помощью дискриминантного анализа. Целью является определение таких коэффициентов, чтобы по значениям дискриминантной функции можно было с максимальной четкостью провести разделение по группам.

Итоговая математическая модель для расчета риска снижения стероидсинтетической функции яичников у пациенток с РС принимает вид:

$$F = 1,031 * EDSS + \\ 0,149 * \text{ скорость прогрессирования РС} + \\ 0,234 * \text{ суммарный ФАС} - \\ (0,020 * \text{ свободный тестостерон} + \\ 0,018 * \text{ ДГЭА-S}),$$

где  $F$  – прогнозная модель (значение дискриминантной функции).

Если  $F > 0$ , это свидетельствует о раннем формировании недостаточности гонад у женщин с РС; если  $F < 0$ , то эта патология отсутствует.

#### **Клинический пример №4.**

**Пациентка Т., 36 лет (март 2016 года)**

##### **Жалобы:**

- слабость в левой руке и ноге (трудно выполнять мелкие движения рукой, при ходьбе возникает быстрая утомляемость в левой ноге),
- неуверенность и шаткость при ходьбе,
- чувство скованности в левой ноге, возникающее при ходьбе,



- головокружение несистемного характера, возникающее при ходьбе,
- произвольное мочеиспускание периодически, в том числе во время полового контакта,
- общая слабость и быстрая утомляемость,
- снижение памяти и внимания,
- плохая переносимость жары и душных помещений,
- резкие перепады настроения.

**Анамнез заболевания:** Первый эпизод возник в возрасте 27 лет (2007 г.), когда отметила резко возникшую нечеткость зрения, боли в области правого глазного яблока, лечилась у офтальмолога с диагнозом: ретробульбарный неврит. Восстановление полное. В 32 года (2012 г.) возникла слабость в левой ноге (перестала «слушаться» нога), через полгода, после стресса (смерти матери), усилилась слабость в левой ноге, появились головокружение и шаткость при ходьбе. Через 2 месяца обратилась к неврологу по месту жительства, после чего проведена МРТ головного мозга, по результатам которой выявлены очаги хронической демиелинизации. Лечение амбулаторное (сосудисто-метаболические препараты), без эффекта. В 33 года (2013 г.) усилилась слабость в левых конечностях, отметила, что тяжелее стало подниматься по лестнице, появилось периодическое недержание мочи, плохой сон. Проходила лечение в неврологической клинике СибГМУ – пульс-терапия метилпреднизолоном, после которой отметила улучшение в виде купирования тазовых нарушений и уменьшения слабости в левых конечностях. Через полгода появилось усиление слабости в левых конечностях и возникла шаткость при ходьбе. Пациентка согласилась на получение базисной терапии препаратом группы интерферона бета-1a (генфаксон). Получала генфаксон в течение года, переносила его неудовлетворительно: отмечала ухудшение в общем состоянии, усиление слабости в левых конечностях, шаткости походки и головокружения, выраженную общую слабость после инъекции, в связи с чем препарат был

отменен. Дважды за 2015 г. проходила стационарное лечение в неврологической клинике СибГМУ (пульс-терапия метилпреднизолоном), отмечала улучшение в виде уменьшения перечисленных симптомов, которое сохранялось в течение месяца, затем снова наступало ухудшение. В настоящий момент поступила в неврологическую клинику СибГМУ для обследования и коррекции лечения.

### **Анамнез жизни:**

Родилась в 1980 году в Томской области вторым ребенком в семье. О перенесенных в детстве инфекциях не помнит. ОРВИ болеет не часто. В школу пошла с 7 лет, окончила 9 классов, затем профессионально-техническое училище. После окончания работала продавцом.

Травм головы и позвоночника не было.

Операции: кесарево сечение в 2003 году (тазовое предлежание плода).

Наличие хронических заболеваний отрицает.

**Гинекологический анамнез:** Менархе в 11 лет, цикл установился сразу, менструации по 5 дней, через 28 дней, умеренные, безболезненные.

**Аллергологический анамнез:** со слов пациентки неотягощен.

**Семейный анамнез:** Наследственность отягощена по ИБС, ОНМК.

**Вредные привычки:** отрицает.

### **Неврологический статус.**

Походка парапаретическая. В позе Ромберга пошатывание.

Глазные щели равные. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма и диплопии нет, конвергенция сохранена. Носогубные складки равные. Язык по средней линии. Мягкое небо фонировано, поперхивание при еде твердой пищей. Голос не изменен. Речь легкая дизартрия и скандированность речи. Симптомы орального автоматизма: хоботковый рефлекс положительный.

Верхние конечности: объем движений полный, сила справа – 5 баллов,

слева – 4 балла, гипотония. Рефлексы: периостальные больше слева, средней живости, с m.biceps и m.triceps – больше слева, средней живости. Патологические кистевые знаки: симптомы Тремнер-Гоффмана, Россолимо положительные. Нижние конечности: правую ногу поднимает на 80<sup>0</sup>, левую – на 40<sup>0</sup>, сила справа – 4 балла, слева – 3 балла, гипотония. Рефлексы: коленные и ахилловы высокие, выше слева. Патологические стопные знаки: симптом Бабинского положительный с двух сторон, симптом Барре положительный слева.

Координаторные пробы: пальценосовая – интенционный тремор слева; пяточно-коленная – выполняет правильно. Дисметрии нет. Менингеальных знаков нет. Чувствительность интактна, мышечно-суставное чувство сохранено, вибрационная чувствительность снижена.

Позвоночник: Небольшой сколиоз в грудном отделе позвоночника, полный и безболезненный объем движений во всех отделах, напряжения мышц не выявлено. Функция мочевого пузыря – недержание.

### **Диагноз:**

Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии. Центральный тетрапарез (рефлекторный в правой руке, легкий в левой руке, легкий в правой ноге, умеренно-выраженный в левой ноге), нарушение функции ходьбы. Легкие мозжечковые нарушения. Тазовые нарушения по центральному типу.

### **Рекомендовано:**

- 1) Замена ПИТРС первой линии Генфаксон 44 мкг на глатирамера ацетат (копаксон) 20 мкг подкожно, ежедневно, длительно.
- 2) МРТ головного мозга с контрастированием через 6 месяцев.

С помощью разработанной математической модели проведен анализ риска раннего формирования недостаточности гонад у данной пациентки:

$$F = 1,031 * 4,0 + \\ 0,149 * 1,2 + \\ 0,234 * 11 - \\ (0,020 * 0,8 + \\ 0,018 * 115) = 4,79,$$

что свидетельствует о риске раннего снижения стероидсинтетической функции яичников.

При составлении математической модели учтены такие маркеры снижения овариального резерва, как  $ФСГ > 14$  МЕ/мл,  $V_я < 8$  см<sup>3</sup> [Назаренко Т. А., Краснопольская К. В., 2013].

Чувствительность разработанной модели составляет 76%, специфичность – 94%.

При использовании прогностической модели для оценки стероидсинтетической функции гонад у 29 пациенток с концентрацией  $ФСГ > 14$  МЕ/мл установлено наличие риска раннего снижения овариального резерва в 100% случаев.

Таким образом, при анализе коэффициентов дискриминантной функции большой вклад в дискриминацию вносит балл по шкале EDSS (1,031) и суммарный ФАС (0,234). Разработанная система прогнозирования позволяет оценить риск раннего снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин с РС, и может быть внедрена в клиническую практику для повышения информированности пациенток по вопросам планирования семьи.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интерес к изучению репродуктивного здоровья женщин, больных РС, связан с отсутствием полного понимания роли заболевания в формировании гинекологической патологии. Обзор литературы позволил изучить большое количество экспериментальных и клинических исследований, касающихся данной темы, однако они имели ряд ограничений.

РС является хроническим аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием ЦНС, поражающим в основном женщин молодого репродуктивного возраста и нередко приводящим к инвалидизации. Было определено, что органическая патология ЦНС, в частности, РС, нередко приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, клиническими проявлениями которой являются нарушения менструального цикла и бесплодие.

Однако, в исследовании, включавшем 73 женщины с РС, проведенном в Германии, показано, что средний срок наступления беременности от начала ее планирования составил 4 месяца, что свидетельствует об отсутствии снижения фертильности [Hellwig K., Brune N., Naghikia A. et al., 2008].

Нарушение центральных регуляторных механизмов при РС приводит к дефициту таких половых гормонов, как эстрогены, прогестерон и тестостерон [Tomassini V., Onesti E., Mainero C. et al., 2005]. Так, в доклиническом исследовании G. Benedek et al. (2016) продемонстрировано, что введение эстрогенов при ЭАЭ ингибирует инфильтрацию провоспалительных клеток в ЦНС.

Более того, сведения, полученные через 45 дней после индукции ЭАЭ, показали, что дигидротестостерон – биологически активная форма тестостерона – оказывает благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, а также снижает активность глиоза и воспалительного процесса [Giatti S., Rigolio R., Romano S. et al., 2015].

В исследовании N. Orefice et al. (2016) концентрация прегненолона в период экзацербации была выше, чем в период ремиссии, однако, по данным A. Foroughipour et al. (2012) у пациентов с РС, напротив, имеют место более низкие концентрации ДГЭА – производного прегненолона, а также тестостерона и пролактина по сравнению с контрольными группами.

Что касается влияния КОК на течение РС, то в двух когортных исследованиях, проводимых в 1998 и 2000 гг. [Thorogood M., Hannaford P. C., 1998; Hernan M. A., Hohol M. J., Olek M. J. et al., 2000], оно не было выявлено.

Однако по данным A. Alonso et al. (2005), у пациенток, использующих КОК, обнаружены менее выраженные поражения головного мозга РС по сравнению с пациентками, не использующими КОК, что указывает на возможное положительное действие КОК на течение РС.

Тем не менее, в исследовании K. Hellwig et al. (2016), проведенном с участием 400 женщин с достоверным диагнозом РС, было показано, что использование КОК, независимо от продолжительности приема, было связано с некоторым повышением риска возникновения РС.

Следует отметить, что имеющиеся противоречивые данные свидетельствуют об отсутствии единой концепции понимания состояния репродуктивного здоровья при РС и консультирования женщин с данной патологией.

При изучении исходов беременностей и родов у женщин РС был проведен мета-анализ результатов 22 исследований, опубликованных в период с 1983 по 2009 годы, который не выявил повышенного риска развития гипотрофии и врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и неонатальной смертности детей женщин с РС [Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. Jr. et al., 2011], однако есть отдельные сообщения о проблемах, связанных с беременностью: повышение частоты анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода и аспирации мекония [Mueller B. A., Zhang J., Critchlow C. W., 2002], гипотрофия новорожденных [Dahl J., Myhr K. M.,

Daltveit A. K. et al., 2008], риск преждевременных родов [Chen Y. H., Lin H. L., Lin H. C., 2009].

Таким образом, многие вопросы, касающиеся репродуктивного здоровья женщин, больных РС, окончательно не изучены. Заслуживают внимания исследования роли половых стероидов при данном заболевании, которые в дальнейшем могут служить основой для создания новых методов лечения РС и оптимизации консультирования женщин с данной патологией.

В настоящем исследовании проведен анализ акушерско-гинекологического и неврологического анамнеза женщин, больных РС, а также оценка их гормонального статуса.

Все пациентки, участвовавшие в проспективном исследовании, имели ремиттирующий тип течения РС, который характеризуется эпизодическими обострениями с полным или частичным клиническим восстановлением и фазой стабилизации состояния между эксацербациями, и составляет 75-85% всех случаев начала заболевания [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2016].

Обращают на себя внимание повышение продолжительности РС и балла по шкале EDSS в группе женщин позднего репродуктивного возраста и слабая положительная корреляция между этими показателями, что согласуется с данными Е. И. Гусева и А. Н. Бойко (2001) о том, что РС имеет прогрессирующее течение и характеризуется неуклонным нарастанием неврологического дефицита с течением времени: обострения становятся более частыми, периоды ремиссии укорачиваются с сохранением остаточного неврологического дефекта.

Среди первых симптомов РС чаще всего встречались неврит зрительного нерва и вовлечение нескольких систем; чувствительные, двигательные и координаторные расстройства реже были единственным симптомом дебюта заболевания. Все перечисленные нарушения относятся к типичным признакам РС и связаны с нарушением прохождения нервных импульсов по проводящим путям ЦНС вследствие деструкции миелина,

повреждения аксонов, отека и действия провоспалительных медиаторов [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2016].

При оценке структуры гинекологической патологии, такой как функциональные кисты яичников, эндометриоз, хронический сальпингит, заболевания шейки матки, миома матки, только миома матки чаще встречалась среди пациенток позднего репродуктивного возраста. Она была выявлена в виде мелких субсерозных и интерстициальных узлов с бессимптомным клиническим течением. Установлено, что риск данной патологии существенно возрастает после 35-40 лет [Лебедев В. А., Давыдов А. И., Пашков В. М., 2013].

Ухудшение клинического течения РС в виде повышенной слабости, утомляемости, головной боли в конце второй и начале первой фаз цикла чаще имело место у женщин раннего репродуктивного возраста в связи с различной секрецией половых гормонов: в конце второй фазы цикла происходит резкое снижение концентраций прогестерона и эстрадиола до нижних референсных значений в сравнении с их перивуляторными значениями, в то время как в позднем репродуктивном возрасте имеет место повышение частоты ановуляторного синдрома и недостаточности лютеиновой фазы цикла.

На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном имели место как аномальные маточные кровотечения, так и нарушение менструального цикла по типу олигоменореи. Встречаются данные о том, что применение глюкокортикоидов оказывает негативное влияние на фертильность [Whirledge S., Cidlowski J. A., 2010], однако имеет место дозозависимый эффект: низкие дозы играют положительную роль в стероидогенезе, созревании ооцитов, овуляции и поддержании желтого тела, в то время как высокие дозы препаратов нарушают баланс на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси: в гипоталамусе происходит снижение синтеза и высвобождения ГнРГ, в гипофизе – ингибирование синтеза и высвобождения ЛГ и ФСГ и в яичниках – нарушение стероидогенеза и гаметогенеза



непосредственно. При РС чаще используется как «золотой стандарт» пульс-терапия глюкокортикоидами, направленная на купирование обострений. После ее прекращения восстановление цикличности менструаций происходило у всех исследуемых.

Кроме того, аномальные маточные кровотечения были отмечены при лечении митоксантроном. В результате проведенного ретроспективного исследования FEMIMS с участием 189 женщин с РС, получавших митоксантрон, в возрасте до 45 лет, получены данные о том, что митоксантрон вызывает развитие аменореи вследствие повреждения ооцитов в 7-14% случаев, в зависимости от возраста пациентки и получаемой дозы препарата [Cocco E., Sardu C., Gallo P. et al., 2008].

Более того, у больных с РС, получающих иммуномодулирующую терапию, наблюдается снижение среднего объема яичников и количества антральных фолликулов [Sönmezer M., Cil A. P., Oktay K., 2009]. При доплерометрии имеет место незначительное увеличение всех показателей в яичниковой артерии, в том числе повышение пульсационного индекса [Sönmezer M., Cil A. P., Oktay K., 2009].

В проведенном исследовании среди женщин позднего репродуктивного возраста число имевших по 3 и более беременности было выше, при этом в большинстве случаев беременности наступили до дебюта заболевания. Реализация репродуктивной функции была ниже среди пациенток раннего репродуктивного возраста в связи с тем, что большая часть из них были не замужем либо не планировали беременность будучи в браке. Бесплодие носило только добровольный характер, других форм бесплодия не было зарегистрировано.

Беременность у женщин, страдающих РС, чаще имела место в случаях с легкой степенью инвалидизации. Все беременности были спонтанными. Частота искусственных аборт была статистически значимо выше в группе женщин со средней и тяжелой степенью инвалидизации. Это связано не только с беспокойством женщины относительно возможного усугубления

течения РС после родов и необходимостью отмены ПИТРС, но и с предстоящими возможными трудностями при уходе за ребенком.

В настоящем исследовании показано, что способ родоразрешения обусловлен только акушерскими показаниями, что согласуется с данными L. Pastò et al. (2012).

У обследованных женщин РС не приводит к увеличению периода госпитализации [Lu E., Zhao Y., Zhu F. et al., 2013]. Увеличения частоты самопроизвольных аборт, преждевременных родов, врожденных пороков развития, антенатальной гибели плода при РС нами, как и S. Alwan et al. (2013), не установлено.

Во время беременности обострения РС происходили в I и II триместрах, в III триместре обострений не было отмечено ни у одной пациентки, при этом имело место снижение частоты эксацербаций во время беременности по сравнению с предгравидарным периодом. Все новорожденные были здоровы.

Беременность приводит к широкому спектру различных физиологических изменений, в том числе иммунной системы. В частности, сдвиг в цитокиновом профиле с Th1 в Th2 сторону играет важную роль [Al-Shamri S., Rawoot P., Azizieh F. et al., 2004].

Также было выяснено, что в нормализации иммунного ответа важную роль играют такие половые гормоны, как 17-бета-эстрадиол, прогестерон и пролактин, концентрации которых значительно возрастают во время беременности. В послеродовом периоде происходит резкое снижение концентрации эстриола, что приводит к эксацербациям. Вместе с тем, необходимо учитывать, что ранние послеродовые обострения заболевания могут быть ассоциированы не только с изменением гормонального фона, но также со стрессом и повышенной физической нагрузкой [Coyle P. K., Christie S., Fodor P. et al., 2004].

Статистически значимой корреляции между продолжительностью лактации и временем возникновения первого обострения выявлено не было,

что согласуется с данными многих исследований [Nelson L.M., Franklin G.M., Jones M.C., 1988; Vukusic S., Confavreux C., 2006; Hellwig K., Haghikia A., Agne H. et al., 2009; Jalkanen A., Airas L., Marttila R.J., 2011; Portaccio E., Ghezzi A., Hakiki B. et al., 2011].

Представляет интерес влияние КОК на течение РС. Статистически значимое увеличение балла по шкале EDSS отмечено в группе пациенток, никогда не принимавших КОК. Среднегодовая скорость прогрессирования заболевания также была статистически значимо выше в данной группе. Вероятно, отсутствие гормональной контрацепции можно связать с эмоциональной опустошенностью пациенток, обусловленной неврологическим заболеванием и объясняющей отказ от половой жизни или редкие половые контакты.

Женщины, которые не использовали контрацепцию ввиду отсутствия половой жизни, имели более высокие баллы по шкале EDSS, и, кроме того, имело место нарушение сексуальной функции и функции тазовых органов у 7 – 63,6% (95%ДИ 31,6-87,6) из них. Сексуальной дисфункции в определенной степени способствуют связанные с РС физические нарушения: усталость, мышечная слабость, ограничения координации, боли, спастичность и нарушения чувствительности.

По сравнению с больными, никогда не использующими КОК, пациентки, принимавшие КОК до и после постановки диагноза РС, имели более низкие баллы по шкале EDSS, что согласуется с данными A. Sena et al. (2012).

Несмотря на то, что длительное использование КОК может приводить к нормогонадотропной аменорее, гипозэстрогения не формируется, поскольку экзогенный эстрадиол компенсирует снижение эндогенного. Получены убедительные данные и о том, что длительное применение КОК не оказывает неблагоприятного влияния на фертильность.

При оценке функции гипофизарно-яичниковой системы обращает на себя внимание увеличение концентрации ФСГ, особенно в позднем

репродуктивном возрасте, и уменьшение концентраций свободного тестостерона и ДГЭА-S, которые имеют статистически значимые отличия показателей при сравнении с контрольной группой. Кроме того, обращает на себя внимание положительная корреляция между концентрацией ФСГ и степенью инвалидизации по шкале EDSS и продолжительностью заболевания.

Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что половые гормоны способны влиять на аутоиммунный процесс при РС, подавляя реактивный глиоз и пролиферацию астроцитов - основные проблемы, препятствующие регенерации аксонов в ЦНС [Foroughipour A., Norbakhsh V., Hosseinpour Najafabadi S. et al., 2012]. Кроме того, была выявлена обратная корреляция между концентрацией эстрадиола и баллом по EDSS.

При исследовании гормонального и цитокинового профилей у женщин с ремиттирующим течением РС с различной степенью инвалидизации, снижение концентрации эстрадиола в обе фазы менструального цикла было выявлено у 60% пациентов, что было ассоциировано с увеличением концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерферона гамма [Trenova A. G., Slavov G. S., Manova M. G. et al., 2013]. Это, в свою очередь, подтверждает предположение о супрессивном влиянии эстрадиола на продукцию провоспалительных цитокинов.

Механизмы влияния половых стероидов на иммунную систему являются сложными и окончательно не изучены.

В проведенном исследовании имеет место обратная корреляция между концентрацией ДГЭА-S и степенью инвалидизации по шкале EDSS и между концентрацией ДГЭА-S и продолжительностью заболевания. В эксперименте было показано, что ДГЭА регулирует иммунный ответ и влияет на выработку ИЛ-2, оказывая противовоспалительное действие [Kim S. B., Hill M., Kwak

Y.T. et al., 2003].

Полученные данные о снижении концентрации ДГЭА-S согласуются с данными E. Roberts, T. J. Fauble (1990), и позволяют предположить нейропротективное действие этого гормона [Roberts E., Fauble T. J., 1990; Pluchino N., Drakopoulos P., Bianchi-Demicheli F. et al., 2015; Arbo B. D., Bennetti F., Ribeiro M. F., 2016]. Кроме того, ДГЭА-S участвует в регуляции нейрогенеза, апоптоза, оказывает антиоксидантный и противовоспалительный эффекты [Pluchino N., Drakopoulos P., Bianchi-Demicheli F. et al., 2015].

Установлено, что концентрации тестостерона и предшественников андрогенов, в том числе ДГЭА-S, постепенно уменьшается с возрастом у всех женщин, что происходит за счет старения: истощения фолликулярного пула в яичниках и инволюции надпочечников [Петров И. А. с соавт., 2016]. Клинически это проявляется снижением либидо и толерантности к физическим нагрузкам, уменьшением мышечной массы, длительной беспричинной усталостью, депрессией, сухостью кожи и слизистых. Поскольку эти проявления входят в симптомокомплекс РС, гипоандрогения усиливает степень инвалидизации.

Известно, что при РС имеют место нейроэндокринные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе. Не исключено, что нейроны гипоталамуса имеют рецепторы к провоспалительному IL-1, продукция которого часто повышена при РС, поэтому в гипоталамусе происходит увеличение секреции кортиколиберина [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2010], что в свою очередь усиливает выработку АКТГ гипофизом и продукцию кортизола и андрогенов надпочечниками.

Однако, впоследствии по механизму «обратной связи» напротив происходит торможение дальнейшей секреции кортиколиберина и снижение концентрации кортизола и андрогенов, в том числе ДГЭА [Feinstein A. et al., 2007].

V. Tomassini et al. (2005) установлена корреляция между большим количеством очагов поражения в головном мозге по МРТ и снижением концентрации тестостерона, который, по данным S. C. Foster et al. (2003), обладает нейропротективными свойствами, поскольку снижает реактивный астроглиоз и микроглиоз [Barreto G., Veiga S., Azcoitia I. et al., 2007] и способствует регенерации аксонов [Fargo K. N., Foecking E. M., Jones K. J. et al., 2009].

Гипергонадотропное состояние обусловлено снижением концентрации тестостерона, так как эстрадиол синтезируется в клетках гранулезы яичников из андрогенов. Тестостерон и его метаболиты конкурентно связываются с эстрогеновыми рецепторами еще больше усугубляя гипоэстрогению [Grinsted L., Heltberg A., Hagen C. et al., 1989].

Кроме того, в течение последнего десятилетия стало известно, что мозг, подобно гонадам и надпочечникам, является стероидогенным органом. В ЦНС нейростероиды синтезируются из холестерина и накапливаются в клетках мозга независимо от секреции гонадами и надпочечниками. Так, гиппокампальные пирамидальные нейроны имеют все необходимые механизмы для синтеза прегненолона, ДГЭА, тестостерона и эстрадиола. В то время как через гематоэнцефалический барьер проникают стероиды, производимые половыми железами и надпочечниками, точное нейроанатомическое высвобождение нейростероидов дает им явное преимущество перед периферическими гормонами в плане локального воздействия на нервную систему.

Таким образом, патология белого вещества головного мозга при РС, которая характеризуется структурно измененным и менее стабильным миелином, потерей аксонов, нарушением процессов ремиелинизации и развитием очагов с перифокальным отеком, во многом обусловлена нарушением синтеза половых стероидных гормонов как в периферических железах, так и на центральном уровне – нейростероидов [Leitner H., 2010].

Механизмы патогенеза ремиелинизации, вероятно, различны, поскольку течение этого процесса варьирует на разных стадиях РС и при различных формах заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РС не приводит к осложнениям беременности и родов, а беременность оказывает протективное действие на клиническое течение РС. Увеличения частоты акушерской патологии не было выявлено, а способ родоразрешения женщин с РС зависит от акушерских показаний.

КОК не профилактуют возникновение РС, но их использование сопровождается более низкими баллами по шкале EDSS и демонстрирует нейропротективные свойства входящих в их состав компонентов, способствует репаративным процессам в ЦНС. У пациенток, не принимающих КОК в силу различных причин (отказ от половой жизни или редкие половые контакты ввиду эмоциональной опустошенности, усталости, мышечной слабости, ограничения координации, боли, спастичности и нарушений чувствительности и пр.), установлено статистически значимое увеличение балла по шкале EDSS и среднегодовой скорости прогрессирования заболевания.

Применение КОК при РС способствует сохранению аспектов, характеризующих репродуктивное здоровье – фертильности, сексуальной функции, социального благополучия.

Сложно в полном объеме оценить состояние фертильности у пациенток с РС, поскольку особенности клинических симптомов заболевания способствуют социальной изолированности этих женщин с отказом от половых контактов, добровольным бесплодием и бездетностью. Тем не менее, при оценке концентрации ФСГ установлено раннее формирование гипергонадотропного состояния. Известно, что возрастная инволюция яичников, гипергонадотропное состояние сопровождаются снижением концентрации тестостерона и его прогормона, что, в свою очередь, усиливает степень инвалидизации при РС.



## ВЫВОДЫ

1. По показателям распространенности РС среди женщин Томская область относится к зоне высокого риска. На контрольный день 01.01.2017 г. зарегистрировано 297 женщин с достоверным диагнозом РС, распространенность составила 51,2 случая, заболеваемость – 1,5 случая на 100 тыс. женского населения. При сравнении с распространенностью РС среди женщин в 2010 году (32,2 случая на 100 тыс. населения) мы наблюдаем увеличение этого показателя в 1,6 раза, что связано не только и истинным ростом заболеваемости, но и изменением диагностических критериев.

2. Менструальная функция у женщин с ремиттирующим типом течения РС не нарушена, при этом в 58,7% случаев в конце второй фазы цикла наблюдаются повышенная слабость, утомляемость, головная боль, что обусловлено как ухудшением клинического течения РС, так и предменструальным синдромом.

3. У женщин с ремиттирующим РС, применявших КОК до и после начала заболевания, наблюдается легкая степень инвалидизации в 65,4% и 100% случаев, соответственно, тяжелая степень инвалидизации не зарегистрирована, что свидетельствует о нейропротективном действии эстрогенного и гестагенного компонентов.

4. Социальная изолированность (более половины женщин не состояли в браке) и эмоциональная нестабильность увеличивают частоту добровольного бесплодия и бездетности у женщин с РС в 21,3% и 32% случаев, соответственно.

5. В раннем и позднем репродуктивном возрасте у пациенток с РС наблюдается увеличение концентрации ФСГ на 57,6% и 58,8%, снижение концентрации свободного тестостерона на 45,5% и 42,1% и ДГЭА-S на 39,3% и 46,5%, соответственно, а также достоверное снижение концентрации АМГ и уменьшение объема яичников и ФАС, что свидетельствует о снижении стероидсинтетической функции яичников, раннем снижении овариального резерва и может служить причиной нарушения фертильности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методом выбора контрацепции у женщин с РС с учетом положительного терапевтического эффекта являются КОК. В случае тяжелой инвалидизации, сопровождающейся низкой двигательной активностью, при использовании КОК показан мониторинг системы гемостаза и профилактика тромбофилии (согласно Клиническим рекомендациям по профилактике тромбозоэмболических синдромов ГОСТ Р 56377-2015 от 01.03.2016).

2. Для оценки риска раннего снижения овариального резерва у женщин с РС рекомендовано использование прогностической модели с учетом предикторов формирования недостаточности гонад, таких как баллы по шкале EDSS, среднегодовая скорость прогрессирования заболевания, концентрации ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S и количество антральных фолликулов.

3. Основным принципом ведения пациенток с РС является персонифицированный подход. При планировании беременности необходимо совместное консультирование гинекологом и неврологом, обеспечение высокого уровня информированности.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РС – рассеянный склероз

АМГ – антимюллеров гормон

ЦНС – центральная нервная система

95%-й ДИ – 95%-й доверительный интервал

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

ИФА – иммуноферментный анализ

ФС – функциональная система

СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ДГЭА – дигидроэпиандростерон

ДГЭА-S – дигидроэпиандростерона сульфат

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

IL – интерлейкин

ОР – относительный риск

EDSS – расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale)

ФАС – фолликулярно-антральный счет

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алифирова, В. М. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе / Алифирова, В. М., Бойко, А. Н., Власов, Я. В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – №1. – С. 97-102.
2. Алифирова, В. М. Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Томской области и их динамика за последние 30 лет / Алифирова, В. М., Титова, М. А. // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т.11. – №. 3. – С. 132-134.
3. Арефьева, Е. Г. Эпидемиологический анализ распространенности рассеянного склероза в городах и районах Кемеровской области (г. Кемерово) / Короткевич, Н. А., Брусина, Е. Б. // Нейроиммунология. – 2005. – Т.3. – №. 2. – С. 76-77.
4. Белова, А. Н. Рассеянный склероз и беременность / Белова, А. Н., Качалина, Т. С., Крупин, В. Н. и др. // Неврологический журнал. – 2010. – №. 6. – С. 4-10.
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / Гланц, С. // Практика. – 1999. – 459 с.
6. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / Гусев, Е. И., Бойко, А. Н. // М.: Губернская медицина. – 2001. – 101 с.
7. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / Гусев, Е. И., Завалишин, И. А., Бойко, А. Н. // М: Реал Тайм. – 2011. – 528 с.
8. Йен, С. С. К. Пролактин и репродуктивная функция человека. Репродуктивная эндокринология / под ред. С. С. К. Йена и Р.Б. Джаффе // Медицина. – 1998. – Т.1 – С. 318–350.

9. Кучерова, И. В. Состояние репродуктивной системы у женщин, страдающих неврозом [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.13 / Кучерова Ирина Владимировна; Всесоюз. н.-и. центр по охране здоровья матери и ребенка. - Москва, 1989. – 21 с.
10. Лакин, Г. Ф. Биометрия. / Лакин, Г. Ф. //Высшая школа. – 1990. – 352 с.
11. Лебедев, В. А. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода / Лебедев, В. А., Давыдов, А. И., Пашков, В. М. //Трудный пациент. – 2013. – Т.8 – №.8. – С. 14-19.
12. Малкова, Н. А. Рассеянный склероз. / Малкова, Н. А., Иерусалимский, А. П. // Новосибирск: НГМУ. – 2006. – 198 с.
13. Минурова, А. Р. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Якутии [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / Минурова Алла Рафаиловна; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ГОУ ВПО «Якутский государственный университет им М.К Аммосова Федерального агентства по образованию». – Москва, 2008. – 23 с.
14. Орлова, Ю. Ю. Результаты трехлетнего клинико-иммунологического наблюдения за больными рассеянным склерозом, получающими копаксон / Орлова, Ю. Ю., Алифирова, В. М., Чердынцева, Н. В. и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – №.105. – С. 23-27.
15. Пажигова, З. Б. Распространенность рассеянного склероза в мире / Пажигова, З. Б., Карпов, С. М., Шевченко, П. П. и др. // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – №.1. – С. 78-82.
16. Предтеченская, Е. В. Половые гормоны в патогенезе рассеянного склероза / Предтеченская, Е. В., Некрасова, М. Ф. //Нейроиммунология. – 2011. – Т.3 – №.3. – С. 129-130.

17. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / Серов, В. Н., Прилепская, В. Н., Овсянникова, Т. В. //МЕДпресс-информ. – 2015. – 512 с.
18. Склярченко, О. В. Эпидемиология и клиника рассеянного склероза в Иркутске [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / Склярченко Оксана Васильевна; ГОУ «Иркутский институт усовершенствования врачей». – Иркутск, 2004. – 21 с.
19. Спирина, Н. Н. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор) / Спирина, Н. Н., Спирин, Н. Н., Фадеева, О. А. и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – №10. – С. 32-42.
20. Шмидт, Т. Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Шмидт, Т. Е., Яхно, Н. Н. // МЕДпресс-информ. – 2010. – 272 с.
21. Achiron, A. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis / Achiron, A., Kishner, I., Dolev, M. et al. //Journal of Neurology. – 2004. – V.251 – P. 1133-1137.
22. Ahn, J. J. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children and the development of central nervous system autoimmunity in mice / Ahn, J. J., O'Mahony, J., Moshkova, M. et al. //Multiple Sclerosis. – 2015. – V.21 – P. 735–748.
23. Al-Shamri, S. Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. / Al-Shamri, S., Rawoot, P., Azizieh, F. et al. //Journal of the Neurological Sciences. – 2004. – V.222 – P. 21-27.
24. Almas, S. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. / Almas, S., Vance, J., Baker, T. et al. //Multiple Sclerosis International. – 2016.
25. Alonso, A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. / Alonso, A., Hernán, M. A. //Neurology. – 2008. – V.71 – P. 129-135.
26. Alonso, A. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. / Alonso, A., Jick, S. S., Olek, M. J. et al. //Archives of Neurology. – 2005. – V.62 – P. 1362-1365.

27. Alroughani, R. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. / Alroughani, R., Altintas, A., Al Jumah, M. et al. //Multiple Sclerosis International. – 2016.
28. Altintas, A. Pregnancy data in a Turkish multiple sclerosis population / Altintas, A., Najar, B., Gozubatik-Celik, G. et al. //European Neurology. – 2015. – V.74 – P. 296–302.
29. Alwan, S. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS) / Alwan, S., Yee, I., Dybalski, M. et al. //Multiple Sclerosis. – 2013. – V.19 – P. 351–358.
30. Amato, M. P. MS Study Group of the Italian Neurological Society: Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis / Amato, M. P., Portaccio, E., Ghezzi, A. //Neurology. – 2010. – V.75 – P. 1794-1802.
31. Arbo, B. D. Astrocytes as a target for neuroprotection: Modulation by progesterone and dehydroepiandrosterone. / Arbo, B. D., Bennetti, F., Ribeiro, M. F. // . – 2016. – V.144 – P. 27-47.
32. Ascherio, A. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. / Ascherio, A., Munger, K. L. //Annals of Neurology. – 2007. – V.61 – P. 504-513.
33. Ashtari, F. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: Dimensions and contributory factors / Ashtari, F., Rezvani, R., Afshar, H. //International Journal of Research in Medical Sciences. – 2014. – V.19 – №.19. – P. 228-33.
34. Atlantis, E. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. / Atlantis, E., Sullivan, T. //The Journal of Sexual Medicine. – 2012. – V.9 – P. 1497–1507.
35. Banwell, B. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. / Banwell, B., Kennedy, J., Sadovnick, D. et al. //Neurology. – 2009. – V.72 – P. 232–239.

36. Baranzini, S. The genetics of autoimmune diseases: a networked perspective. / Baranzini, S. //Current Opinion in Immunology. – 2009. – V.21 – P. 596–605.
37. Barreto, G. Testosterone decreases reactive astroglia and reactive microglia after brain injury in male rats: role of its metabolites, oestradiol and dihydrotestosterone. / Barreto, G., Veiga, S., Azcoitia, I. et al. //European Journal of Neuroscience. – 2007. – V.25 – P. 3039–3046.
38. Bayas, A. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis / Bayas, A., Penzien, J., Hellwig, K. //Acta Neurologica Scandinavica. – 2011. – V.124 – P. 290-292.
39. Benedek, G. Novel feedback loop between M2 macrophages/microglia and regulatory B cells in estrogen-protected EAE mice. / Benedek, G., Zhang, J., Nguyen, H. et al. //Journal of Neuroimmunology. – 2017. – V.305 – P. 59-67.
40. Benedek, G. Estrogen induces multiple regulatory B cell subtypes and promotes M2 microglia and neuroprotection during experimental autoimmune encephalomyelitis. / Benedek, G., Zhang, J., Bodhankar, S. //Journal of Neuroimmunology. – 2016. – V.293 – P. 45-53.
41. Borisow, N. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy / Borisow, N., Döring, A., Pfueller, C. F. et al. //The EPMA Journal. – 2012. – V.3 – №.3. – P. 9.
42. Boskovic, R. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort / Boskovic, R., Wide, R., Wolpin, J. et al. //Neurology. – 2005. – V.65 – P. 807-811.
43. Bove, R. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years / Bove, R., Alwan, S., Friedman, J. M. J. M. et al. //Obstetrics & Gynecology. – 2014. – V.124 – P. 1157–1168.
44. Bronner, G. Female sexuality in multiple sclerosis: The multidimensional nature of the problem and intervention. / Bronner, G., Elran, E., Golomb, J. et al. //Acta Neurologica Scandinavica. – 2010. – V.121 – P. 289–301.



45. Bsteh, G. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. / Bsteh, G., Ehling, R., Lutterotti, A. et al. //PLoS One. – 2016. – V.11 – №.11. – P. e0158978.
46. Buljevac, D. Self-reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study / Buljevac, D., Hop, W. C., Reedeker, W. et al. // British Medical Journal. – 2003. – V. 20 – №.327. – P. 416-646.
47. Calabrò, R. S. Sexual dysfunction in male patients with multiple sclerosis: a need for counseling! / Calabrò, R. S., De Luca, R., Conti-Nibali, V. et al. //International Journal of Neurosciences. – 2014. – V.124 – P. 547–557.
48. Calabrò, R. S. Sexual Dysfunction and Depression in Individuals with Multiple Sclerosis: Is there a Link? / Calabrò, R. S., Russo, M. //Innovations in Clinical Neuroscience . – 2015. – V.12 – №.12. – P. 11-12.
49. Cavalla, P. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives / Cavalla, P., Rovei, V., Masera, S. et al. //Neurological Sciences. – 2006. – V.27 – P. 231-239.
50. Celik, D. B. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences / Celik, D. B., Poyraz Ç., E., Bingöl, A. et al. //Journal of Neurological Science. – 2013. – V.324 – P. 17–20.
51. Chen, Y. H. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. / Chen, Y. H., Lin, H. L., Lin, H. C. //Multiple Sclerosis . – 2009. – V.15 – P. 606-612.
52. Christopherson, J. A comparison of written materials vs. materials and counselling for women with sexual dysfunction and multiple sclerosis. / Christopherson, J., Moore, K., Foley, F. et al. //Journal of Clinical Nursing. – 2006. – V.15 – P. 742–750.
53. Cocco, E. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study / Cocco, E., Sardu, C., Gallo, P., and the FEMIMSgroup. //Multiple Sclerosis. – 2008. – V.14 – P. 1225-1233.

54. Compston, A. Multiple sclerosis / Compston, A., Coles, A. //The Lancet. – 2008. – V.372 – P. 1502–1517.
55. Confavreux, C. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group / Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M. et al. //The New England Journal of Medicine. – 1998. – V.339 – P. 285-291.
56. Cordeau, D. Sexual disorders in women with MS: assessment and management. / Cordeau, D., Courtois, F. //Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2014. – V.57 – P. 337–347.
57. Correale, J. Patterns of cytokine secretion by autoreactive proteolipid proteinspecific T cell clones during the course of multiple sclerosis. / Correale, J., Gilmore, W., McMillan, M. et al. //Journal of Immunology. – 1995. – V.154 – P. 2959-2968.
58. Correale, J. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. / Correale, J., Farez, M. F., Ysrraelit, M. C. //Annals of Neurology. – 2012. – V.72 – P. 682–694.
59. Coyle, P. K. Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists / Coyle, P. K., Christie, S., Fodor, P. et al. //Multiple Sclerosis. – 2004. – V.10 – P. 582-588.
60. Coyle, P. K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. / Coyle, P. K. //Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2016. – V.9 – №.9. – P. 198-210.
61. Coyle, P. K. Final results from the Multiple Sclerosis International 7 Betaseron (interferon  $\beta$ -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events / Coyle, P. K., Sinclair, S. M., Scheuerle, A. E. //BMJ Open Ophthalmology. – 2014. – V.4 – P. e004536.
62. Cuello, J. P. Multiple sclerosis and pregnancy: a single-centre prospective comparative study. / Cuello, J. P., Martínez Ginés, M. L., Martín Barriga, M. L. //Neurologia. – 2015. – V.32 – №.32. – P. 92-98.

63. Dahl, J. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis / Dahl, J., Myhr, K. M., Daltveit, A. K. et al. //Neurology. – 2005. – V.65 – P. 1961-1963.
64. Dahl, J. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis / Dahl, J., Myhr, K. M., Daltveit, A. K. et al. //Journal of Neurology. – 2008. – V.255 – P. 623-627.
65. DasGupta, R. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. / DasGupta, R., Wiseman, O., Kanabar, G. et al. //International Journal of MS Care. – 2004. – V.171 – P. 1189–1193.
66. De Santis, M. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy / De Santis, M., Straface, G., Cavaliere, A. F. et al. //Neurotoxicology. – 2007. – V.28 – P. 696-697.
67. De Seze, J. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis / De Seze, J., Chapelotte, M., Delalande, S. et al. //Multiple Sclerosis. – 2004. – V.10 – P. 596-597.
68. Dehghan-Nayeri, N. Mult Scler Relat Disord. / Dehghan-Nayeri, N., Khakbazan, Z., Ghafoori, F. et al. //Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2017. – V.12 – P. 49-53.
69. Demirkiran, M. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? / Demirkiran, M., Sarica, Y., Uguz, S. et al. //Mult. Scler. – 2006. – V.12 – P. 209-214.
70. Descloux, E. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. / Descloux, E., Durieu, I., Cochat, P. et al. //Rheumatology. – 2009. – V.48 – P. 779–784.
71. Di Cosimo, S. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer / Di Cosimo, S., Alimonti, A., Ferretti, G. et al. //Annals of Oncology. – 2004. – V.15 – P. 1065-1071.

72. Dubey, D. Managing Disability in Progressive Multiple Sclerosis. / Dubey, D., Sguigna, P., Stüve, O. //Current Treatment Options in Neurology. – 2016. – V.18 – №.18. – P. 27.
73. Ebers, G. C. Environmental factors and multiple sclerosis. / Ebers, G. C. //Lancet Neurology. – 2008. – V.7 – P. 268-277.
74. Ebrahimi, N. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study / Ebrahimi, N., Herbstritt, S., Gold, R. //Multiple Sclerosis Journal. – 2015. – V.21 – P. 198–205.
75. Elenkov, I. J. IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: Implications for autoimmune disease activity during these times. / Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Bakalov, V. K. et al. //The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2001. – V.86 – P. 4933-4938.
76. Etemadifar, M. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review / Etemadifar, M., Sajjadi, S., Nasr, Z. et al. //European Neurology. – 2013. – V.70 – P. 356-363.
77. Faas, M. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? / Faas, M., Bouman, A., Moesa, H. et al. //Fertility and Sterility. – 2000. – V.74 – P. 1008-1013.
78. Fabian, M. Pregnancy in the Setting of Multiple Sclerosis. / Fabian, M. // . – 2016. – V.22 – №.22. – P. 837-850.
79. Falaschi, P. High incidence of hyperandrogenism-related clinical signs in patients with multiple sclerosis / Falaschi, P., Martocchia, A., Proietti, A. et al. //Neuro Endocrinology Letters. – 2001. – V.22 – P. 248-250.
80. Fargo, K. N. Neuroprotective actions of androgens on motoneurons. / Fargo, K. N., Foecking, E. M., Jones, K. J. et al. //Frontiers in Neuroendocrinology. – 2009. – V.30 – P. 130–141.
81. Feinstein, A. The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. / Feinstein, A. // Cambridge Medicine. – 2007. – 263 p.

82. Ferrero, S. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding / Ferrero, S., Esposito, F., Pretta, S. et al. //Expert Review of Neurotherapeutics. – 2006. – V.6 – P. 1823-1831.
83. Ferrero, S. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy / Ferrero, S., Pretta, S., Ragni, N. //European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. – 2004. – V.115 – P. 3-9.
84. Finkelsztejn, A. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature / Finkelsztejn, A., Brooks, J. B., Paschoal Jr., F. M. et al. //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2011. – V.118 – P. 790-797.
85. Foley, F. W. Sexuality, multiple sclerosis and women. / Foley, F. W., Sander, A. //Multiple Sclerosis Management. – 1997. – V.4 – P. 1–9.
86. Foley, F. W. Assessment and treatment of sexual dysfunction in multiple sclerosis. In: Giesser B, ed. Primer on Multiple Sclerosis. / Foley, F. W. //Oxford University Press. – 2011. – P. 211–220.
87. Foley, F. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. / Foley, F., LaRocca, N., Sanders, A. et al. //Multiple Sclerosis. – 2001. – V.7 – P. 417–421.
88. Fong, A. Multiple Sclerosis in Pregnancy: Prevalence, Sociodemographic Features, and Obstetrical Outcomes. / Fong, A., Chau, C. T., Quant, C. et al. //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – V.31 – P. 1-19.
89. Formby, B. Immunologic response in pregnancy. Its role in endocrine disorders of pregnancy and influence on the course of maternal autoimmune diseases. / Formby, B. //Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 1995. – V.24 – P. 187-205.
90. Foroughipour, A. Evaluating sex hormone levels in reproductive age women with multiple sclerosis and their relationship with disease severity. / Foroughipour, A., Norbakhsh, V., Najafabadi, S. H. //International Journal of Research in Medical Sciences. – 2012. – V.17 – №.17. – P. 882–885.

91. Foster, S. C. Jr Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. / Foster, S. C., Daniels, C., Bourdette, D. N. et al. //Journal of Neuroimmunology. – 2003. – V.140 – P. 78–87.
92. Fragalà, E. Determinants of sexual impairment in multiple sclerosis in male and female patients with lower urinary tract dysfunction: results from an Italian cross-sectional study. / Fragalà, E., Privitera, S., Giardina, R. et al. //The Journal of Sexual Medicine. – 2014. – V.11 – №.11. – P. 2406-2413.
93. Fragoso, Y. D. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series / Fragoso, Y. D., Finkelsztejn, A., Kaimen-Maciel, D. R. et al. //CNS Drugs. – 2010. – V.24 – P. 969-976.
94. Friend, S. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. / Friend, S., Richman, S., Bloomgren, G. et al. //BMC Neurology. – 2016. – V.16 – №.16. – P. 150.
95. Fujinami, R. S. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease / Fujinami, R. S., von Herath, M. G., Christen, U. et al. // Clinical Microbiology Review. – 2006. – V.19 - №.1. – P. 80-94.
96. Garay, L. Progesterone treatment modulates mRNA OF neurosteroidogenic enzymes in a murine model of multiple sclerosis. / Garay, L., Gonzalez Giqueaux, P., Guennoun, R. et al. //The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2017. – V.165 – P. 421-429.
97. Gava, G. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis / Gava, G., Bartolomei, I., Costantino, A. et al. //Fertility and Sterility. – 2014. – V.102 – №.102. – P. 116-122.

98. Genazzani, A. R. Estrogen, cognition and female ageing. / Genazzani, A. R., Pluchino, N., Luisi, S. et al. //Human Reproduction. – 2007. – V.13 – №.13. – P. 175-187.
99. Ghajarzadeh, M. Sexual function in women with multiple sclerosis. / Ghajarzadeh, M., Jalilian, R., Mohammadifar, M. et al. //Acta Medica Iranica. – 2014. – V.52 – №.52. – P. 315-8.
100. Ghezzi, A. Multiple sclerosis in childhood: Clinical features of 149 cases / Ghezzi, A., Deplano, V., Faroni, J. et al. //Multiple Sclerosis. – 1 997. – V.3 – P. 43–46.
101. Giannantoni, A. Onabotulinumtoxin A intradetrusorial injections improve sexual function in female patients affected by multiple sclerosis: preliminary results. / Giannantoni, A., Proietti, S., Giusti, G. et al. //World Journal of Urology. – 2015. – V.33 – №.33. – P. 2095-2101.
102. Giannini, M. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study / Giannini, M., Portaccio, E., Ghezzi, A. et al. //BMC Neurology. – 2012. – V.12 – P. article 124.
103. Giatti, S. Dihydrotestosterone as a Protective Agent in Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. / Giatti, S., Rigolio, R., Romano, S. et al. //Neuroendocrinology. – 2015. – V.101 – P. 296-308.
104. Giedd, J. N. Trajectories of anatomic brain development as a phenotype. / Giedd, J. N., Lenroot, R. K., Shaw, P. et al. //Novartis Foundation Symposium. – 2008. – V.289 – P. 101–112.
105. Giesser, B. S. Diagnosis of multiple sclerosis. / Giesser, B. S. //Neurologic Clinics. – 2011. – V.29 – №.29. – P. 381–388.
106. Goldacre, A. Perinatal characteristics and obstetric complications in mothers with multiple sclerosis: Record-linkage study. / Goldacre, A., Pakpoor, J., Goldacre, M. //Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2017. – V.12 – P. 4-8.

107. Greenberger, P. A. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk / Greenberger, P. A., Odeh, Y. K., Frederiksen, M. C. et al. //Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 1993. – V.53 – P. 324-328.
108. Grinsted, L. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis / Grinsted, L., Heltberg, A., Hagen, C. et al. //Internal Medicine Journal. – 1989. – V.226 – P. 241-244.
109. Griswold, G. Multiple sclerosis and sexuality: a survey of MS health professionals' comfort, training, and inquiry about sexual dysfunction. / Griswold, G., Foley, F., Halper, J. et al. //International Journal of MS Care. – 2003. – V.5 – P. 37-51.
110. Gromisch, E. S. Assessment and Treatment of Psychiatric Distress, Sexual Dysfunction, Sleep Disturbances, and Pain in Multiple Sclerosis: A Survey of Members of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. / Gromisch, E. S., Schairer, L. C., Pasternak, E. et al. //International Journal of MS Care. – 2016. – V.18 – №.18. – P. 291-297.
111. Gur, C. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study / Gur, C., Diav-Citrin, O., Shechtman, S. et al. //Reproductive Toxicology. – 2004. – V.18 – P. 93-101.
112. Haas, J. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis / Haas, J., Hommes, O. R. //Multiple Sclerosis. – 2007. – V.13 – P. 900-908.
113. Haghmorad, D. Medium-dose estrogen ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in ovariectomized mice. / Haghmorad, D., Salehipour, Z., Nosratabadi, R. et al. //Journal of Immunotoxicology. – 2016. – V.13 – №.13. – P. 885-896.
114. Harbo, H. F. Sex and gender issues in multiple sclerosis / Harbo, H. F., Gold, R., Tintore, M. //Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2013. – V.6 – P. 237-248.



115. Hellwig, K. Multiple sclerosis and pregnancy experience from a nationwide database / Hellwig, K., Haghikia, A., Gold, R. //Neurology. – 2011. – V.76 – P. A273.
116. Hellwig, K. A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. / Hellwig, K., Schimrigk, S., Chan, A. et al. //Journal of Neurological Sciences. – 2011. – V.307 – P. 164-165.
117. Hellwig, K. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment / Hellwig, K., Haghikia, A., Gold, R. //Multiple Sclerosis. – 2011. – V.17 – P. 958-963.
118. Hellwig, K. Oral Contraceptives and Multiple Sclerosis/Clinically Isolated Syndrome Susceptibility. / Hellwig, K., Lie Chen, H., Frank, Z. //PLoS One. – 2016. – V.11 – P. e0149094.
119. Hellwig, K. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis / Hellwig, K., Haghikia, A., Agne, H. et al. //Archives of neurology. – 2009. – V.66 – P. 1580-1581.
120. Hellwig, K. Reproductive counseling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients / Hellwig, K., Brune, N., Haghikia, A. et al. //Acta Neurologica Scandinavica. – 2008. – V.118 – P. 24-28.
121. Hellwig, K. Interferon beta, birth weight and pregnancy in multiple sclerosis / Hellwig, K., Agne, H., Gold, R. //Journal of Neurology. – 2009. – V.256 – P. 830-831.
122. Hellwig, K. Exclusive breastfeeding reduces the risk of postpartum relapses a prospective study from the German MS and pregnancy registry / Hellwig, K., Kuge, M., Gold, R. et al. //Neurology. – 2011. – V.76 – P. A273.
123. Hellwig, K. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis / Hellwig, K., Gold, R. //Journal of Neurology. – 2011. – V.258 – P. 502-503.

124. Herbstritt, S. Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study / Herbstritt, S., Langer-Gould, A., Rockhoff, M. et al. //Multiple Sclerosis Journal. – 2016. – V.22 – P. 810–816.
125. Hernan, M. A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. / Hernan, M. A., Hohol, M. J., Olek, M. J. et al. //Neurology. – 2000. – V.55 – №.55. – P. 848–854.
126. Hoes, J. N. EULAR evidencebased recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. / Hoes, J. N., Jacobs, J. W., Boers, M. et al. //Annals of the rheumatic diseases. – 2007. – V.66 – P. 1560-1567.
127. Hoevenaren, I. A. Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. / Hoevenaren, I. A., de Vries, L. C., Rijnders, R. J. et al. //Acta Neurologica Scandinavica. – 2011. – V.123 – P. 430-433.
128. Holmqvist, P. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. / Holmqvist, P., Hammar, M., Landtblom, A. M. et al. //Fertility and Sterility. – 2010. – V.94 – P. 2835-2837.
129. Holmqvist, P. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to cyclical hormone changes. / Holmqvist, P., Hammar, M., Landtblom -, A. M. et al. //The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. – 2009. – V.14 – P. 365-370.
130. Houtchens, M. K. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. / Houtchens, M. K., Kolb, C. M. //Journal of Neurology. – 2013. – V.260 – P. 1202-1214.
131. Itoh, N. Bedside to bench to bedside research: Estrogen receptor beta ligand as a candidate neuroprotective treatment for multiple sclerosis. / Itoh, N., Kim, R., Peng, M. et al. //Journal of Neuroimmunology . – 2 017. – V.304 – P. 63-71.
132. Jalkanen, A. Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group: Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective

- nationwide study in Finland. / Jalkanen, A., Alanen, A., Airas, L. //Multiple Sclerosis. – 2010. – V.16 – P. 950-955.
133. Jalkanen, A. To breastfeed or not to breastfeed: effect of breastfeeding on postpartum disease activity in multiple sclerosis revisited. / Jalkanen, A., Airas, L., Marttila, R. J. //Neurology. – 2011. – V.76 – P. A610.
134. Karlsson, G. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis / Karlsson, G., Francis, G., Koren, G. et al. //Neurology. – 2014. – V.82 – P. 674–680.
135. Kelly, V. M. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. / Kelly, V. M., Nelson, L. M., Chakravarty, E. F. //Neurology. – 2009. – V.73 – P. 1831-1836.
136. Kim, S. B. Neurosteroids: Cerebrospinal fluid levels for Alzheimer's disease and vascular dementia diagnostics. / Kim, S. B., Hill, M., Kwak, Y. T. et al. //The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2003. – V.88 – P. 5199–5206.
137. Kusic, T. D. Bladder dysfunction in multiple sclerosis: a 6-year follow-up study. / Kusic, T. D., Pekmezovic, T., Dujmovic, B. I. et al. //Acta Neurologica Belgica. – 2017. – V.117 – №.117. – P. 83-90.
138. Kusic, T. D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 6-year follow-up study. / Kusic, T. D., Pekmezovic, T., Trajkovic G. et al. //Journal of Neurological Sciences. – 2015. – V.358 – №.358. – P. 317-323.
139. Korostil, M. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. / Korostil, M., Feinstein, A. //Multiple Sclerosis. – 2007. – V.13 – P. 67–72.
140. Kurtzke, J. F. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection /
141. Kurtzke, J. F. // Clinical Microbiology Review. – 1993. – V.6. – №.4. – P. 382-427.
142. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). / Kurtzke, J. F. //Neurology. – 1983. – V.33 – №.33. – P. 1444-1452.

143. Langer-Gould, A. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. / Langer-Gould, A., Huang, S. M., Gupta, R. et al. //Archives of Neurology. – 2009. – V.66 – P. 958-963.
144. Leitner, H. Influence of neurosteroids on the pathogenesis of multiple sclerosis. / Leitner, H. //Medical Hypotheses. – 2010. – V.75 – №.75. – P. 229-34.
145. Leroy, C. Immunosuppressive drugs and fertility / Leroy, C., Rigot, J. M., Leroy, M. et al. //Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2 015. – V.10 – P. 136.
146. Lew-Starowicz, M. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. / Lew-Starowicz, M., Gianotten, W. L. //Handbook of Clinical Neurology. – 2015. – V.130 – P. 357-370.
147. Lew-Starowicz, M. Prevalence of sexual dysfunctions among women with multiple sclerosis. / Lew-Starowicz, M., Rola, R. //Sexuality and Disability. – 2013. – V.31 – P. 141–153.
148. Lu, E. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. / Lu, E., Zhao, Y., Zhu, F. et al. //Neurology. – 2013. – V.80 – P. 447–452.
149. Mahajan, S. T. Pelvic floor disorders and multiple sclerosis. / Mahajan, S. T., James, R., Frasure, H. //International Journal of MS Care. – 2014. – V.16 – P. 20–25.
150. Mailand, M. T. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review / Mailand, M. T., Frederiksen, J. L. // Journal of Neurology. – 2017. – V.264 – №.6. – P. 1035-1050.
151. March, C. Infertility, contraception and reproductive endocrinology / March, C., Brenner, P. //. – 1997. – V.23 – P. 384-402.
152. Marck, C. H. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. / Marck, C. H., Jelinek, P. L., Weiland, T. J. et al. //BMC Neurology. – 2016. – V.16 – №.16. – P. 210.

153. Marrie, R. A. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. / Marrie, R. A., Horwitz, R., Cutter, G. et al. //Multiple Sclerosis. – 2009. – V.15 – P. 385–392.
154. Marrie, R. A. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. / Marrie, R. A., Horwitz, R. I. //Lancet Neurology. – 2010. – V.9 – P. 820-828.
155. McKay, K. A. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review / McKay, K. A., Jahanfar, S., Duggan, T. et al. //Neurotoxicology. – 2016.
156. Miletta, M. Multidisciplinary Management of Sexual Dysfunction, Perineal Pain, and Elimination Dysfunction in a Woman with Multiple Sclerosis. / Miletta, M., Bogliatto, F., Bacchio, L. //International Journal of MS Care. – 2017. – V.19 – №.19. – P. 25-28.
157. Miller, D. H. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. / Miller, D. H. et al. //Multiple Sclerosis. – 2008. – V.14 – №.14. – P. 1157–1174.
158. Mueller, B. A. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. / Mueller, B. A., Zhang, J., Critchlow, C. W. //American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2002. – V.186 – P. 446-452.
159. Nedjat, S. Quality of life in multiple sclerosis compared to the healthy population in Tehran / Nedjat, S., Montazeri, A., Mohammad, K. et al. //Iranian Journal of Epidemiology. – 2006. – V.2 – P. 19–24.
160. Nelson, L. M. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. / Nelson, L. M., Franklin, G. M., Jones, M. C. //Journal of the American Medical Association. – 1988. – V.259 – P. 3441-3443.
161. Newsome, S. D. A Framework of Care in Multiple Sclerosis, Part 2: Symptomatic Care and Beyond. / Newsome, S. D., Aliotta, P. J., Bainbridge, J. et al. //International Journal of MS Care. – 2017. – V.19 – №.19. – P. 42-56.
162. Niedziela, N. M. Epidemiology and clinical record of multiple sclerosis in selected countries: a systematic review / Niedziela, N. M., Adamczyk-Sowa, M.,

- Pierzchała, K. //International Journal of Neuroscience. – 2014. – V.124 – P. 322–330.
163. Nilsen, J. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system / Nilsen, J., Mor, G., Naftolin, F. //Journal of Neurobiology. – 2000. – V.43 – №.43. – P. 64-78.
164. Noseworthy, J. H. Multiple sclerosis / Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. et al. //The New England Journal of Medicine. – 2000. – V.343 – №.343. – P. 938-52.
165. Nurmohamed, L. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic / Nurmohamed, L., Moretti, M. E., Schechter, T. et al. //American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2011. – V.205 – P. 533.e1–533.e3.
166. O'Gorman, C. Smoking increases the risk of multiple sclerosis in Queensland, Australia / O'Gorman, C., Bukhari, W, Todd, A. et al. // Journal of Clinical Neuroscience. – 2014. – V.21 – №.10. – P. 1730-1733.
167. Orefice, N. Assessment of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid comparing acute relapse and stable disease in relapsing-remitting multiple sclerosis. / Orefice, N., Carotenuto, A., Mangone, G. et al. //The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology . – 2016. – V.159 – P. 1-7.
168. Oreja-Guevara, C. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. / Oreja-Guevara, C., Wiendl, H., Kieseier, B. C. et al. //Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2014. – V.7 – №.7. – P. 137-49.
169. Park-Wyllie, L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. / Park-Wyllie, L., Mazzotta, P., Pastuszak, A. et al. //Teratology. – 2000. – V.62 – P. 385-392.

170. Pastò, L. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. / Pastò, L., Portaccio, E., Ghezzi, A. et al. //BMC Neurology. – 2012. – V.12 – P. 165.
171. Patti, F. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? / Patti, F., Cavallaro, T., Lo Fermo, S. et al. //Journal of Neurology. – 2008. – V.255 – P. 1250-1253.
172. Patton, G. C. Pubertal transitions in health. / Patton, G. C., Viner, R. //Lancet. – 2007. – V.369 – P. 1130–1139.
173. Paty, D. Multiple sclerosis / Paty, D., Ebers, D. S. (Eds.). // Philadelphia. – 1998. – 572 p.
174. Pluchino, N. Neurobiology of DHEA and effects on sexuality, mood and cognition. / Pluchino, N., Drakopoulos, P., Bianchi-Demicheli, F. et al. //The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2015. – V.145 – P. 273-280.
175. Pluchinotta, F. R. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. / Pluchinotta, F. R., Schiavo, B., Vittadello, F. et al. // Lupus. – 2007. – V.16 – P. 550–555.
176. Pohl, D. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: Results of a nationwide survey. / Pohl, D., Hennemuth, I., von Kries, R. et al. //European Journal of Pediatrics. – 2007. – V.166 – P. 405–412.
177. Polman, C. H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B. et al. //Annals of Neurology. – 2011.
178. Portaccio, E. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. / Portaccio, E., Ghezzi, A., Hakiki, B. et al. //Neurology. – 2011. – V.77 – P. 145-150.
179. Pozzilli, C. Oral contraceptives combined with interferon  $\beta$  in multiple sclerosis. / Pozzilli, C., De Giglio, L., Barletta, V. T. et al. //Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation. – 2015. – V.2 – P. e120.

180. Ralston, S. H. Estrogen inhibits release of tumor necrosis factor from peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal women. / Ralston, S. H., Russell, R. G., Gowen, M. //Journal of Bone and Mineral Research . – 1990. – V.5 – P. 983-988.
181. Ramagopalan, S. V. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: A population based study. / Ramagopalan, S. V., Valdar, W., Criscuoli, M. et al. //European Journal of Neurology. – 2009. – V.16 – P. 342–347.
182. Rejali, M. Assessing the Risk Factors for Multiple Sclerosis in Women of Reproductive Age Suffering the Disease in Isfahan Province / Rejali, M., Hosseini, S. M., Tabaei, M. S. K. et al. //International Journal of Preventive Medicine. – 2016. – V.7 – P. 58.
183. Richman, S. Final Results from the AVONEX (Intramuscular Interferon Beta-1a) Pregnancy Exposure Registry / Richman, S., Wallace, K., Liu, B. //Neurology. – 2012. – V.78 – P. P06.191.
184. Roberts, E. In: Oral DHEA in multiple sclerosis: results of a phase one, open study, in The Biologic Role of DHEA. / Roberts, E., Fauble, T. J. //Walter De Gruyter. – 1990. – P. 81–93.
185. Romero, R. S. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b / Romero, R. S., Lunzmann, C., Bugge -, J. P. //Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2015. – V.86 – P. 587– 589.
186. Roux, T. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study / Roux, T., Courtillet, C., Debs, R. et al. //Journal of Neurology. – 2015. – V.262 – P. 957–960.
187. Safarinejad, M. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. / Safarinejad, M. //Journal of Urology. – 2009. – V.181 – P. 252–258.
188. Saguil, A. Multiple sclerosis: a primary care perspective. / Saguil, A., Kane, S., Farnell, E. //American Family Physician. – 2014. – V.90 – №.90. – P. 644-652.



189. Sahebalzamani, M. Study of important risk factors for the development of multiple sclerosis in patients admitted to Alavi Hospital of Ardabil / Sahebalzamani, M., Mehri, S., Altafi, D. //Journal of Ardabil University of Medical Sciences. – 2012. – V.12 – P. 426–436.
190. Salminen, H. J. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes / Salminen, H. J., Leggett, H., Boggild, M. //Journal of Neurology. – 2010. – V.257 – P. 2020–2023.
191. Samkoff, L. M. Symptomatic management in multiple sclerosis. / Samkoff, L. M., Goodman, A. D. //Neurologic Clinics. – 2011. – V.29 – №.29. – P. 449–463.
192. Sandberg-Wollheim, M. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. / Sandberg-Wollheim, M., Alteri, E., Moraga, M. S. et al. //Multiple Sclerosis. – 2011. – V.17 – P. 423-430.
193. Sandberg-Wollheim, M. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. / Sandberg-Wollheim, M., Frank, D., Goodwin, T. M. et al. //Neurology. – 2005. – V.65 – P. 802-806.
194. Schairer, L. The impact of sexual dysfunction on health-related quality of life in people with multiple sclerosis. / Schairer, L., Foley, F., Zemon, V. et al. //Multiple Sclerosis Journal. – 2013. – V.20 – P. 610–616.
195. Schairer, L. C. Pilot randomized control trial of a brief multidisciplinary consultation intervention for treating sexual dysfunction in multiple sclerosis. / Schairer, L. C., Quinn, H., Flood, S. et al. //Poster presented at: Joint Meeting of Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) and European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). – 2014.
196. Scheepe, J. R. Female sexual dysfunction in multiple sclerosis: Results of a survey among Dutch urologists and patients. / Scheepe, J. R., Alamyar, M., Pastoor, H. et al. //Neurourology and Urodynamics. – 2017. – V.36 – №.36. – P. 116-120.

197. Sellner, J. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. / Sellner, J., Kraus, J., Awad, A. et al. //Autoimmunity Reviews . – 2011. – V.8 – P. 495-502.
198. Sena, A. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. / Sena, A., Couderc, R., Vasconcelos, J. C. et al. //Journal of Neurological Sciences. – 2012. – V.317 – №.317. – P. 47-51.
199. Silva, R. A. Validation and cross-cultural adaptation of sexual dysfunction modified scale in multiple sclerosis for Brazilian population. / Silva, R. A., Olival, G. S., Stievano, L. P. et al. //Arquivos de Neuro-Psiquiatria. – 2015. – V.73 – №.73. – P. 681-687.
200. Simpson, S. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. / Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2011. – V.82 – P. 1132-1141.
201. Sipski, M. L. Neurogenic female sexual dysfunction: a review / Sipski, M. L., Behnegar, A. //Clinical Autonomic Research. – 2001. – V.11 – P. 279-283.
202. Sloka, J. S. The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort / Sloka, J. S., Pryse-Phillips, W. E., Stefanelli, M. //Multiple Sclerosis. – 2006. – V.12 – P. 333–339.
203. Stenager, E. Sexual aspects of multiple sclerosis. / Stenager, E., Stenager, E. N., Jensen, K. //Seminars in Neurology. – 1992. – V.12 – P. 120–124.
204. Sönmezer, M. Ongoing pregnancies from early retrieval of prematurely developing antral follicles after DHEA supplementation / Sönmezer, M., Cil, A. P., Oktay, K. //Reproductive Biomedicine Online. – 2009. – V.19 – №.19. – P. 816-819.
205. Thöne, J. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. / Thöne, J., Kollar, S., Noursome, D. et al. //Multiple Sclerosis Journal. – 2015. – V.21 – P. 41–47.

206. Thöne, J. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations. / Thöne, J., Thiel, S., Gold, R. et al. //Expert Opinion on Drug Safety. – 2017.
207. Thorogood, M. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. / Thorogood, M., Hannaford, P. C. //British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 1998. – V.105 – №.105. – P. 1296–1299.
208. Tomassini, V. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. / Tomassini, V., Onesti, E., Mainero, C. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2005. – V.76 – P. 272-275.
209. Trenova, A. G. Female sex hormones and cytokine secretion in women with multiple sclerosis. / Trenova, A. G., Slavov, G. S., Manova, M. G. et al. //Neurological Research. – 2013. – V.35 – №.35. – P. 95-99.
210. Trojano, M. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis / Trojano, M., Lucchese, G., Graziano, G. et al. //PLoS ONE. – 2012. – V.7 – P. e48078.
211. Tsui, A. Multiple sclerosis and pregnancy / Tsui, A., Lee, M. A. //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2011. – V.23 – P. 435–439.
212. Van der Kop, M. L. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. / Van der Kop, M. L., Pearce, M. S., Dahlgren, L. et al. //Annals of Neurology. – 2011. – V.70 – P. 41-50.
213. Villard-Mackintosh, L. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. / Villard-Mackintosh, L., Vessey, M. P. //Contraception. – 1993. – V.47 – №.47. – P. 161–168.
214. Voskuhl, R. R. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. / Voskuhl, R. R., Wang, H., Wu, T. C. et al. //Lancet Neurology. – 2016. – V.15 – P. 35-46.
215. Vukusic, S. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMIS. / Vukusic, S., Confavreux, C. //Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2006. – V.108 – P. 266-270.

216. Vukusic, S. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. / Vukusic, S., Marignier, R. //Nature Reviews. Neurology. – 2015. – V.11 – P. 280–289.
217. Weber-Schoendorfer, C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study / Weber-Schoendorfer, C., Schaefer, C. //Multiple Sclerosis. – 2009. – V.15 – P. 1037-1042.
218. Whirledge, S. Glucocorticoids, stress, and fertility. / Whirledge, S., Cidlowski, J. A. //Minerva Endocrinologica. – 2010. – V.35 – P. 109–25.
219. Whitacre, C. C. Sex differences in autoimmune disease. / Whitacre, C. C. //Nature Immunology. – 2001. – V.2 – №.2. – P. 777–780.
220. Yalcin, S. E. Maternal and perinatal outcomes in pregnancies with multiple sclerosis: a case-control study / Yalcin, S. E., Yalcin, Y., Yavuz, A. et al. //Journal of Perinatal Medicine. – 2016.
221. Zapata, L. B. Contraceptive use among women with multiple sclerosis: a systematic review. / Zapata, L. B., Oduyebo, T., Whiteman, M. K. et al. //Contraception. – 2016. – V.94 – №.94. – P. 612-620.
222. Zivadinov, R. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. / Zivadinov, R., Zorzon, M., Bosco, A. et al. //Multiple Sclerosis. – 1999. – V.5 – P. 428–431.
223. Zorgdrager, A. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. / Zorgdrager, A., De Keyser, J. //Journal of Neurological Sciences. – 1997. – V.149 – P. 95-97.
224. Zorzon, M. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. / Zorzon, M., Zivadinov, R., Bosco, A. et al. //Multiple Sclerosis. – 1999. – V.5 – P. 418-427.
225. Zumoff, B. Hormonal abnormalities in obesity / Zumoff, B. //Acta Medica Scandinavica. – 1998. – P. 153-160.
226. de Vries, L. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. / de Vries, L., Kauschansky, A., Shohat, M. et al. //The

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – V.89 – P. 1794–800.