

Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных

Т.И. Якушина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 10

Контакты: Татьяна Игоревна Якушина yakutanya@mail.ru

Введение. В связи с высокой распространенностью рассеянного склероза (РС) среди женщин репродуктивного возраста вопросам ведения беременности у этих пациенток уделяется особое внимание. Проблема, касающаяся здоровья новорожденных, матери которых страдают РС и получают патогенетическую терапию, остается до конца не решенной. Требуют уточнения сроки отмены препаратов, изменяющих течение РС, возможность купирования обострений во время беременности с применением глюкокортикоидной терапии.

Цель исследования — анализ влияния патогенетической терапии, проводимой у женщин с РС, на состояние новорожденных.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 154 беременные женщины с РС, проживающие в Московской области и получающие патогенетическую терапию. Оценивались особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у данной когорты пациенток.

Результаты и выводы. Результаты, полученные в ходе наблюдения, соответствовали среднестатистическим данным в общей когорте беременных женщин и позволили сделать вывод о том, что наличие заболевания и предшествующая иммуномодулирующая терапия существенно не влияют на исход беременности. Частота и выраженность нарушений у детей, рожденных пациентками с РС, достоверно не отличались от таковых в общей популяции. Пролонгирование терапии препаратами, изменяющими течение РС, до наступления беременности наиболее целесообразно, поскольку способствует стабилизации состояния женщин в перинатальном периоде, не нанося при этом существенного вреда здоровью новорожденных. На фоне терапии иммуносупрессорами повышается риск рождения детей с различными нарушениями (множественные пороки развития, малая масса тела при рождении, недоношенность). При возникновении обострения РС во время беременности возможно проведение короткого курса пульс-терапии метилпреднизолоном.

Ключевые слова: рассеянный склероз, беременность при рассеянном склерозе, иммуномодулирующая терапия и беременность, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, и беременность, обострение рассеянного склероза при беременности, влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние новорожденных

Для цитирования: Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3-4):19–25.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-19-25



MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY. IMPACT OF MULTIPLE SCLEROSIS DISEASE-MODIFYING THERAPY ON THE HEALTH OF NEWBORNS

T.I. Yakushina

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Build. 10, 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia

Background. Due to the high prevalence of multiple sclerosis (MS) among women of reproductive age, special attention is paid to the management of pregnancy in them. The problem concerning the health of infants born to mothers with MS receiving disease-modifying therapy has not yet been addressed. It is necessary to identify the timing of cessation of drugs changing the course of MS, as well as to find the possibility of mitigating exacerbations during pregnancy using corticosteroid therapy.

Objective: to analyze the effects of causal therapy for MS on the health of newborns.

Materials and methods. This study included 154 women with MS residing in Moscow region and receiving disease-modifying therapy. We evaluated the course of pregnancy, delivery, and the condition of infants born to these mothers.

Results and conclusions. Our findings are consistent with the earlier published data in the general cohort of pregnant women and allowed us to conclude that the presence of MS and history of immunomodulatory therapy do not significantly affect the outcome of pregnancy. The incidence and severity of disorders in infants born to MS mothers did not significantly differ from those in the general population. Prolongation of therapy with drugs that change the course of MS up to pregnancy is most appropriate, since it stabilizes the condition of women in the perinatal period, without causing significant harm to the health of newborns. Immunosuppressive therapy increases the risk of various disorders in infants

(such as multiple malformations, low birth weight, prematurity). If a woman develops an exacerbation of MS during pregnancy, it is possible to prescribe a short course of pulse therapy with methylprednisolone.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy in multiple sclerosis, immune-modulating therapy and pregnancy, multiple sclerosis disease-modifying drugs and pregnancy, exacerbation multiple sclerosis in pregnancy, impact of multiple sclerosis pathogenetic therapy on newborns condition

For citation: Yakushina T.I. Multiple sclerosis and pregnancy. Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapy on the health of newborns. *Russkiy zhurnal detskoj nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020; 15(3–4):19–25. (In Russ.).

Введение

В связи с высокой распространенностью рассеянного склероза (РС) среди женщин репродуктивного возраста неврологу часто приходится выступать в качестве эксперта по вопросам планирования, ведения беременности и родов у данной когорты пациенток. Еще несколько лет назад вопрос о вынашивании беременности при РС решался категорично: беременность при РС не разрешена, а в случае ее наступления ее необходимо прерывать. Подобная позиция основывалась на доводах, что риск возникновения обострений и прогрессирования заболевания значительно увеличивается в послеродовом периоде. За последние 20 лет произошло глобальное изменение взглядов на эту проблему, что обусловлено рядом причин: определенными успехами в изучении патогенеза заболевания; публикацией результатов международных наблюдений за течением беременности у больных РС; появлением препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), значительно улучшивших качество жизни пациентов и замедляющих прогрессирование заболевания. Однако применение женщинами ПИТРС до беременности оставляет открытыми вопросы о влиянии патогенетической терапии на состояние новорожденных, об оптимальных сроках ее прекращения при наступлении беременности. Кроме того, пациенток и их родственников интересуют вопросы о вероятности наследования РС, о безопасности применения гормональной терапии при обострениях, возникающих во время беременности, и влиянии гормональной терапии на развитие плода [7].

Рассеянный склероз не является генетическим заболеванием, передающимся по наследству, однако существует генетическая предрасположенность к его развитию. Болезнь возникает вследствие независимого действия либо взаимодействия примерно 200 генов, каждый из которых вносит свой вклад в формирование риска развития РС. Близнецовые исследования показали, что вероятность возникновения РС у 2-го монозиготного близнеца составляет 30,8 %, тогда как у гетерозиготного — на порядок меньше (4,7 %), причем у монозиготных близнецов мужского пола риск развития РС ниже (5–10 %), чем у близнецов женского пола (до 40 %). У родных братьев и сестер вероятность возникновения заболевания составляет 3,5 %. Таким

образом, генетический риск составляет примерно 30 % [2, 3, 13].

Для профилактики обострений РС и замедления прогрессирования заболевания в настоящее время применяются ПИТРС. Зарегистрированные в настоящее время в России иммуномодуляторы делятся на препараты 1-й линии, к которым относятся интерфероны (ИНФ), глатирамера ацетат (ГА), диметилфумарат, терифлуномид; препараты 2-й линии: финголимод (ФГ), натализумаб (НЗ), алетмузумаб; и препараты 3-й линии — цитостатики (митоксантрон). Все женщины детородного возраста, страдающие РС и принимающие ПИТРС, должны быть предупреждены о необходимости контрацепции в период лечения и прекращения иммуномодулирующей и иммуносупрессорной терапии на этапе планирования беременности. Если беременность все же наступает, лечение должно быть прекращено до рождения ребенка и возобновлено сразу после родов или после завершения грудного вскармливания [12, 17]. В литературе имеются отдельные описания случаев продолжения лечения ИНФ бета и ГА во время беременности с последующим рождением здоровых детей.

В Европе наблюдались 37 женщин, продолжавших терапию ГА на протяжении всей беременности; 35 из них родили в срок здоровых детей, 2 беременности были прерваны при обнаружении у плода трисомии 21-й пары хромосом (не связано с применением препарата). Пострегистрационное исследование ГА выявило увеличение частоты самопроизвольных аборт на фоне приема препарата (21 % случаев) [10].

Ретроспективное исследование 44 случаев беременности на фоне терапии ИНФ бета-1а для подкожного введения (средняя продолжительность воздействия на плод составляла 28 дней) показало, что исходом большинства беременностей (76,2 %) явилось рождение здоровых детей. Самопроизвольные аборты наблюдались в 11,5 % случаев, внематочная беременность — в 1,2 %, что соответствовало аналогичному показателю для населения в целом. У 0,9 % новорожденных выявлены пороки развития, 0,9 % беременностей закончились мертворождением, что не превышало доли аналогичных показателей в общей популяции. При этом не было выявлено преимущественного поражения определенного органа или системы, что позволило

сделать выводы о случайном появлении дефектов, не связанном с действием ИНФ. Отсутствие заметного отрицательного влияния ИНФ бета-1а на исходы беременности, по-видимому, обусловлено большим размером молекулы ИНФ, препятствующим ее проникновению через плацентарный барьер [15].

По данным В.А. Singer (2013), в США из 219 случаев беременности на фоне терапии ФГ 59 завершились рождением здоровых детей, в 8 случаях отмечались врожденные аномалии, 21 беременность завершилась самопроизвольным абортom, и 39 – индуцированным [16]. В Дании (А. Voldsgaard, S. Sorensen, 2014) зарегистрировано 280 случаев беременности на фоне терапии ФГ. У 65 женщин родились здоровые дети, у 6 новорожденных наблюдались пороки развития. В 27 случаях отмечались спонтанные аборты, в 49 – инициированные аборты. Исходы остальных беременностей к моменту получения информации неизвестны [18].

На фоне терапии НЗ в мире зарегистрировано 974 беременности. Из них 683 закончились рождением здоровых детей (595 срочных родов и 88 преждевременных родов), 201 – спонтанным прерыванием беременности, отмечены 2 внематочные беременности, 88 женщин сделали медицинский аборт. У 5 младенцев наблюдались гематологические нарушения (тромбоцитопения, анемия), которые разрешились в течение 3 мес. По данным проспективного исследования, из 36 случаев беременности, возникшей на фоне терапии НЗ, 29 женщин родили здоровых детей. У 1 ребенка зарегистрирована гексадактилия, 5 случаев завершились невынашиванием беременности на ранних стадиях, и 1 случай – плановым абортom [14].

До настоящего времени нет четкого ответа на вопрос, когда следует прекратить терапию ПИТРС в случае планирования беременности. В Новосибирске проведено наблюдательное исследование с участием 40 женщин, забеременевших на фоне терапии ПИТРС. Согласно полученным данным, длительная предшествующая терапия иммуномодулирующими препаратами и продолжение ее в I триместре беременности позволили уменьшить риск развития обострений РС в послеродовом периоде, не влияя при этом на частоту преждевременных родов, на увеличение смертности или патологии новорожденных [1]. В целом убедительных данных о возможности использования ПИТРС во время беременности до сих пор не получено. Ни один из лекарственных препаратов, относящихся к этой группе, не рекомендован для терапии во время беременности, поэтому вопрос об отмене этих препаратов в настоящее время решается однозначно: при подтверждении беременности прием ПИТРС должен быть прекращен. Лечение может быть возобновлено лишь по окончании беременности и/или периода грудного вскармливания [5, 7, 9, 12, 17].

Согласно рекомендациям National Multiple Sclerosis Society в США женщина должна прекратить лечение ИНФ и ГА за 1 полный менструальный цикл до попытки зачатия ребенка. Терапию ФГ и НЗ следует прекратить за 2 мес до предполагаемой беременности. Необходимо учитывать эффект последствия цитостатиков: если пациентка получала митоксантрон, циклофосфамид или метотрексат, беременность нежелательна на протяжении полугода после их отмены.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) подразделяют все лекарственные препараты на различные категории в зависимости от их воздействия на плод [11] (табл. 1).

В настоящее время в литературе появляется все больше сообщений о нецелесообразности ранней отмены терапии ПИТРС. По данным Р.К. Coyle, период «вымывания» препарата должен быть сокращен до минимума [8]. При терапии ГА и ИНФ бета он вообще не требуется, и препарат должен быть отменен по факту наступления беременности или, при необходимости, применяться на протяжении всей беременности. Период «вымывания» терифлуномида составляет несколько дней, при этом концентрация препарата в крови должна снизиться до $\leq 0,02$ мкг/мл. Сроки отмены других препаратов не должны превышать 1–2 мес до наступления беременности, так как более ранняя отмена повышает риск возникновения обострений [4, 6, 8, 9].

Длительная, предшествующая беременности терапия иммуномодулирующими препаратами способствует стабилизации состояния пациенток с РС в течение всего перинатального периода и существенно снижает риск развития обострений заболевания как во время беременности, так и в послеродовом периоде. После прекращения терапии ПИТРС во время беременности увеличивается риск возникновения эксацербаций РС. Купирование обострений осуществляется с помощью пульс-терапии кортикостероидами. Какие препараты предпочтительнее назначать во время беременности, на каких сроках их назначение безопасно и какое влияние они окажут на плод – все эти вопросы также являются дискуссионными.

Таким образом, накоплен богатый опыт изучения влияния лекарственных препаратов на течение, исход беременности и состояние новорожденных. Однако некоторые аспекты требуют дальнейшей проработки.

Цель исследования – анализ влияния патогенетической терапии, проводимой у женщин с РС, на состояние новорожденных.

Материалы и методы

В 2013–2017 гг. в центре РС Московской области наблюдались 154 беременные женщины, страдающие

Таблица 1. Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на плод

Table 1. Effects of drugs that change the course of multiple sclerosis on the fetus

Препарат, изменяющий течение рассеянного склероза Drug that changes the course of multiple sclerosis	Категория риска Risk category	Результаты исследований на животных Results of animal studies	Период, необходимый для «вымывания» препарата до наступления беременности Period needed for drug elimination before pregnancy
Глатирамера ацетат Glatiramer acetate	B	Минимальный риск или отсутствие влияния на плод Minimal risk or no effect on the fetus	Не нужен Not needed
Интерферон бета Interferon beta	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	Вероятно, не нужен, 0–1 мес Probably not needed, 0–1 months
Терифлуномид Teriflunomide	X	Данных нет No data	Процедура элиминации (до уровня $\leq 0,02$ мг/мл в крови) Elimination procedure (to reach the level of ≤ 0.02 mg/ml in blood)
Диметилфумарат Dimethyl fumarate	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	Вероятно, не нужен, 0–1 мес Probably not needed, 0–1 months
Финголимод Fingolimod	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	2 мес 2 months
Натализумаб Natalizumab	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	2 мес 2 months
Алемтузумаб Alemtuzumab	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	4 мес 4 months
Митоксантрон Mitoxantrone	D	Явный риск для плода. Применение во время беременности запрещено High risk to the fetus. Use during pregnancy is prohibited	6 мес 6 months

РС. Возраст пациенток варьировал от 20 до 43 лет (в среднем 29,2 года). Длительность заболевания к моменту наступления беременности составляла от 2 мес до 15 лет. За пациентками осуществлялся динамический неврологический контроль с оценкой по шкалам Куртцке в течение всей беременности и в послеродовом периоде. Учитывалось количество и время возникновения обострений, изучались особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных в зависимости от предшествующей иммуномодулирующей терапии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических методов.

Результаты

За время наблюдения родилось 124 ребенка, из них 69 девочек и 55 мальчиков. У 3 женщин родились двойни. У 23 пациенток на момент написания статьи беременность продолжается, у 10 — закончилась искусственным прерыванием.

С помощью экстракорпорального оплодотворения беременность наступила в 5 случаях и протекала без особенностей. В 3 из этих случаев в результате срочных родов родилось по 1 здоровому ребенку. У 1 паци-

ентки родились 2 здоровых разнополых ребенка с массой тела 2770 и 2550 г. У 1 женщины отмечалось досрочное отхождение вод на сроке 25 нед: родились 2 незрелых разнополых ребенка с массой тела 760 и 670 г. В настоящее время все дети живы.

Терапию ПИТРС 1-й линии (ГА и ИНФ) до беременности получали 104 женщины, из них ГА — 60 пациенток, ИНФ — 37 пациенток. Цитостатики до наступления беременности принимали 4 пациентки: 2 — кладрибин (ранее эти пациентки участвовали в клиническом исследовании препарата) и 2 — митоксантрон. Беременность на фоне терапии ПИТРС 2-й линии наступила у 3 женщин: ФГ получала 1 пациентка, НЗ — 2. Пятьдесят женщин не получали иммуномодулирующую терапию до беременности.

Сравнительное влияние ПИТРС 1-й линии на течение родов отражено в табл. 2.

У женщин, не получавших терапию ПИТРС, а также у женщин на фоне приема ГА и ИНФ каких-либо отклонений от нормального течения беременности и родов не отмечалось. Масса тела детей варьировала от 2900 до 4000 г. В 3 случаях дети родились крупными — с массой тела от 4150 до 4800 г. Все дети родились живыми. У 4 новорожденных отмечалась асфиксия

Таблица 2. Влияние изменяющих течение рассеянного склероза препаратов 1-й линии на течение родов, %

Table 2. Effect of first-line drugs that change the course of multiple sclerosis on the course of delivery, %

Показатель Parameter	Без терапии (n = 50) No therapy (n = 50)	Глатирамера ацетат (n = 88) Glatiramer acetate (n = 88)	Интерферон бета (n = 46) Interferon beta (n = 46)
Искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям Abortion for medical reasons	7,7 ± 4,1	7,4 ± 3,7	8,3 ± 4,3
Роды в срок Delivery in time	77,7 ± 6,6	62,5 ± 8,3	64,7 ± 12,4
Роды до 38 нед Delivery before 38 weeks of gestation	16,6 ± 6,6	18,7 ± 5,9	35,3 ± 12,4*
Роды после 40 нед Delivery after 40 weeks of gestation	5,7 ± 3,7	18,8 ± 6,7**	0
Самостоятельные роды Vaginal delivery	75,8 ± 8,3	56,3 ± 6,8	64,7 ± 12,4
Кесарево сечение по акушерским показаниям Caesarean section due to obstetric reasons	21,2 ± 6,5	37,5 ± 6,8	23,5 ± 10,3
Другие методы родовспоможения Other methods used during delivery	3,0 ± 2,7	6,2 ± 4,1	11,8 ± 7,8

*Статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группой приема интерферона бета и группой без терапии, группой приема глатирамера ацетата. **Статистически значимое различие ($p < 0,01$) между группой приема глатирамера ацетата и группой без терапии, группой приема интерферона бета.

*Significant difference ($p < 0.05$) between the group of interferon beta and the group without therapy, the group of glatiramer acetate. **Significant difference ($p < 0.01$) between the group of glatiramer acetate and the group without therapy, the group of interferon beta.

во время родов, у 1 – врожденная кривошея, 6 детей родились с признаками незрелости, у 2 детей наблюдалась кишечная непроходимость. У 3 пациенток родились дети с пороками развития, 2 из них получали до беременности терапию ГА (у одного ребенка – порок сердца, у другого – микроцефалия), 1 – терапию ИНФ (у ребенка отмечен краниостеноз). У пациентки Б. ребенок на 3-й день умер от полученной родовой травмы (тяжелая асфиксия во время родов вследствие тазового предлежания и обвития пуповиной). У пациентки Ю. смерть ребенка в возрасте 6 мес наступила вследствие тяжелой наследственной патологии (болезнь Верднига–Гоффмана). При терапии ИНФ у 35,3 % рожениц ($p < 0,05$) наблюдались преждевременные роды, а при терапии ГА несколько чаще (18,8 %, $p < 0,01$) роды происходили на 41–42-й неделе.

У пациентки М., получавшей терапию кладрибином за 5 лет до настоящей беременности, по данным ультразвукового исследования было выявлено отставание развития плода на 6 нед, а также множественные пороки его развития. В связи с выявленными нарушениями, высоким риском внутриутробной смерти плода женщине на сроке 37 нед проведена стимуляция родовой деятельности. Родился мальчик с массой тела 1460 г с диагнозом: задержка внутриутробного развития, детский церебральный паралич (парез левой руки), множественные пороки сердца. Ребенок умер в перинатальном периоде. У 2-й пациентки, Т., также

принимавшей участие в исследовании кладрибина, роды произошли в срок, без осложнений. Родился здоровый мальчик с массой тела 3400 г.

Две женщины в анамнезе получали терапию митоксантроном; в обоих случаях препарат был отменен более чем за 2 года до беременности. У пациентки Е. беременность протекала без особенностей, роды на 38-й неделе. Родилась девочка с массой тела 2920 г. У пациентки Л. беременность протекала с угрозой преждевременных родов на сроке 28 нед, роды произошли на сроке 34 нед. Родился мальчик с массой тела 2140 г. Патологии новорожденных не выявлено.

У 3 пациенток беременность наступила на фоне терапии ПИТРС 2-й линии, во всех случаях наблюдались обострения РС во время беременности на фоне отмены патогенетической терапии. Обострения заболевания купировались кортикостероидами. У пациентки Н., получавшей терапию НЗ, в срок родилась здоровая девочка с массой тела 3560 г, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. У 2-й пациентки, также получавшей терапию НЗ, на момент написания статьи срок беременности составлял 37 нед, по данным ультразвукового исследования 1 плод мужского пола, пороков развития не выявлено. Пациентка Е., получавшая лечение ФГ, родила на 39-й неделе с помощью кесарева сечения (отхождение вод, слабость родовой деятельности) здоровую девочку с массой тела 3430 г, оценка состояния новорожденной по шкале Апгар – 8/9 баллов.

Планируемая беременность с ранней отменой препарата (в сроки от 3 мес до 2 лет до наступления беременности) зарегистрирована у 30 женщин, отмена препарата в I триместре (по факту беременности) — у 124. У 6 пациенток наблюдалась поздняя отмена препарата по субъективным причинам при сроке беременности 2–5 мес, при этом 2 женщины получали ИНФ, 4 — ГА. Таким образом, большинство пациенток (82,7 %), получавших терапию ПИТРС I поколения (ГА и ИНФ), прекратили лечение во время беременности, и только у 17,3 % наблюдалась ранняя отмена препарата. Все женщины, получавшие цитостатики, прекратили лечение за 6–24 мес до наступления беременности. Выявить взаимосвязь между количеством осложнений во время беременности и родов, состоянием новорожденных и сроками прекращения терапии не удалось.

У 10 женщин беременность закончилась искусственным прерыванием по медицинским показаниям. Из них 5 пациенток ПИТРС до беременности не получали (в 4 случаях зарегистрирована замершая беременность, в 1 случае по результатам ультразвукового исследования выявлены множественные пороки развития плода). Три пациентки получали ГА (в 2 случаях имела место замершая беременность, в 1 случае выявлена трисомия 21-й хромосомы). Две пациентки получали ИНФ (отмечена замершая беременность). Отмена препарата у всех 5 женщин происходила по факту наступления беременности. Таким образом, установить четкую взаимосвязь между предшествующей терапией ПИТРС, вариантами терапии и сроками отмены не удалось. Число и причины самопроизвольных аборт у пациенток с РС не зависели от предшествующей терапии и соответствовали таковым показателям в общей популяции.

За время наблюдения у 25 женщин наблюдались обострения заболевания во время беременности, 23 из них получали пульс-терапию кортикостероидами: 7 пациенток — в I триместре беременности, 11 — во II триместре, 5 — в III триместре. Врожденных пороков развития у новорожденных не наблюдалось. У 4 женщин после окончания лечения возникли преждевременные роды. В 2 случаях дети родились с низкой массой тела, в 1 — с признаками незрелости, у 1 младенца отмечалось раннее закрытие родничка.

Обсуждение

Исходя из вышеизложенного, РС и лечение препаратами ПИТРС не являются противопоказаниями к беременности и родам. Длительная, предшествующая беременности терапия иммуномодулирующими препаратами, способствующая стабилизации состояния пациенток с РС, не оказывает существенного влияния ни на сроки вынашивания беременности, ни на раз-

витие плода. Ведение беременности и родов у больных РС не отличается от таковых подходов в общей популяции. Риск развития осложнений и патологии новорожденных при предшествующей патогенетической терапии ПИТРС 1-й и 2-й линии не превышает данные показатели в общей популяции и не зависит от сроков отмены препаратов.

На фоне терапии иммуносупрессорами повышается риск преждевременных родов и рождения детей с патологией (множественные пороки развития, малая масса тела при рождении, недоношенность).

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что при обострениях РС во время беременности возможно назначение коротких внутривенных курсов кортикостероидов. Предпочтение отдается препарату метилпреднизолон, так как он, в отличие от дексаметазона, метаболизируется в организме до прохождения плацентарного барьера [5]. Применение метилпреднизолона безопасно, начиная со II триместра беременности, но в исключительных случаях (по жизненным показаниям) препарат может быть назначен и в I триместре беременности. В литературе имеются описания отдельных случаев применения гормональной терапии и плазмафереза для купирования тяжелых обострений на ранних сроках беременности с последующим рождением здоровых детей. Полученные нами данные подтверждают данное положение. Однако в этих случаях после купирования обострения пациентку необходимо направлять на медико-генетическое и гинекологическое обследование для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности.

Выводы

Результаты, полученные в ходе наблюдения за течением беременности и состоянием новорожденных у женщин, страдающих РС, соответствуют среднестатистическим данным и позволяют сделать вывод о том, что наличие РС и предшествующая иммуномодулирующая терапия существенно не влияют на исход беременности. Частота и варианты нарушений у детей, рожденных от матерей с РС, достоверно не отличаются от таковых показателей в общей популяции. Пролонгирование терапии ПИТРС до наступления беременности наиболее целесообразно, поскольку способствует стабилизации состояния женщин в перинатальном периоде, не нанося при этом существенного вреда здоровью новорожденных. На фоне терапии иммуносупрессорами повышается риск рождения детей с патологией (множественные пороки развития, малая масса тела при рождении, недоношенность). В случае возникновения обострения РС во время беременности возможно проведение короткого курса пульс-терапии метилпреднизолоном.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабенко Л.А., Малкова Н.А. Рассеянный склероз: беременность и терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород, 2012. С. 200–201. [Babenko L.A., Malkova N.A. Multiple sclerosis: pregnancy and drugs that change the course of multiple sclerosis. Proceedings of 10th Russian Congress of Neurologists with international participation. Nizhny Novgorod, 2012. Pp. 200–201. (In Russ.)].
2. Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. М.: ООО «Издательство «Медицинское информированное агентство», 2016. 408 с. [Boiko A.N., Bykova O.V., Sivertseva S.A. Multiple sclerosis in children and adolescents: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2016. 408 p. (In Russ.)].
3. Коробко Д.С., Малкова Н.А., Кудрявцева Е.А., Филиппенко М.Л. Генетический анализ семейных случаев рассеянного склероза. Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород, 2012. С. 223. [Korobko D.S., Malkova N.A., Kudryavtseva E.A., Filippenko M.L. Genetic analysis of family cases of multiple sclerosis. Proceedings of 10th Russian Congress of Neurologists with international participation. Nizhny Novgorod, 2012. P. 223. (In Russ.)].
4. Котов С.В., Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих рассеянным склерозом. Результаты наблюдений за пациентами данной группы в Московской области. Русский медицинский журнал 2015;12(23):720–4. [Kotov S.V., Yakushina T.I. Multiple sclerosis and pregnancy. Characteristics of pregnancy, delivery, and postpartum period in women with multiple sclerosis. Results of patients' follow-up in Moscow region. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;12(23):720–4. (In Russ.)].
5. Попова Е.В., Коробко Д.С., Булатова Е.В. и др. Ретроспективный анализ влияния беременности на течение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(8):18–22. [Popova E.V., Korobko D.S., Bulatova E.V. et al. Retrospective analysis evaluating the effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(8):18–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151158218-21.
6. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 22, 23, 233–237. [Shmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis. Guideline for doctors. 2nd edn. Moscow: MEDpress-inform, 2010. Pp. 22, 23, 233–237. (In Russ.)].
7. Якушина Т.И., Котов С.В., Якушин М.А. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины 2015;(39):82–8. [Yakushina T.I., Kotov S.V., Yakushin M.A. Analysis of pregnancy course, delivery, and postpartum period in women with multiple sclerosis. Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2015;(39):82–8. (In Russ.)].
8. Coyle P.K. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. Expert Opinion Drug Saf 2014;13(12):1565–8.
9. Coyle P.K. Multiple sclerosis in pregnancy. Continuum(NY) 2014;20(1):42–59. DOI: 10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9.
10. Coyle P.K., Johnson K.P., Pardo L., Stark Y. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). Neurology 2003;60(Suppl 1):60.
11. FDA Pregnancy Categories. Available at: <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.
12. Ghezzi A., Annovazzi P., Portaccio E. et al. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. Expert Rev Clin Immunol 2013;9(7):891–5. DOI: 10.1586/1744666x.2013.811046.
13. Martinelli Boneschi F. Genetics of multiple sclerosis: current and emerging candidates. Annual conference “Multiple sclerosis: improving patient outcomes through scientific and clinical advances”. Dubai, 2014.
14. Proschmann U., Thomas K., Thiel S. et al. Natalizumab during pregnancy and lactation. Mult Scler 2018;24(12):1627–34. DOI: 10.1177/1352458517728813.
15. Sandberg-Wöllheim M., Alteri E., Moraga M.S., Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. Mult Scler 2011;17:423–30. DOI: 10.1177/1352458510394610.
16. Singer B.A. Initiating oral fingolimod treatment in patient with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2013;6(4). DOI: 10.1177/1756285613491520.
17. Van der Kor M.L., Pearce M.S., Dahlgren L. et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. Ann Neurol 2011;70:41–50. DOI: 10.1002/ana.22483.
18. Voldsgaard A., Sorensen S. Immunopathogenesis and therapy MS. MS Forum. Danish MS Center, 2014.

ORCID автора / ORCID of author

Т.И. Якушина / T.I. Yakushina: <https://orcid.org/0000-0002-2245-039X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Статья поступила: 09.04.2018. Принята к публикации: 09.09.2020.

Article received: 09.04.2018. Accepted for publication: 09.09.2020.