

Научный обзор

УДК 618.173/177-02: 618.832-004.2

DOI: 10.17816/pmj42329-41

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

О.А. Кичерова^{1*}, И.Н. Ахмедова¹, Л.И. Рейхерт¹, Т.П. Шевлюкова¹, И.А. Булатова²

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

MULTIPLE SCLEROSIS IN WOMEN: FEATURES OF THE COURSE AT DIFFERENT STAGES OF FERTILE FUNCTION

O.A. Kicherova^{1*}, I.N. Akhmedova¹, L.I. Reikherth¹, T.P. Shevlyukova¹, I.A. Bulatova²

¹Tyumen State Medical University,

²Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Проанализированы литературные данные об особенностях течения рассеянного склероза у женщин в контексте возрастных физиологических изменений. Рассеянный склероз (РС) – это хроническое диссиммунонейродегенеративное заболевание, поражающее преимущественно молодых женщин, имеющее высокие риски инвалидизации и существенно нарушающее качество жизни. Учитывая высокую медико-социальную значимость рассеянного склероза, особого внимания заслуживают вопросы, касающиеся ведения заболевания в различные периоды жизненного цикла женщины. Отмечается связь

© Кичерова О.А., Ахмедова И.Н., Рейхерт Л.И., Шевлюкова Т.П., Булатова И.А., 2025

e-mail: pan1912@mail.ru

[Кичерова О.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-7598-7757, SPIN-код: 3162-0770; Ахмедова И.Н. – ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины, ORCID: 0009-0006-2976-2940; Рейхерт Л.И. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4313-0836, SPIN-код: 1703-2302; Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства, ORCID: 00000002 70196630; Булатова И.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-7802-4796].

© Kicherova O.A., Akhmedova I.N., Reikherth L.I., Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., 2025

e-mail: pan1912@mail.ru

[Kicherova O.A. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Neurology with the Course in Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0002-7598-7757, SPIN-code: 3162-0770; Akhmedova I.N. – Resident of the Department of Neurology with the Course in Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0009-0006-2976-2940; Reikherth L.I. – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology with a Course in Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0003-4313-0836, SPIN-code: 1703-2302; Shevlyukova T.P. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Maternity and Childhood, ORCID: 00000002 70196630; Bulatova I.A. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: 0000-0002-7802-4796].

заболевания с гормональным фоном, обсуждается влияние его на фертильность, а также риск передачи заболевания потомству. Авторы рассматривают вопросы течения РС у беременных женщин, а также подходы к планированию беременности у пациенток, получающих препараты, изменяющие течение РС. Анализируются данные, касающиеся прогноза заболевания в ближайшем и отдаленном послеродовом периоде, рассматриваются особенности течения заболевания в период менопаузы.

Изучение особенностей течения заболевания у женщин в разные возрастные периоды во взаимосвязи с изменениями гормонального фона способствует более полному пониманию его патогенеза и стратегии терапии.

Ключевые слова. Рассеянный склероз, фертильность, беременность, лечение РС, ПИТРС, ведение родов, обострение РС, менопауза.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic dysimmune neurodegenerative disease that predominantly affects young women, has a high risk of disability and significantly impairs the quality of life. Considering the high medical and social significance of multiple sclerosis, issues related to the management of the disease at different periods of a woman's life cycle deserve special attention.

The disease is associated with hormonal levels, its impact on fertility is discussed, as well as the risk of transmitting the disease to the offspring. The authors consider the course of MS in pregnant women, as well as approaches to pregnancy planning in patients receiving disease modifying drugs (DMD) for multiple sclerosis. The data on the prognosis of the disease in the near and late postpartum period are analyzed, and the features of the course of the disease during menopause are considered.

Studying the features of the disease course in women at different ages in relation to changes in hormonal levels contributes to a more complete understanding of its pathogenesis and treatment strategy.

Keywords. Multiple sclerosis, fertility, pregnancy, MS treatment, MS DMDs, labor management, MS exacerbation, menopause.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни [1; 2].

РС, как и многие другие аутоиммунные патологии, чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин. Такая тенденция объясняется воздействием половых гормонов, а также возможным влиянием генов, связанных с полом, которые повышают склонность женщин к развитию аутоиммунных нарушений. Это подтверждается тем, что у мужчин заболевание обычно проявляется в более позднем возрасте, что совпадает с естественным

снижением уровня тестостерона. Например, среди пациентов моложе 20 лет соотношение женщин и мужчин составляет 3,2 : 1, тогда как в общей популяции больных РС это соотношение снижается до 2 : 1 [3].

Несмотря на повышенный риск РС, у женщин чаще отмечается менее агрессивное течение заболевания. Так, женщины с большей вероятностью имеют ремиттирующее начало заболевания, у них реже встречается злокачественное течение РС, для женщин характерны меньшие темпы прогрессирования и атрофии головного мозга [4]. Несмотря на эти совокупные половые различия, у отдельных женщин течение и прогноз могут сильно различаться [5; 6].

В большинстве случаев РС дебютирует в возрасте от 18 до 45 лет. Этот период совпадает с активной репродуктивной фазой жизни человека. Женщины, планирующие беременность, сталкиваются с большим количеством вопросов, включая влияние РС на

фертильность; опасения, касающиеся риска передачи РС потомству; воздействие лекарств, применяемых при РС, на плод; влияние беременности на прогрессирование заболевания; влияние РС на способность матери заботиться о своем ребенке и социально-экономическое бремя, ложащееся на семью [7].

Цель исследования – Проанализировать литературные данные об особенностях течения рассеянного склероза у женщин в контексте возрастных физиологических изменений.

Проведен анализ литературы, представленной в базах-агрегаторах: PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, eLIBRARY. В обзор включены результаты исследований, метаанализы, систематические обзоры. Для поиска формировались запросы со следующими ключевыми словами: «рассеянный склероз», «рассеянный склероз у женщин», «репродуктивное здоровье», «фертильность при рассеянном склерозе», «беременность при рассеянном склерозе», «роды при рассеянном склерозе», «менопауза при рассеянном склерозе».

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

РС является аутоиммунным заболеванием, поражающим преимущественно женщин детородного возраста. Более высокая распространенность среди женщин характерна для большинства аутоиммунных заболеваний, что может отражать потенциальное воздействие половых гормонов на нервную, эндокринную и иммунную системы. Более высокая частота заболевания у женщин ассоциирована с влиянием гормональных изменений, которые женщины испытывают на протяжении своей жизни. Исследования показали, что при РС нарушение центральной регуляции вызывает дефицит эстрогенов, прогестерона и тестостерона, при этом половые гормоны играют важную роль в модуляции активности заболевания и степени повреждения головного моз-

га [5; 8]. Как отмечает Е.В. Предтеченская, у многих пациенток начало РС совпадает с нарушениями менструального цикла, такими как гипоменструальный синдром или кровотечения в пубертатном периоде. Кроме того, у женщин с РС часто наблюдаются гормональные изменения, включая повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина, что может негативно сказываться на фертильности [9; 10]. У таких пациенток в раннем репродуктивном возрасте выявляется гипергонадотропное состояние и гипогонадизм смешанного генеза, связанная с нарушением функции яичников и надпочечников. Это указывает на снижение стероидосинтетической активности яичников, что может быть одной из причин проблем с зачатием [11; 12].

При этом наличие РС само по себе не делает женщину бесплодной: вероятность бесплодия у пациенток с РС сопоставима с таковой у женщин без этого заболевания. Однако в некоторых случаях возникает вопрос о необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Важно учитывать, что процедура ЭКО предполагает применение высоких доз гормональных препаратов, что может привести к нарушению гормонального баланса. Это, в свою очередь, способно спровоцировать усиление активности заболевания у пациенток с РС [13–15].

РИСКИ ПЕРЕДАЧИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПОТОМСТВУ

Семейная агрегация является эпидемиологической особенностью РС. Было показано, что дети, у которых один из родителей болен РС, имеют 2%-ную вероятность развития заболевания в определенный момент своей жизни. Данная вероятность возрастает до 6–2 %, если оба родителя больны РС, что

позволяет предположить, что риск развития данного заболевания определяется генетическими факторами, унаследованными от обоих родителей [16]. Некоторые исследования выявили связь между риском развития РС и месяцем рождения. Так, риск несколько выше у людей, родившихся весной, и ниже для тех, кто родился осенью, особенно в случаях семейного РС. Данная особенность свидетельствует о роли в возникновении заболевания совокупности генетических и внешних факторов, связанных с климатом. Между тем последующие исследования показали, что эти результаты были искажены географическими и сезонными различиями в показателях рождаемости. В то же время ряд исследований предполагает обратную корреляцию между уровнем витамина D и риском РС. Отмечено, что женщины, чьи матери потребляли большое количество витамина D во время беременности, имели более низкий риск развития РС [17; 18].

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Еще несколько десятилетий назад мнения о влиянии беременности на течение РС были весьма противоречивыми. Преобладало убеждение, что беременность может усугублять течение заболевания, провоцируя обострения, и многим пациенткам с РС не рекомендовали планировать деторождение. Однако начиная с конца XX в. проведенные исследования позволили более детально изучить этот вопрос. Было установлено, что беременность оказывает более благоприятное влияние на пациенток с ремиттирующим типом РС по сравнению с теми, у кого наблюдается вторично-прогрессирующее течение. Это связывают с возрастом пациенток и их репродуктивным потенциалом на момент беременности [19].

Анализ данных показал, что во время беременности у женщин с РС наблюдается

клиническое улучшение и снижение частоты обострений. Однако в послеродовом периоде, особенно к третьему месяцу после родов, отмечается значительное увеличение частоты обострений, после чего активность заболевания возвращается к уровню, наблюдавшемуся до беременности. Эти данные позволили предположить, что беременность способствует временному снижению аутоиммунной активности [3].

Беременность сопровождается значительными изменениями гормонального фона, включая повышение уровня эстриола, 17- β -эстрадиола, прогестерона, пролактина и тестостерона. Эти гормоны обладают нейропротективным действием, замедляя дегенеративные процессы в центральной нервной системе. Кроме того, во время беременности происходит естественная иммуносупрессия, что приводит к снижению активности хронического воспаления и демиелинизации, что также может способствовать замедлению прогрессирования заболевания [20–23].

Снижение частоты обострений в третьем триместре беременности и их увеличение после родов, а также аутоиммунная природа РС и успешное применение препаратов, изменяющих течение заболевания (ПИТРС), побудили исследователей более детально изучить иммуносупрессивный эффект беременности. Было установлено, что плод, являющийся для материнского организма аллогенным трансплантатом, вырабатывает цитокины, которые снижают выработку провоспалительных факторов и способствуют преобладанию противовоспалительных реакций. Это приводит к временному подавлению цитотоксических иммунных реакций и активации механизмов, необходимых для передачи антител от матери к плоду. Такая иммуносупрессия является важной адаптивной реакцией, предотвращающей отторжение плода [24]. После родов баланс иммун-

ных реакций восстанавливается, что объясняет увеличение частоты обострений. Кроме того, послеродовой период часто сопровождается повышенным риском инфекций, которые сами по себе могут провоцировать обострения РС. Поэтому для женщин с РС после родов важно проводить тщательный мониторинг и профилактику инфекционных осложнений [7; 25; 26].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что беременность при РС может протекать благоприятно, особенно при ремиттирующем типе заболевания. Однако каждый случай требует индивидуального подхода, так как выраженный неврологический дефицит на момент наступления беременности может быть предиктором более быстрого перехода к вторично-прогрессирующему течению заболевания.

ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РС

Лечение РС во время беременности должно быть адаптировано к потребностям каждой пациентки с учетом таких переменных, как возраст, прогрессирование заболевания, клиническая и рентгенологическая ремиссия, предшествующие рецидивы, инвалидность, риски прекращения лечения, риски продолжения лечения и предпочтения пациентки. В связи с нехваткой данных о безопасности ПИТРС для беременных женщин, рекомендуется эффективная контрацепция во время лечения. В подавляющем большинстве случаев следует прекратить терапию до зачатия из-за потенциального воздействия на развивающийся плод. Общепринятый срок отмены препарата до зачатия, основанный на экспоненциальном снижении, составляет пять максимальных периодов полураспада. Для препаратов, применяемых при РС, этот период обычно составляет от двух до шести недель (исключением является терифлуноид, при котором зачатие должно быть привязано к уровню в сыворотке крови менее 0,02 мкл/мл, по данным производителя) [26].

Прежде чем назначать какую-либо терапию РС, включая инфузии, следует рассмотреть возможность проведения теста на беременность. У женщин с высокоактивным РС известная польза от ПИТРС (особенно при переходе на глатирамера ацетат) может перевешивать неизвестные риски для плода. У женщин, подверженных особенно высокому риску рецидивов после отмены ПИТРС, указанный риск может быть снижен до зачатия ежемесячным внутривенным введением кортикостероидов в начале каждой менструации (при отрицательном тесте на беременность). Во время беременности кортикостероидов следует избегать, особенно в течение первого триместра из-за риска развития таких пороков развития плода, как волчья пасть. Высокие дозы метилпреднизолона относительно безопасны для купирования обострений РС во втором и третьем триместрах, но их применение должно быть ограничено лишь тяжелыми инвалидизирующими рецидивами. Несмотря на то что метилпреднизолон метаболизируется в плаценте и не достигает плода, он может вызывать умеренный лейкоцитоз и иммуносупрессию у новорожденных [26].

У экспериментальных животных, получавших более высокие дозы интерферона (ИФН), чем у людей, было показано, что abortивные эффекты препарата дозозависимо увеличиваются в течение первого триместра. Небольшое количество ИФН выделяется с грудным молоком. Во время лечения препаратом следует использовать контрацепцию. Женщинам с РС, планирующим беременность, следует прекратить лечение интерферонами. В литературе описано около 1000 случаев, когда пациентки принимали ИФН во время беременности [7]. Однако в

большинстве случаев препарат назначался только в течение первых недель первого триместра, поскольку лечение было прекращено сразу после подтверждения беременности. В этих исследованиях сообщается о низкой частоте пороков развития плода (показатели аналогичны данным в общей популяции). В то же время имеется недостаточно данных, чтобы исключить связь между лечением интерфероном и редкими аномалиями развития плода. В некоторых случаях у беременных женщин, получавших ИФН, наблюдалось небольшое увеличение числа преждевременных родов и низкого веса при рождении [1]. Эти данные не были подтверждены результатами других серий.

Профиль безопасности глатирамера ацетата более благоприятный, поскольку на животных моделях не наблюдалось изменений, связанных с приемом препарата. Эта молекула не может проникать через плаценту или выделяться с грудным молоком из-за своей высокой молекулярной массы. Исследование 400 беременных женщин, получавших глатирамера ацетат, подтвердило безопасность препарата на основании нормальных показателей развития плода [4; 7]. Тем не менее, учитывая небольшое количество беременных женщин, получающих препарат, нельзя полностью исключать риск пороков развития плода, поэтому глатирамера ацетат следует применять с осторожностью.

Имеется мало информации о применении других лекарственных средств, включая натализумаб, финголимод, диметилфумарат и алетузумаб, во время беременности. Натализумаб связан с повышенной частотой невынашивания беременности у животных. Пациенткам рекомендовано прервать прием натализумаба и выдержать 3-месячный период перед зачатием. Препарат проникает через плаценту во втором триместре беременности и в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Назначение на-

тализумаба в третьем триместре пациенткам с высокоактивным РС приводило к развитию тромбоцитопении и гемолитической анемии у восьми из девяти живорожденных [27]. Исследования на животных показали, что финголимод проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие и выделяется с грудным молоком. При планировании беременности следует прекратить его применение и провести 2-месячный период выведения препарата [28]. Диметилфумарат токсичен для плода и вызывает проблемы с яичками, низкий вес при рождении и изменения поведения у экспериментальных животных [26]. Установлено, что терифлуномид обладает тератогенным действием на животных моделях и поэтому противопоказан во время беременности. У него длительный период полувыведения из плазмы, но для ускорения выведения у женщин, планирующих зачатие, одновременно можно назначать холестирамин [29]. Митоксантрон следует отменить во время беременности из-за его потенциальной тератогенности. Препарат также может вызывать бесплодие, преждевременную недостаточность яичников и аменорею, особенно у женщин старше 35 лет [26].

Стадия ремиссии заболевания и его стабильное течение должны быть достигнуты до планируемого зачатия, при этом у женщин с высокоактивным рецидивирующим-ремиттирующим РС прекращение лечения ПИТРС может быть связано с повышенным риском рецидивов [26].

Современные исследования показывают, что некоторые ПИТРС при использовании на ранних сроках беременности не оказывают тератогенного воздействия на плод. При средней продолжительности терапии в течение 30 дней во время беременности риск развития врожденных пороков у плода не увеличивается. В частности, зарубежные исследования подтверждают, что примене-

ние интерферона и глатирамера ацетата в первом триместре беременности не связано с возникновением пороков развития [30]. Тем не менее рекомендуется отменять ПИТРС при наступлении беременности чтобы минимизировать любые потенциальные риски [26].

Несмотря на то что беременность сопровождается естественной иммуносупрессией, что снижает вероятность обострений РС, их развитие все же возможно. В таких случаях может потребоваться назначение глюкокортикоидов. Метилпреднизолон является предпочтительным выбором для купирования обострений во время беременности, так как он метаболизируется до прохождения через плацентарный барьер, в отличие от дексаметазона. Метилпреднизолон применяется в виде пульс-терапии внутривенно в дозе 1 г в сутки в течение 3–5 дней. При назначении в первом триместре тератогенный эффект маловероятен, хотя в редких случаях описаны такие осложнения, как волчья пасть или катаракта. Во втором и третьем триместрах риск тератогенного воздействия еще ниже, что делает метилпреднизолон безопасным вариантом для лечения обострений в эти периоды [9]. Также для купирования обострений во время беременности могут использоваться внутривенные иммуноглобулины [26].

Если обострение возникает после родов и требуется применение глюкокортикоидов, грудное вскармливание следует временно прекратить, так как эти препараты проникают в грудное молоко. Возобновление грудного вскармливания возможно не ранее чем через 12 ч после завершения гормональной пульс-терапии [31].

Что касается диагностических методов, проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) во время беременности возможно для подтверждения диагноза или при развитии обострения РС. На сегодняшний

день не выявлено значительного риска для плода при проведении рутинной МРТ в первом триместре. Однако, учитывая активный процесс органогенеза в этот период, МРТ следует выполнять только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможные теоретические риски для плода [32].

РОДЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Современные исследования демонстрируют, что способ родоразрешения не влияет на вероятность обострения РС в послеродовом периоде. Диагноз РС сам по себе не служит показанием для проведения кесарева сечения, однако при выборе метода родоразрешения необходимо учитывать индивидуальные особенности неврологического статуса пациентки. Например, наличие нижнего парапареза, нарушений чувствительности в нижней части тела, расстройств тазовых функций или повышенной утомляемости может стать основанием для проведения кесарева сечения. Это связано с риском развития слабости родовой деятельности, затяжных родов и гипоксии плода, что в худшем случае может привести к его гибели. При этом риск таких осложнений, как эклампсия или преждевременные роды, у женщин с РС не превышает средние показатели в общей популяции [33].

При выборе анестезии для пациенток с РС предпочтение отдается эпидуральной анестезии, так как она обеспечивает меньшую концентрацию анестезирующего препарата в спинномозговой жидкости. Использование спинальной анестезии может быть связано с риском нейротоксического эффекта в зонах демиелинизации спинного мозга из-за высокой концентрации препарата в ликворе, что потенциально может спровоцировать послеродовые обострения. Однако благодаря применению современных

анестезиологических препаратов этот риск был значительно снижен [3].

ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Учитывая связь между активностью РС и психоэмоциональным состоянием пациентки, а также значительное физиологическое воздействие родов на организм женщины и ребенка, важно придерживаться общепринятой практики раннего прикладывания новорожденного к груди матери. Однако следует помнить, что длительное грудное вскармливание не защищает женщину с РС от увеличения частоты обострений, которые часто возникают уже к третьему месяцу после родов. В связи с этим пациентки с РС должны быть проинформированы о возможном риске обострений при продолжительной лактации [34].

Также важно активно обсуждать с пациенткой возможность раннего перевода ребенка на искусственное вскармливание с полным прекращением лактации к концу первого месяца после родов. Это позволит быстро возобновить прием ПИТРС и снизить риск обострений к третьему месяцу. Препаратом выбора для возобновления терапии после родов должен быть тот, который успешно применялся до беременности. Однако если во время беременности наблюдались обострения заболевания, рекомендуется рассмотреть назначение β -интерферонов в качестве препаратов первой линии. Они начинают действовать в среднем через три месяца, в отличие от глатирамера ацетата, эффект которого развивается только через шесть месяцев [35; 36].

Таким образом, индивидуальный подход к ведению пациенток с РС в послеродовом периоде, включая обсуждение вопросов грудного вскармливания и своевременного возобновления терапии, играет ключевую роль в минимизации риска обострений и улучшении качества жизни женщин с этим заболеванием.

МЕНОПАУЗА ПРИ РС

У большинства женщин активность РС сохраняется до наступления менопаузы. Имеющиеся данные позволяют предположить, что РС не влияет на возраст наступления менопаузы – в среднем у больных РС и здоровых он составляет 51,5 года. Клинически во время этого периода могут проявиться несколько факторов. Во-первых, симптомы РС и менопаузы могут частично совпадать, что создает проблемы в ведении пациента. Эти перекрывающиеся симптомы включают нарушение сна, изменения настроения, когнитивные жалобы. Тщательное анкетирование позволяет отличить подострые рецидивы РС от постепенного развития симптомов менопаузы. Во-вторых, вазомоторные симптомы (особенно приливы жара) могут усугублять симптомы РС из-за феномена Утхоффа, вызывающего псевдообострения. В-третьих, небольшое ухудшение течения РС в постменопаузе возможно из-за снижения уровня эстрогена в организме [37].

Имеются очень ограниченные данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии на течение РС. Клинические испытания перорального приема эстриола, в котором приняли участие 10 женщин с рецидивирующим РС, показало улучшение картины МРТ. Эти эффекты могут быть обусловлены индуцированным гормонами снижением ответов Th1 и увеличением ответа Th2. Перекрестное исследование трансдермального тестостерона, введенного 10 мужчинам с рецидивирующим РС, не выявило изменений в частоте поражений при контрастной МРТ с гадолинием, но наблюдалось уменьшение церебральной атрофии. Это может быть связано с повышенной выработкой нейротрофических факторов мононуклеарными клетками периферической крови. Результаты этих исследований указывают на нейропротекторное и иммуномодулирующее действие

эстрогенов у женщин и тестостерона у мужчин [7].

Влияние оральных контрацептивов на воспаление также оценивалось с помощью МРТ. В группе, получавшей высокие дозы эстрогенов, наблюдалось уменьшение числа новых поражений в течение 2-летнего периода наблюдения. Эти результаты указывают, что оральные контрацептивы, содержащие высокие дозы эстрогенов, могут усиливать эффекты интерферона. В другом исследовании анализировалась эффективность 10 мг номегестрола ацетата в сравнении с плацебо в послеродовом периоде в течение 12 недель; различий между группами в частоте рецидивов обнаружено не было [4].

Выводы

Беременность представляет собой важный этап в жизни женщины, и при наличии хронического инвалидирующего заболевания, такого как РС, она должна быть тщательно спланирована. Если пациентка с РС принимает решение о беременности, рекомендуется направить ее в специализированный центр (отделение, кабинет или клиничко-диагностический центр) для консультации по вопросам особенностей течения беременности и послеродового периода. Хотя РС не является показанием для прерывания беременности [1], важно обсудить с пациенткой возможное влияние беременности на частоту обострений как во время беременности, так и после родов. На сегодняшний день нет достоверных данных, свидетельствующих о повышенном риске внутриутробной патологии у новорожденных, чьи родители страдают РС.

С учетом активного применения ПИТРС необходимо уделять особое внима-

ние коррекции терапии или ее отмене из-за потенциального воздействия на плод. Также важно своевременно возобновлять прием ПИТРС после родов для снижения риска послеродовых обострений. Диагноз РС не влияет на выбор тактики ведения родов и анестезиологического пособия, однако наличие определенных симптомов, таких как нижний парапарез или нарушение тазовых функций, может указывать на риск акушерских осложнений, что требует индивидуального подхода к родоразрешению.

Беременность оказывает благоприятное влияние на течение РС, снижая частоту рецидивов. Это связано с противовоспалительным действием половых гормонов, таких как эстрадиол и эстриол, уровень которых значительно повышается во время беременности благодаря активной выработке плацентой, а затем печени плода [19]. Эстрадиол, эстриол, прогестерон и тестостерон обладают иммуносупрессивным эффектом, что способствует не только снижению воспаления, но и восстановлению миелиновой оболочки и аксонов. Однако в первые месяцы после родов наблюдается увеличение частоты рецидивов по сравнению с периодом до беременности. В течение первого года после родов частота обострений возвращается к исходному уровню [24; 36; 37].

Таким образом, РС не оказывает негативного влияния на течение беременности и родов: частота бесплодия, невынашивания беременности, гестозов и осложнений в родах у пациенток с РС не отличается от показателей в общей популяции [38–40]. В большинстве случаев дети, рожденные от матерей с РС, здоровы, а уровень детской смертности и врожденных патологий не превышает таковые у детей, рожденных от здоровых женщин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК/ REFERENCES

1. Тихоновская О.А., Кочеткова О.А., Алифирова В.М. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2; 5–1 (117): 26–31. / *Tikhonovskaya O.A., Kochetkova O.A., Alifirova V.M.* Peculiarities of reproductive health of women with multiple sclerosis. *Acta Biomedica Scientifica* 2017; 2; 5–1 (117): 26–31 (in Russian).
2. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Ахметьянов М.А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике. *Академический журнал Западной Сибири* 2022; 18; 3 (96): 25–34. / *Reikbert L.I., Kicherova O.A., Akhmetyanov M.A.* Health-related quality of life in neurological practice. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri* 2022; 18; 3 (96): 25–34 (in Russian).
3. Пичкалева Ю.А., Байдина Т.В., Трушников Т.Н., Данилова М.А. Связь гендерных особенностей пациентов с рассеянным склерозом с качеством жизни и клиническими особенностями заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019; 2–2 (11): 49–51. / *Pichkaleva Yu.A., Baidina T.V., Trushnikova T.N., Danilova M.A.* Relationship between gender characteristics of patients with multiple sclerosis and quality of life and clinical features of the disease. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2019; 2–2 (11): 49–51 (in Russian).
4. Bove R. Women's Issues in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016; 36 (2): 154–62. DOI: 10.1055/s-0036-1579736
5. Bove R., Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20 (5): 520–526.
6. Dobos K., Healy B., Houtchens M. Access to preventive health care in severely disabled women with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2015; 17 (4): 200–205.
7. Bove R., Sutton P., Nicholas J. Women's health and pregnancy in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2024; 42 (1): 275–293. DOI: 10.1016/j.ncl.2023.07.004
8. Tomassini V., Onesti E., Mainero C., Paolillo A., Salvetti M., Nicoletto F., Pozzilli C. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (2): 272–5. DOI: 10.1136/jnnp.2003.033324
9. Тихоновская О.А., Пинчук А.Ю., Алифирова В.М., Мусина Н.Ф. Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014; 2 (8): 46–50. / *Tikhonovskaya O.A., Pinchuk A.Yu., Alifirova V.M., Musina N.F.* Reproductive health of women with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014; 2 (8): 46–50 (in Russian).
10. Закройщикова И.В., Симанив Т.О., Земляная Д.О., Тимофеева А.А., Захарова М.Н. Влияние беременности на рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 7–2 (124): 43–49. / *Zakroyschikova I.V., Simaniv T.O., Zemlyanaya D.O., Timofeeva A.A., Zakharova M.N.* The influence of pregnancy on multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2024; 7–2 (124): 43–49 (in Russian).
11. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифирова В.М. Оценка риска снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин, больных рассеянным склерозом. *Вестник новых медицинских технологий* 2018; 2 (25): 70–75. / *Kochetkova A.Yu., Tikhonovskaya O.A., Alifirova V.M.* Assessment of the risk of decreased ovarian steroid-synthetic function in women with multiple sclerosis. *Journal of New Medical Technologies* 2018; 2 (25): 70–75 (in Russian).

12. *Tbone J.* Serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21: 41–47. DOI: 10.1177/1352458514540843
13. *Amato M.P., Portaccio E.* Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015; 29 (3): 207–20. DOI: 10.1007/s40263-015-0238-y
14. *Moccia M., Affinito G., Fumo M.G., Giordana R., Gennaro M.D., Mercogiliano M., Carotenuto A., Petracca M., Lanzillo R., Triassi M., Morra V.B., Palladino R.* Fertility, pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a population-based study from 2018 to 2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; 94 (9): 689–697. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330883
15. *Bove R., Rankin K., Lin C., Zhao C., Correale J., Hellwing K., Michel L., Laplaud D.A., Chitnis T.* Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler.* 2020; 26 (11): 1410–1419. DOI: 10.1177/1352458519865118
16. *De la Fuente A.G., Errea O., vanWijngaarden P., Gonzalez G.A., Kerninon C., Jarjour A.A., Lewis H.J., Jones C.A., Nait-Oumesmar B., Zhao C., Huang J.K., Ffrench-Constant C., Franklin R.J.M.* Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J. Cell Biol.* 2015; 211: 975–985. DOI: 10.1083/jcb.201505119
17. *Mirzaei F., Michels K.B., Munger K., O'Reilly E., Chitnis T., Forman M.R., Giovannucci E., Rosner B., Ascherio A.* Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 30–40. DOI: 10.1002/ana.22456
18. *Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ахметьянов М.А., Деева М.В.* Основные направления в изучении патогенеза рассеянного склероза. Современные проблемы науки и образования. 2022; 5: 135. / *Kicherova O.A., Reikbert L.I., Akhmetyanov M.A., Deeva M.V.* Main directions in the study of the pathogenesis of multiple sclerosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2022; 5: 135 (in Russian).
19. *Григолашвили М.А., Райымбеков А.Р., Абылбеков С.М., Эзим Н.С., Каленов А.А., Сыдык Ә.Б.* Рассеянный склероз у беременных. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2019; 1; (54): 45–51. / *Grigolashvili M.A., Raiymbekov A.R., Abylbekov S.M., Эзим Н.С., Kalenov A.A., Sydyk A.B.* Multiple sclerosis in pregnant women. *Journal Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan* 2019; 1; (54): 45–51 (in Russian).
20. *Voskubl R.R., Wang H., Wu T.C.J., Sicotte N.L. et al.* Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (1): 35–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00322-1
21. *Druckmann R., Druckmann M-A.* Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97 (5): 389–96. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.010
22. *Borda V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y.* Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33 (6): 101324. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324
23. *Collongues N., Patte-Mensab C., Seze J.D., Mensab-Nyagan A-G., Derfuss T.* Testosterone and estrogen in multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Rev Neurother* 2018; 18 (6): 515–522. DOI: 10.1080/14737175.2018.1481390
24. *Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B.* Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol.* 2019; 11; 4 (31): eaat6114. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat6114
25. *Marrodan M., Alessandro L., Farez M.F., Correale J.* The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019; 25 (7): 891–901. DOI: 10.1177/1352458518823940

26. Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных. *Русский журнал детской неврологии* 2020; 3–4 (15): 19–25. / *Yakushina T.I. Multiple sclerosis and pregnancy. The influence of pathogenetic therapy of multiple sclerosis on the health of newborns. Russian Journal of Child Neurology* 2020; 3–4 (15): 19–25 (in Russian).
27. Ebrabimi N., Herbstritt S., Gold R., Amezcua L., Koren G., Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015; 21 (2): 198–205. DOI: 10.1177/1352458514546790
28. Karlsson G., Francis G., Koren G., Heining P., Zhang X., Cohen J.A., Kappos L., Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014; 25; 82 (8): 674–80. DOI: 10.1212/WNL.000000000000137
29. Kieseier B.C., Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol. Ther.* 2014; 20; 3 (2): 133–8. DOI: 10.1007/s40120-014-0020-y
30. Ross L., Ng H.S., O'Mahony J., Amato M.P., Cohen J.A., Harnegie M.P., Hellwig K., Tintore M., Vukusic S., Marrie R.A. Women's Health in Multiple Sclerosis: A Scoping Review. *Front. Neurol.* 2022; 12: 812147. DOI: 10.3389/fneur.2021.812147
31. Яструбенко Д.В., Шевченко П.П. Медикаментозное обеспечение беременных женщин, страдающих рассеянным склерозом. *Международный научно-исследовательский журнал* 2013; 10–5 (17): 38–39. / *Yastrubenko D.V., Shevchenko P.P. Medication provision for pregnant women suffering from multiple sclerosis. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal* 2013; 10–5 (17): 38–39 (in Russian).
32. Ray J.G., Vermeulen M.J., Bharatha A., Montanera W.J., Park A. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316 (9): 952–61. DOI: 10.1001/jama.2016.12126
33. De Giglio L., Federici S., Ruggieri S., D'Errico M.A., De Angelis C., Pozzilli C. Cesarean section in women with MS: A choice or a need? *Mult Scler. and Related Disorders.* 2020; 38: 101942. DOI: 110.1016/j.msard.2020.101942
34. Hellwig K., Rockhoff M., Herbstritt S., Borisow N., Hagbika A., Elias-Hamp B., Menck S., Gold R., Langer-Gould A. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (10): 1132–8. DOI: 0.1001/jamaneurol.2015.1806
35. Бурнусус Н.И., Карпов С.М., Шевченко С.М. Нейротрансмитеры в патогенезе рассеянного склероза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2012; 1: 20–21. / *Burnsus N.I., Karpov S.M., Shevchenko S.M. Neurotransmitters in the pathogenesis of multiple sclerosis. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy* 2012; 1: 20–21 (in Russian).
36. Zafarmand S., Javanmardi H., Ameri M., Maneshi M., Mansouri-Mehrabadi S., Zolghadrasli Y., Moazzam M., Aramesh A., Borhani-Haghighi A. Evaluation of the Neurological Complaints during Pregnancy and Postpartum. *Galen Med J.* 2019; 31: 8: e1616. DOI: 10.31661/gmj.v8i0.1616
37. Bove R., Okai A., Houtchens M., Elias-Hamp B., Lugaresi A., Hellwig K., Havrdova E.K. Effects of menopause in women with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Front Neurol.* 2021; 19; (12): 554375. DOI: 10.3389/fneur.2021.554375
38. Zuluaga M.I., Otero-Romero S., Rovira A., Perez-Hoyos S., Arrambide G., Negrotto L., Galan I., Rio J., Comabella M., Nos C., Arevalo M.J., Vidal-Jordana A., Castillo J., Rodrigues B.,

Midaglia L., Mulero P., Mitjana R., Auger C., Sastre-Garriga J., Montalban X., Tintore M. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92 (13): e1507-e1516. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007178

39. Zeidan B., Atkinson E.J., Weis D.M., Smith C.Y., Rocca L.G., Rocca W.A., Keegan B.M., Weinshenker B.G., Kantarci K., Kantarci O.H. Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women. *Brain Commun.* 2020; 17; 2 (2): fcaa185. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa185

40. Zanghi A., D'Amico E., Callari G., Chisari C.G., Borriello G., Grimaldi L.M.E., Patti F. Pregnancy and the postpartum period in women with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with old and new disease-modifying treatments: A real-world multicenter experience. *Front Neurol.* 2020; 25: (11): 105. DOI: 10.3389/fneur.2020.00105

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кичерова О.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста.

Ахмедова И.Н. – обработка, написание текста.

Рейхерт Л.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Шевлюкова Т.П. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Булатова И.А. – редактирование.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 28.01.2025

Одобрена: 16.05.2025

Принята к публикации: 23.05.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Рассеянный склероз у женщин: особенности течения на различных этапах фертильной функции / О.А. Кичерова, И.Н. Ахмедова, Л.И. Рейхерт, Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 29–41. DOI: 10.17816/pmj42329-41

Please cite this article in English as: Kicherova O.A., Akhmedova I.N., Reikher L.I., Shevlyukova T.P., Bulatova I.A. Multiple sclerosis in women: features of the course at different stages of fertile function. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 29-41. DOI: 10.17816/pmj42329-41