

Розсіяний склероз та фертильність

О. Г. Коцюба¹, А. С. Чабанова¹, О. Д. Шульга^{1,2}, В. В. Петровський³

¹КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк

²Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк

³МЦ «Боголюби» ТОВ «Благотвір», с. Тарасове, Луцький район

Стаття є оглядом сучасних наукових публікацій, які присвячені проблемам фертильності та порушень репродуктивних функцій у пацієнтів з розсіяним склерозом, безпосереднього впливу даного захворювання та хворобомодифікувальної терапії на репродуктивне здоров'я людини.

Розсіяний склероз належить до аутоімунних нейродегенеративних захворювань, що на сьогодні залишається провідною причиною нетравматичної інвалідизації та призводить до формування стійких фізичних вад, когнітивних розладів та зниження якості життя. З кожним роком все у більшій кількості людей діагностують розсіяний склероз, особливо серед молодого населення репродуктивного віку, адже дебют захворювання припадає на вік від 20 до 40 років.

Дана патологія уражає осіб як жіночої, так і чоловічої статі. Причому слід зазначити, що жінок, хворих на розсіяний склероз, вдвічі більше, ніж чоловіків, і причина цього «феномену» на сьогодні залишається достеменно невідомою.

Не визначеним є і те, чому у осіб різної статі перебіг та прояви захворювання відрізняються між собою. Розсіяний склероз справляє значний вплив на всі сфери життя людини, причому обмежуючи її можливості тою чи іншою мірою. Протягом багатьох років вважали, що жінкам з розсіяним склерозом вагітність шкідлива, тому лікарі не рекомендували вагітніти через побоювання, що пацієнтки не зможуть піклуватися про своїх дітей через значне погіршення перебігу та прогресування інвалідності. Й тому сьогодні серед пацієнтів, як чоловічої, так і жіночої статі, досить часто виникають побоювання щодо: впливу даного захворювання та препаратів, що використовують у лікуванні розсіяного склерозу, на фертильність; безпечності та ризиків перебігу вагітності і післяпологового періоду; можливості та ефективності використання за потреби допоміжних репродуктивних технологій.

Досить важливим кроком для пацієнта з розсіяним склерозом є планування сім'ї, що має включати консультування щодо вибору методів контрацепції, препаратів хворобомодифікувальної та симптоматичної терапії, мультидисциплінарного підходу до ведення вагітності у таких пацієнток для можливості оптимізування лікування та мінімізування усіх можливих негативних ефектів задля забезпечення найкращого результату.

Ключові слова: розсіяний склероз, фертильність, подвійна контрацепція, допоміжні репродуктивні технології, вагітність.

Multiply sclerosis and fertility

О. Г. Kotsiuba, А. S. Chabanova, О. D. Shulga, V. V. Petrovskiy

The article is a review of modern scientific publications, which are devoted to the problems of fertility and disorders of reproductive functions in patients with multiple sclerosis, the direct impact of this disease and disease-modifying therapy on human reproductive health.

Multiple sclerosis belongs to autoimmune neurodegenerative diseases, which today remains the leading cause of non-traumatic disability and leads to the formation of permanent physical defects, cognitive disorders and a decrease of the quality of life. Every year an increased number of people are diagnosed with multiple sclerosis, especially among the young persons of reproductive age, because the debut of the disease falls between the ages of 20 and 40 years.

This pathology affects both women and men. Moreover, it should be noted that there are twice more women with multiple sclerosis than men, and the reason for this «phenomenon» remains unknown for certain. It is also unclear why the course and manifestations of the disease differ among individuals of different sexes. Multiple sclerosis has a significant impact on all areas of a person's life, limiting his capabilities.

For many years, it was believed that pregnancy is harmful for women with multiple sclerosis, so doctors did not recommend pregnancy due to the fear that patients would not be able to care for their children due to significant worsening of the disease and progression of disability. And that's why today among patients, both male and female, fears often arise regarding: the effect of this disease and the drugs used in the treatment of multiple sclerosis on fertility; safety and risks during pregnancy and the postpartum period; possibilities and effectiveness of using assisted reproductive technologies as needed.

A rather important step for a patient with multiple sclerosis is family planning, which should include counseling on the choice of contraceptive methods, drugs for disease-modifying and symptomatic therapy, a multidisciplinary approach to pregnancy management in such patients in order to optimize treatment and minimize all possible negative effects to ensure the best result

Keywords: multiple sclerosis, fertility, dual contraception, assisted reproductive technologies, pregnancy.

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне запальне імуніопосередковане, демієлінізуюче та нейродегенеративне захворювання, що характеризується безпосереднім ураженням тканин центральної нервової системи, при цьому залишаючи тканини

периферійної нервової системи неушкодженими. РС в основному уражає молодих людей у віці від 20 до 40 років і, станом на сьогодні, залишається основною причиною нетравматичної інвалідності у них [1, 2].

За результатами статистичних даних, кількість людей з діагностованим РС у всьому світі безперервно зростає. Так, наприклад, у 2013 р. було встановлено показник у 2,3 млн, а вже у 2020 р. цей показник зріс до 2,8 млн. Ці дані означають те, що 1 з 3000 осіб у світі живе з даною патологією, при цьому жінок, хворих на РС, статистично є вдвічі більше, ніж чоловіків [3].

У жінок РС дебютує у більш молодому віці і переважно має рецидивний перебіг, тоді як у чоловіків захворювання проявляється дещо пізніше і частіше з більш вираженою нейродегенерацією, швидким настанням інвалідності та прогресування EDSS (Expanded Disability Status Scale – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації), а також когнітивною дисфункцією [4, 5].

За даними деяких досліджень, жінки мають більш високий рівень рецидивів, та більш характерними для них є сенсорні порушення, у той час коли у чоловіків діагностують більше моторні порушення. Це може свідчити про те, що розташування вогнищ уражень може відрізнятися за статтю. Хоча існує ймовірність, що чоловіки менш схильні повідомляти про нові симптоми, особливо якщо вони є сенсорними і їх не було належним чином вивчено [6].

Причина, чому в осіб жіночої статі РС виявляють частіше, є й досі невідомою, проте, ймовірно, на це впливає багато факторів, до яких можна віднести гормональні, генетичні, соціальні, екологічні чинники та навіть відмінності у мікробіоті [7, 8].

Так, жінки частіше є носіями алеля ризику DRB1 людського лейкоцитарного антигену (HLA). При цьому даний алель ризику HLA DRB1*15 частіше передається від матері, ніж від батька. Це свідчить про роль взаємодії статевої приналежності з алелями ризику головного комплексу гістосумісності, включаючи навіть епігенетичні модифікації [9].

Вплив статевих гормонів на РС в основному вивчали в осіб жіночої статі. Так, у деяких дослідженнях розглядалося питання взаємозв'язку між раннім виникненням менархе та підвищенням ризиком РС [10]. За результатами досліджень було виявлено, що у дівчаток РС виникає зазвичай через 2 роки після появи першої менструації [11]. Проте раннє статеве дозрівання при РС для дівчат є прогностично несприятливим, адже пов'язане з більш швидким прогресуванням EDSS до 6 балів [12].

РС рідко виникає до підліткового періоду. Так, за даними Данського реєстру, що містить випадки педіатричного РС за 1977–2015 рр., та Національного реєстру пацієнтів, що містить випадки РС за 2008–2015 рр., це захворювання зазвичай виникає у віці 9 років для дівчаток та 11 років для хлопчиків, середній вік дебюту становить 16 років [13]. Загалом початок РС у дітей охоплює 2–5% усіх випадків та характеризується надгострим проявом, більш запальним та рецидивним перебігом з короткотривалим інтервалом між рецидивами та супроводжується появою енцефалопатій [14, 15].

Стосовно дещо старшого, фертильного, віку, то існують переконливі докази, що кількість випадків загострення РС зменшується протягом останнього триместра вагітності та збільшується у ранній післяпологовий період [16].

Оскільки жінки з РС найчастіше у якості контрацепції використовують комбіновані оральні контра-

цептиви, вивчали їхній вплив на перебіг РС. Безпосереднього впливу на перебіг захворювання в обсерваційних дослідженнях не було виявлено, проте існують дані, що у жінок з первинно прогресуючою формою, використання цих препаратів асоціюється з підвищеним ризиком прогресії до EDSS 6 [6, 12, 17].

У чоловіків віком після тридцяти років зменшується рівень тестостерону, що зазвичай пов'язано із супутніми захворюваннями, у тому числі з ожирінням [18]. Так, зниження рівня тестостерону було зареєстровано у близько 40% чоловіків з РС [19]. Декілька досліджень вказують на можливий негативний вплив зниженого рівня тестостерону на перебіг захворювання, проте на сьогоднішні переконливих доказів не існує [19, 20].

Під час детальнішого вивчення даних пацієнтів з РС, у яких він розвинувся після 50 років, було виявлено однакові темпи прогресування захворювання у представників обох статей [21].

Оскільки захворюваність на РС залишається високою як у чоловіків, так і у жінок саме репродуктивного віку, важливими аспектами лікування РС є планування сім'ї, включаючи консультування щодо контрацепції та хворобомодифікувальної терапії (ХМТ).

Фертильність у чоловіків

Це питання є недостатньо детально вивченим. Так, наприклад, не існує на сьогодні у літературі жодного дослідження, котре б оцінювало передбачуваний час, потрібний для зачаття чоловікам з РС. Тому доступною залишається лише інформація з реєстрів населення. За даними епідеміологічних досліджень, було виявлено зменшення кількості вагітностей у пар, у яких партнер-чоловік хворий на РС [21].

Існує декілька варіантів можливого обґрунтування зниження фертильності у чоловіків. Так, до 70% чоловіків з РС мають еректильну дисфункцію і до 50% чоловіків мають зміни в еякуляті [22, 23], при цьому приблизно у 40% спостерігалось зниження лібідо [24].

За даними науково-дослідницького центру урології та нефрології університету Шахіда Бехешті, було чітко встановлено зменшення кількості сперматозоїдів, зниження рухливості і зміну їхньої морфології у пацієнтів з РС порівняно з контрольними групами. Особливо виражене погіршення якості було у пацієнтів із прогресуючим типом перебігу [24]. Поясненням цього може бути порушення регуляції у гіпоталамо-гіпофізарно-гестикалярній системі, що супроводжується зниженим рівнем статевих гормонів через наявні неврологічні ушкодження, а також зниженням виділення гормонів через хронічне запалення [25].

Як відомо, хронічне запалення та оксидантний стрес є взаємопов'язаними. Оксидантний стрес супроводжується виробництвом потенційно руйнівних активних форм кисню, перевищуючи при цьому кількість наявних антиоксидантів, що у результаті призводить до пошкодження клітин. Іони кисню, вільні радикали та пероксиди пошкоджують мембрану сперматозоїда, зменшуючи його рухливість та здатність зливатися з ооцитом. Також вони можуть пошкоджувати мітохондрії, змінювати дезоксирибонуклеїнову кислоту сперматозоїдів, пригнічувати життєздатність сперматозоїда та акросомальну реакцію [26–28].

Сексуальна дисфункція та погіршення якості сперми також можуть виникати внаслідок побічних ефектів від лікування. Так, наприклад, бензодіазепіни та трициклічні антидепресанти, що використовують у симптоматичному лікуванні, можуть також впливати на статеву функцію [29].

Гонадотоксичні впливи ХМТ є рідкісними та непереконливими [30]. Так, існує кілька досліджень про потенційний вплив ліків на репродуктивну систему чоловіків та народжених від них дітей під час ХМТ. Глатирамеру ацетат та інтерферон використовують для лікування РС вже понад 20 років. Під час застосування цих препаратів не фіксували негативного впливу на плід [31, 32].

Такий препарат, як мітоксантрон, не рекомендований до використання у клінічній практиці для лікування молодих чоловіків з РС. Даний препарат є представником інгібіторів топоізомерази II типу та спричинює оліго- або азооспермію у чоловіків (зазвичай оборотну) внаслідок порушення синтезу ДНК і його відновлення. Проте ці висновки в основному були зроблені з результатів досліджень в онкогематологічних пацієнтів, у яких застосовували хіміотерапію, при цьому мітоксантрон був одним із препаратів [29].

Усі інші препарати були схвалені для використання при РС відносно недавно, й тому досі бракує даних про їхній вплив на фертильність чоловіків та на плід [29].

Фертильність у жінок

На сьогодні найбільш точним та коректним маркером оваріального резерву є антимюллерів гормон (АМГ). АМГ – це гормон, що виробляється гранульозними клітинами яєчників малих зростаючих фолікулів [33, 34]. Рівень АМГ у плазмі є ідеальним біомаркером старіння яєчників у жінок, у тому числі й у жінок із хронічними захворюваннями. Адже у той час як рівні естрогену та прогестерону можуть не знизитися до пізнього періоду перименопаузи або постменопаузи, рівень АМГ у плазмі крові починає знижуватися на початку старіння яєчників [35]. Тому визначення рівня даного гормону є основним індикатором фертильності [33, 34].

На підставі цих даних було проведено дослідження, мета якого – розглянути можливість впливу РС на фертильність шляхом вимірювання рівня АМГ у пацієнок порівняно зі здоровими жінками контрольної групи. За результатами даного дослідження було виявлено, що рівень сироваткового АМГ істотно не відрізнявся при порівнянні з контрольною групою. Було виявлено, що оваріальний резерв зменшувався в усіх групах відповідно до збільшення віку жінки, що відповідає неминучому фізіологічному старінню [34].

Вагітність

У більшості жінок з РС вагітність перебігає нормально, а захворювання не становить жодних ризиків для плода [36–38]. Немає доказів того, що РС призводить до збільшення кількості спонтанних абортів (викиднів), мертвонароджень або вроджених вад розвитку.

Так, за даними досліджень, жінки з РС і жінки без РС фактично мають однакові ризики:

- ризик викиднів становить 20,9% у жінок з РС порівняно з 20,0% у жінок без РС [39];
- ризик мертвонародження у жінок з РС становить 0,6% порівняно з 0,7% у жінок без РС [40];

- ризик аномалії народження становить 3,9% у жінок з РС порівняно з 4,4% у здорових жінок [40].

Деякі дослідження встановили лише, що діти, народжені від матерів з РС, можуть мати дещо нижчу масу тіла порівняно з дітьми від здорових жінок [36–38]. На сьогодні немає інформації про подальші наслідки для дітей [41, 42].

Під час вагітності, як вже зазначено, особливо під час III триместра, кількість рецидивів зменшується, дане твердження є справедливим для жінок з легким або помірним РС [43–45]. Зменшення кількості рецидивів може бути пов'язане зі зміною гормонального фону під час вагітності. При цьому спостерігається підвищення рівня естрогенів, прогестерону, пролактину та інших гормонів, що чинять протизапальну дію [46, 47].

Так, за даними проспективного дослідження, у якому аналізували короткочасний вплив вагітності на РС, річна частота рецидивів знизилася від середнього значення 0,7 до вагітності до 0,2 протягом III триместра, підвищуючись до 1,2 протягом перших 3 міс після пологів. Подальша частота рецидивів наближувалась до показників, що спостерігалися до вагітності. В усіх наступних дослідженнях отримано подібні результати [48].

У жінок із дуже активним перебігом РС кількість рецидивів під час вагітності може й не зменшуватись [46], проте у даному випадку можливим є призначення препаратів протягом певного терміну вагітності або до її планування [49–51].

Використання кортикостероїдів під час вагітності залежить від типу кортикостероїду, триместра вагітності, на якому призначено препарат, а також тривалості та дози.

Так, наприклад, у II та III триместрах можна безпечно використовувати короткі курси метилпреднізолону протягом 3–5 днів. Адже даний препарат активно метаболізується плацентою до неактивного продукту. Це дозволяє менше 10 % дози матері досягти плода. Дексаметазон і бетаметазон не рекомендовані у використанні через їхній менш активний метаболізм у плаценті, що зумовлює високі концентрації даних препаратів у сироватці крові плода [52].

У I триместрі вагітності слід уникати даної групи препаратів через їхній потенційний ризик викидня та тератогенність [52–56]. Тому слід обмежити використання кортикостероїдів і застосовувати їх під час гострих рецидивів, що призводять до втрати працездатності та суттєво впливають на повсякденну діяльність [57, 58].

Використання внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIG) безпечно під час вагітності та після пологів, але він неефективний у лікуванні гострих рецидивів. Існують суперечливі дані щодо його ефективності для їхньої профілактики, проте він не справляє відомих побічних ефектів у немовлят [59–61]. Терапевтичний плазмаобмін може бути альтернативою для лікування загострення у I триместрі вагітності [62].

Через те, що під час клінічних випробувань кількість вагітностей, що настали, була невеликою, передмаркетингові дані виключають рекомендації щодо безпеки ХМТ під час гестації. Тому більшість препаратів зазвичай не рекомендується використовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли користь пере-

вищу потенційні ризики для плода. Уживання даних препаратів потрібно припинити до зачаття.

За даними деяких досліджень, було виявлено безпечність для використання до та під час вагітності лише інтерферону бета і глатирамеру ацетату [60]. Ще одним препаратом, дозволеним для застосування під час вагітності, є наталізумаб [62].

Використання наталізумабу під час вагітності продемонструвало, що мимовільні аборти спостерігалися у 9% вагітностей, а серйозні вроджені аномалії – у 5% із 363 вагітностей [63]. Під час порівняння даних щодо вагітностей, під час яких жінки отримували або наталізумаб, або бета-інтерферон, частота спонтанних абортів була на 13% вищою у жінок, які вживали наталізумаб. Незважаючи на всі суперечності, цей препарат дозволено застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь для пацієнтки виправдовує потенційний ризик для плода.

Проте слід пам'ятати, що відміна наталізумабу до або під час вагітності може призвести до значної реактивації захворювання або навіть відновлення його симптомів та прогресування до тяжкої інвалідності [63–67].

Інші ж препарати, такі, як терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод, кладрибін, сипонімод, алетмузумаб і окрелізумаб, слід припинити вживати перед спробами завагітніти, причому обов'язковим є використання подвійної контрацепції під час періоду виведення після припинення їхнього вживання [62]. Дана методика є поєднанням одночасного використання бар'єрного методу (наприклад чоловічих презервативів) та методу, більш ефективного для запобігання вагітності (внутрішньоматкові спіралі, імпланти, гормональні засоби). Завдяки цьому підвищується ефективність бар'єрного методу [68].

Додаткову інформацію про використання препаратів розглянуто у таблиці «**Використання хворобомодифікувальної терапії під час планування сім'ї**» [16, 63, 70–74].

Допоміжні репродуктивні технології

Бажання створити сім'ю та народити потомство є цілком природною людською потребою, і тому безпліддя залишається серйозною глобальною проблемою та викликом для репродуктивної медицини [75]. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – це ціла низка медичних процедур, які в основному використовують для досягнення вагітності в обхід природного процесу запліднення, причому найбільш застосовуваними технологіями є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперми [75].

У жінок з РС можуть бути проблеми з фертильністю, котрі безпосередньо не пов'язані з РС. Тому зазвичай у жінок виникають запитання: чи ДРТ впливають на перебіг РС та чи РС впливає на шанси завагітніти за використання ДРТ.

Вважалося, що оскільки ДРТ пов'язані зі значними гормональними коливаннями, вони можуть модулювати перебіг РС. Ще донедавна існувало лише кілька досліджень, у яких розглядали ризик розвитку рецидивів РС після ЕКЗ. Усі дослідження свідчили про підвищення річної частоти рецидивів, крім одного, яке виявило несуттєві ризики [76–81]. Оскільки ці дослідження мали невеликий розмір вибірки та, можливо, ризики в упередженості відбору, існувала потреба у більш достовірних дослідженнях [81].

Одне з найбільших досліджень з оцінювання впливу ДРТ на частоту виникнення рецидивів РС було проведено з січня 2010 р. по грудень 2015 р. у Франції. Це ретроспективне когортне дослідження, котре включало 225 жінок. У ході даного дослідження було розглянуто: річну частоту рецидивів, частку ЕКЗ з рецидивом, різницю у кількості рецидивів «після–до» та час від ЕКЗ до першого рецидиву. За весь період дослідження проведено 338 процедур ЕКЗ, тобто 36% жінок пройшли щонайменше 2 процедури ЕКЗ за цей період.

Використання хворобомодифікувальної терапії під час планування сім'ї

Препарат	Вагітність	Грудне вигодовування	Клінічна практика
Наталізумаб	При настанні вагітності рекомендовано припинення вживання даного препарату. Можливе використання під час вагітності лише за умови: потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Діти, народжені від жінки, що вживала наталізумаб під час III триместра вагітності, повинні бути перевірені на потенційні гематологічні аномалії.	Виділяється в грудне молоко людини. При пероральному вживанні не є біодоступним, проте наслідки впливу на немовлят ще невідомі. Тому даний препарат не рекомендований для використання під час лактації, лише в окремих випадках.	На практиці пропонується індивідуальний підхід до пацієнта, який може бути: 1. Консервативним підходом: пропонують припинити вживання наталізумабу до зачаття, використовувати контрацепцію протягом 2–3 міс після припинення; 2. Напівактивним підходом: використання наталізумабу принаймні до зачаття (тестуйте бета-ХГЛ перед кожною інфузією, 6–8 тиж) і раннє відновлення лікування після пологів; 3. Активним підходом: використання наталізумабу до 30–34-го тижнів вагітності (6–8-тижневий розширений режим дозування) та раннє відновлення після пологів (8–12 тиж після останньої інфузії); 4. Спільним підходом: заміна наталізумабу на виснажувальний агент (ритуксимаб або окрелізумаб). Продовжувати до підтвердження вагітності. У деяких пацієнтів з високоактивним захворюванням може бути використаний протягом всієї вагітності після ретельного оцінювання співвідношення ризик–користь

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Алемтузумаб	Дотримуватись контрацепції протягом 4 міс після останньої дози препарату. Застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Існує потенційна загроза виникнення транзиторної неонатальної хвороби Грейвса.	Може виділятися в грудне молоко. Тому годування груддю не рекомендується принаймні протягом 4 міс після останньої інфузії препарату у кожному курсі лікування. Можливе використання алемтузумабу допустиме лише в окремих випадках.	Припиніть використання до зачаття та дотримуйтесь ефективної контрацепції протягом 4 міс до вагітності.
Окрелізумаб	Нема достатніх даних щодо розвитку ризиків, пов'язаних із застосуванням окрелізумабу у вагітних. Можливі випадки розвитку оборотного зниження кількості В-клітин у новонароджених. Європейське агентство з лікарських засобів (ЄАЛЗ) рекомендує використовувати засоби контрацепції під час вживання окрелізумабу і протягом 12 міс після останньої інфузії, а за рекомендаціями Управління з продовольства і медикаментів США (УПМ) – під час вживання препарату та лише 6 міс після останньої інфузії.	Рекомендовано жінкам припинити грудне вигодовування під час лікування. Можливе використання препарату після оцінювання переваг/ризиків для плода.	Припиніть до зачаття та дотримуйтесь ефективної контрацепції протягом відповідного періоду до вагітності. Контролюйте активність захворювання за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), припиніть грудне вигодовування, якщо це можливо, і відновіть терапію.
Інтерферон бета	Відсутній підвищений ризик аномалій розвитку плода або несприятливих результатів вагітності. Початок лікування протипоказано під час вагітності. ЄАЛЗ у 2019 році дозволило розглядати продовження використання даного препарату до зачаття та під час вагітності за клінічної необхідності.	Не очікується, що буде шкідливий вплив на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні; можна застосовувати під час грудного вигодовування.	Можна продовжувати до підтвердження вагітності. У пацієток з високою активністю перебігу захворювання може бути використаний протягом всієї вагітності.
Глатирамеру ацетат	Не спостерігається підвищеного ризику аномалій розвитку плода або несприятливих наслідків вагітності. Можливе використання під час вагітності, якщо існує явна потреба.	Вважається безпечним. (Перевага від грудного вигодовування перевищує ризик лікування.)	Можна продовжувати використання глатирамеру ацетату принаймні до підтвердження вагітності; протягом усієї вагітності залежно від активності захворювання.
Терифлуномід	Протипоказаний під час вагітності. У разі настання вагітності чи безпосередньо перед її плануванням необхідно проводити прискорену процедуру виведення препарату.	Протипоказано під час лікування.	Необхідно використовувати ефективну контрацепцію під час лікування і після лікування до тих пір, поки концентрація препарату в плазмі крові становитиме нижче 0,02 мг/л.
Диметилфумарат	Не рекомендується під час вагітності та фертильним жінкам, які не використовують відповідної контрацепції. За рекомендаціями ЄАЛЗ та УПМ, можливе використання лише за потенційної можливості, коли користь виправдовує потенційний ризик для плода.	Протипоказано під час лікування.	Припиніть вживання препарату до зачаття. У разі незапланованої вагітності негайно припиніть використання препарату.
Кладрибін	Даний препарат не рекомендований до використання під час вагітності. За рекомендаціями ЄАЛЗ та УПМ, жінка не повинна вагітніти принаймні протягом наступних 6 міс після останньої дози препарату.	Протипоказано під час лікування та протягом 1 тиж після останньої дози.	Необхідно припинити вживання препарату принаймні за 6 міс до вагітності та використовувати високоєфективну контрацепцію. Жінки, які завагітніли під час використання кладрибіну, повинні терміново припинити терапію даним препаратом.
Сипонімод	Даний препарат протипоказаний під час вагітності. Жінки дітородного віку повинні мати негативний тест на вагітність і використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і не менше 10 днів після припинення лікування даним препаратом.	Протипоказано під час лікування.	Дотримуйтеся ефективної контрацепції щонайменше 10 днів після припинення терапії. У разі незапланованої вагітності негайно припиніть застосування сипонімоду.
Фінголімод	Необхідно припинити вживання фінголімоду до зачаття. Рекомендується активна контрацепція. За рекомендаціями УПМ, використовують даний препарат лише тоді, коли потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.	Протипоказано під час лікування.	Припиніть використання препарату до зачаття і підтримуйте ефективну контрацепцію протягом наступних 2 міс після припинення його вживання. Контроль активності захворювання за допомогою МРТ, припинити грудне вигодовування, якщо це можливо, і відновити терапію.

За результатами дослідження, не виявлено підвищення ризику загострення після даної процедури, проте було зафіксовано закономірність, що більш низький рівень рецидивів спостерігався серед жінок, які продовжували лікування до ЕКЗ [81].

З іншого боку, з січня 1995 р. по грудень 2017 р. у Данії було проведено когортне дослідження, що базувалося на загальнонаціональних данських медичних реєстрах, включаючи всіх жінок, яким проводили перенесення ембріонів. Було отримано такі результати: у жінок з РС, у яких застосовували ДРТ, шанс на народження живого плода не зменшувався порівняно з жінками без РС, а використання кортикостероїдів за 3 міс до перенесення ембріонів не справляло значного позитивного впливу на ймовірність народження живого плода [82].

ВИСНОВКИ

Розсіяний склероз (РС) – хронічне захворювання, що всебічно впливає на життя людини. Оскільки дане захворювання є досить поширеним у людей репродуктивного віку, важливим аспектом у лікуванні пацієнтів з РС є планування сім'ї, включаючи консультування щодо контрацепції, ДРТ та ХМТ. Пацієнти часто розгублені і в них зазвичай виникають побоювання щодо настання вагітності, її безпечності та перебігу, ведення післяпологового періоду, а також частоти виникнення рецидивів. Саме тому лікуючий лікар має бути обізнаний у цих питаннях для надання кваліфікованої консультації та допомоги.

У даній статті здійснено спробу підсумувати такі аспекти:

- Абсолютно безпечних та високоефективних препаратів для лікування рецидивів РС під час вагіт-

ності не існує. Проте є низка препаратів, дозволених для використання під час вагітності.

- Під час використання таких препаратів, як терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод, кладрибін, сипонімод, алетмузумаб і окрелізумаб, обов'язковим є використання подвійної контрацепції як у період їхнього застосування, так і впродовж періоду виведення у разі планування вагітності.

- Питання впливу РС на фертильність у чоловіків є недостатньо вивченим. Проте у багатьох чоловіків з РС спостерігається еректильна дисфункція, зниження лібідо та зміни якості еякуляту.

- На сьогодні не існує переконливих доказів того, що РС може погіршувати фертильність у жінок. Проте у жінок з РС можуть бути проблеми з фертильністю, котрі не пов'язані з РС. У такому випадку потрібно звертатися до репродуктолога, який зможе порекомендувати ДРТ.

- За результатами нещодавніх досліджень було встановлено, що використання ДРТ не пов'язане з підвищенням частоти рецидивів РС. А також виявлено, що РС не впливає на результативність проведеного ДРТ.

- У більшості жінок з РС вагітність перебігає нормально, захворювання не становить жодних ризиків для плода. Кількість спонтанних викиднів, мертворожень або вроджених вад розвитку у жінок з РС суттєво не відрізняється від жінок без РС.

Сьогодні існує достатньо багато неоднозначних результатів. І тому є постійна нагальна потреба у нових дослідженнях, епідеміологічних даних, безпечних препаратах для розуміння самого захворювання, його перебігу та лікування задля покращення перспективи для пацієнтів з РС та задоволення їхніх потреб.

Відомості про авторів

Коцюба Олександра Геннадіївна – лікар-інтерн, неврологічне відділення, КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк. *E-mail: dr.kotsiubaoleksandra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6278-0466

Чабанова Анна Сергіївна – лікар-інтерн, неврологічне відділення, КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк. *E-mail: anyachabanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2378-0770

Шульга Ольга Дмитрівна – д-р мед. наук, завідувачка, відділення неврології, КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк. *E-mail: shulgaolga@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4513-9028

Петровський Вадим Валентинович – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, медичний центр «Боголюби» ТОВ «Благо-тір», с. Тарасове, Луцький район. *E-mail: Vadimetrovskiy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-8098-6671

Information about the authors

Kotsiuba Oleksandra G. – Clinical Resident, Neurological Department, Communal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk. *E-mail: dr.kotsiubaoleksandra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6278-0466

Chabanova Anna S. – Clinical Resident, Neurological Department, Communal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk. *E-mail: anyachabanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2378-0770

Shulga Olga D. – MD, PhD, DSc, Head of the Neurology Department, Communal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk. *E-mail: shulgaolga@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4513-9028

Petrovskiy Vadym V. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Bogoliuby Medical Center of Limited liability company «Blagotvir», Tarasove village, Lutsk district. *E-mail: Vadimetrovskiy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-8098-6671

ПОСИЛАННЯ

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-90.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
3. Multiple Sclerosis International Federation Atlas [Internet]. 2020. Available from: <https://www.atlasofms.org>.
4. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course. *Mult Scler.* 2018;24(1):36-41. doi: 10.1177/1352458517737395.
5. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;79(17):1754-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182703f46.
6. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol.* 2013;149(2):201-10.
7. Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(7):1520-9. doi: 10.1073/pnas.1710401115.
8. Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Multiple Sclerosis.* 2018;24(1):22-31. doi: 10.1177/1352458517737394.
9. Sadovnick AD. Differential effects of genetic susceptibility factors in males and females with multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2013;149:170-5.
10. Ramagopalan SV, Valdar W, Crisculo M, DeLuca GC, Dymnt DA, Orton SM, et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol.* 2009;16:342-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02431.x.
11. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, Altintas A, Amato MP, Bernard J, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420936166. doi: 10.1177/1756286420936166.
12. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, De Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012;259(5):855-61. doi: 10.1007/s00415-011-6267-7.
13. Boesen MS, Magyari M, Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Born AP, Uldall PV, Blinkenberg M. Pediatric-onset multiple sclerosis and other acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Denmark during 1977-2015: A nationwide population-based incidence study. *Mult Scler.* 2018;24(8):1077-86. doi: 10.1177/1352458517713669.
14. Ghezzi A. Childhood-juvenile multiple sclerosis: clinical characteristics and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2005;5(3):403-11. doi: 10.1586/14737175.5.3.403.
15. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Barwell B, Weinstock-Guttman B, et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(16):37-45. doi: 10.1212/01.wnl.0000259447.77476.a9.
16. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):49. doi: 10.3390/medicina56020049.
17. Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas.* 2006;54(2):149-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.10.003.
18. Allan CA, McLachlan RI. Androgen deficiency disorders. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006, p. 3159-92.
19. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course. *Mult Scler.* 2018;24(1):36-41. doi: 10.1177/1352458517737395.
20. Shuster EA. Hormonal influences in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:267-311. doi: 10.1007/978-3-540-73677-6_11.
21. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult Scler.* 2014;20(4):406-11. doi: 10.1177/1352458513498126.
22. Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(1):13-9. doi: 10.1007/s00415-006-1102-2.
23. Calabrò RS, Russo M, Dattola V, De Luca R, Leo A, Grisolaghi J, et al. Sexual Function in Young Individuals With Multiple Sclerosis: Does Disability Matter? *J Neurosci Nurs.* 2018;50(3):161-6. doi: 10.1097/JNN.0000000000000367.
24. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(12):1368-75. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01791.x.
25. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, Revelli A. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci.* 2006;27(4):231-9. doi: 10.1007/s10072-006-0676-x.
26. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol.* 2016;277:58-67. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.11.010.
27. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - A clinical perspective. *Hum. Reprod. Update.* 2008;14:243-58. doi: 10.1093/humupd/dmn004.
28. Opuwari CS, Henkel RR. An Update on Oxidative Damage to Spermatozoa and Oocytes. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9540142. doi: 10.1155/2016/9540142.
29. Massarotti C, Sbragia E, Gazzo I, Stigliani S, Inglese M, Anserini P. Effect of Multiple Sclerosis and Its Treatments on Male Fertility: Cues for Future Research. *J Clin Med.* 2021;10(22):5401. doi: 10.3390/jcm10225401.
30. Van Der WA, Nguyen AL, Jokubaitis V. Family planning, antenatal and post partum care in multiple sclerosis: a review and update. *Med J Aust.* 2019;211(5):230-6. doi: 10.5694/mja2.50113.
31. Pecori C, Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, et al. Paternal Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2014;14:114. doi: 10.1186/1471-2377-14-114.
32. Lu E, Zhu F, Zhao Y, van der Kop M, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth outcomes in newborns fathered by men with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2014;28(5):475-82. doi: 10.1007/s40263-014-0154-6.
33. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
34. Sadeghpour N, Mirmosayyeb O, Björklund G, Shaygannejad V. Is Fertility Affected in Women of Childbearing Age with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder? *J Mol Neurosci.* 2020;70(11):1829-35. doi: 10.1007/s12031-020-01576-x.
35. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, Lambert-Messerlian G, Greenblatt RM, Waubant E, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurol.* 2018;90(3):254-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000004843.
36. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014;72(1):39-42.
37. Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, Airas L; NeuroNet Study Group. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(2):137-49. doi: 10.1177/1756285613501575.
38. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006;5(11):932-6. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6.
39. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurol.* 2018;91(17):1559-69. doi: 10.1212/WNL.0000000000006384.
40. MacDonald SC, McElrath TF, Hernandez-Diaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2019;188:57-66.
41. Andersen JB, Moberg JY, Niclasen J, Laursen B, Magyari M. Mental health among children of mothers with multiple sclerosis: A Danish cohort and register-based study. *Brain Behav.* 2018;8(10):e01098. doi: 10.1002/brb3.1098.
42. Razaz N, Tremlett H, Boyce WT, Guhn M, Joseph KS, Marrie RA. Impact of parental multiple sclerosis on early childhood development: A retrospective cohort study. *Mult Scler.* 2015;21(9):1172-83. doi: 10.1177/1352458514559298.
43. Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-68. doi: 10.1097/AOG.0000000000000541.
44. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:280-9.
45. Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology.* 2018;91(17):1570-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000006382.
46. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):793-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-302848.
47. Ysrraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* 2019;156(1):9-22. doi: 10.1111/imm.13004.
48. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;19:392-402. doi: 10.1177/1352458512452331.
49. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19(2):106-14. doi: 10.1136/pract-neurol-2018-002060.
50. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;32:54-63. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.003.

51. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-88. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
52. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013;260(5):1202-14. doi: 10.1007/s00415-012-6653-9.
53. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther*. 2014;21(2):73-80. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182491e02.
54. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(1):3-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.10.020.
55. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):585.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.046.
56. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgeriet F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-7. doi: 10.1136/ard.2007.072157.
57. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(5):527-36. doi: 10.1177/1352458513519840.
58. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9. doi: 10.1038/nrneuro.2015.53.
59. Argyriou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci*. 2008;15(8):755-64. doi: 10.1177/1933719108324138.
60. Frago YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Azambuja ND Jr, Barreira AA, Brooks JB, et al. Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care Women Int*. 2015;36(10):1072-80. doi: 10.1080/07399332.2014.948627.
61. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(7):900-8. doi: 10.1177/1352458506075654.
62. Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess*. 2020;9(1):20-36. doi: 10.1080/21556660.2020.1721507.
63. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150. doi: 10.1186/s12883-016-0674-4.
64. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, Dalla Libera D, Moiola L, Falini A, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler*. 2016;22(11):1506-08. doi: 10.1177/1352458513492246.
65. Rigau V, Mania A, Béfort P, Carlander B, Jonquet O, Lassmann H, et al. Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Neurol*. 2012;79(22):2214-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318275979d.
66. Hellwig K, Gold R. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? *Neurol*. 2011;76(15):1362-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318210e5d0.
67. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, Trojano M, Pozzilli C. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(5):336-40. doi: 10.1111/ane.12364.
68. Peipert JF, Zhao Q, Meints L, Peipert BJ, Redding CA, Allsworth JE. Adherence to dual-method contraceptive use. *Contraception*. 2011;84(3):252-8. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.023.
69. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. *Ginekol Pol*. 2016;87(12):820-3. doi: 10.5603/GP.2016.0095.
70. Simone IL, Tortorella C, Ghirelli A. Influence of Pregnancy in Multiple Sclerosis and Impact of Disease-Modifying Therapies. *Front Neurol*. 2021;12:697974. doi: 10.3389/fneur.2021.697974.
71. Alhomoud MA, Khan AS, Alhomoud I. The Potential Preventive Effect of Pregnancy and Breastfeeding on Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2021;84(2):71-84. doi: 10.1159/000514432.
72. Villaverde-González R. Updated Perspectives on the Challenges of Managing Multiple Sclerosis During Pregnancy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2022;12:1-21. doi: 10.2147/DNND.S203406.
73. Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, Maillart E, Michel L, Leray E, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler*. 2023;29(1):11-36. doi: 10.1177/13524585221129472.
74. Arneith BM. Pregnancy in patients with multiple sclerosis. *J Investig Med*. 2022;70(1):14-9. doi: 10.1136/jim-2020-001609.
75. Chapuis A, Gala A, Ferrières-Hoa A, Mullet T, Bringer-Deutsch S, Vintejoux E, et al. Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates. *Basic Clin Androl*. 2017;27:2. doi: 10.1186/s12610-016-0045-4.
76. Laplaud DA, Leray E, Barrière P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurol*. 2006;66(8):1280-1. doi: 10.1212/01.wnl.0000208521.10685.
77. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schimrigk S, et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*. 2008;255(4):592-3. doi: 10.1007/s00415-008-0607-2.
78. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012;72(5):682-94. doi: 10.1002/ana.23745.
79. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):796-802. doi: 10.1136/jnnp-2012-302235.
80. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler*. 2020;26(11):1410-19. doi: 10.1177/1352458519865118.
81. Mainguy M, Tillaut H, Degremont A, Le Page E, Mainguy C, Duros S, et al. Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurol*. 2022;10.1212/WNL.0000000000201027. doi: 10.1212/WNL.0000000000201027.
82. Jølving LR, Larsen MD, Fedder J, Nørgård BM. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(5):711-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.01.013.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2023. – Дата першого рішення 23.10.2023. – Стаття подана до друку 21.11.2023