

Кочеткова Анастасия Юрьевна

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

14.01.01 – акушерство и гинекология

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Тихоновская Ольга Анатольевна**  
**Алифирова Валентина Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель отдела охраны репродуктивного  
здоровья федерального бюджетного государственного  
учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи  
и репродукции человека Сибирского отделения  
Российской академии медицинских наук»

**Сутурина**  
**Лариса**  
**Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нервных болезней  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Иркутский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Быков**  
**Юрий**  
**Николаевич**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д  
208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г.  
Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского  
государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107) и на сайте  
[www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Герасимов Александр Владимирович

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

Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что половые гормоны могут влиять на аутоиммунный процесс при РС. Установлено, что тестостерон и эстрадиол являются факторами превенции РС, подавляя реактивный глиоз и пролиферацию астроцитов - процессы, препятствующие регенерации аксонов в ЦНС [Foroughipour A., 2012; Benedek et al., 2017]. Введение прогестерона при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите также ведет к снижению глиоза [Garay L., Gonzalez Giqueaux P., Guennoun R. et al., 2017]. S. Giatti et al. (2015) продемонстрировали, что введение дигидротестостерона при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите уменьшает тяжесть течения заболевания.

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

Известно, что в большинстве случаев беременность оказывает протективное воздействие на течение РС [Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. et al., 2004], не оказывая влияния на долгосрочный прогноз заболевания [Tsui A., Lee M. A., 2011; Finkelsztejn A., Brooks J. B. B.,

Paschoal Jr. F. M. et al., 2011; Altintas A., Najjar B., Gozubatik-Celik G. et al., 2015; Bsteh G., Ehling R., Lutterotti A. et al., 2016; McKay K. A., Jahanfar S., Duggan T. et al., 2016]. По данным Ю. Ю. Орловой с соавт. (2005) у большинства пациентов с РС отмечается низкая спонтанная и стимулированная продукция провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, и противовоспалительного цитокина IL-4, однако у части больных, напротив, выявляется высокая продукция этих цитокинов. Снижение клинических проявлений РС при беременности может быть обусловлено влиянием эстриола, который стимулирует продукцию противовоспалительного IL-10 и угнетает секрецию провоспалительных IL-6 и IL-17 [Предтеченская Е. В., 2011].

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

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

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

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

Таким образом, как в отечественной, так и в зарубежной литературе отсутствуют исследования, которые комплексно оценивают репродуктивное здоровье женщин, больных РС, в раннем и позднем репродуктивном возрасте.

### **Цель исследования:**

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

### **Задачи исследования:**

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

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

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

**Методология и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование женщин с достоверным диагнозом РС (n=297). Кроме того, проведено проспективное исследование в параллельных группах и исследование случай-контроль женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (n=75), с достоверным диагнозом РС. В соответствии с целями и

задачами исследования пациентки были разделены на две группы в зависимости от возраста. Первую группу составили пациентки в возрасте 22-35 лет (n=38), вторую группу – женщины в возрасте 36-45 лет (n=37).

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

Диагностический алгоритм исследования включал сбор жалоб пациенток, данных о течении РС, акушерско-гинекологическом анамнезе, соматическом статусе. Также проводилось обследование, включающее неврологический осмотр, стандартные лабораторные исследования, микробиологические анализы влагалищного секрета и цервикальной слизи, мазки на онкоцитологию с шейки матки, ультразвуковое сканирование органов малого таза. Кроме того, проводились консультации терапевта, оториноларинголога, офтальмолога.

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

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

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

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациенток.

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

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

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

3. Более легкая степень инвалидизации наблюдается у женщин, использовавших комбинированные оральные контрацептивы до и после дебюта рассеянного склероза, что демонстрирует нейропротективные свойства входящих в их состав компонентов, которые также снижают темпы формирования вторичной недостаточности гонад.

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

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

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

**Личный вклад автора в работу.** Автором лично осуществлен отбор женщин в группы для исследования, проведен опрос всех пациенток по аспектам медико-социального анамнеза, соматических и гинекологических заболеваний, особенностей течения РС. Автор самостоятельно проводила гинекологическое обследование и консультирование женщин по всем вопросам, касающимся репродуктивного здоровья и планирования семьи. Анализ клинико-лабораторных параметров, систематизация полученной информации и статистическая обработка данных также проведены лично автором.

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

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 1 рисунок. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственного исследования,

обсуждения результатов, выводов и библиографического списка, включающего 226 литературных источников, из которых 20 на русском языке и 206 на английском языке.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

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

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

Распространенность РС рассчитывалась как количество женщин с достоверным диагнозом РС, проживающих на данной территории, на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость РС – число новых случаев РС у женщин на 100 тыс. женского населения.

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

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

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

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

При проведении проспективного исследования в соответствии с целями и задачами пациентки были разделены на две группы в зависимости от возраста. Первую группу составили пациентки раннего репродуктивного возраста (22-35 лет) (n=38), вторую группу – женщины позднего репродуктивного возраста (36-45 лет) (n=37). Медиана возраста всех обследуемых пациенток (n=75) составила 35,0 (28,0-40,0) лет: в I группе – 28,0 (26,0-31,0) лет, во II группе – 40,0 (38,0-43,0) лет. Все пациентки имели ремиттирующий тип течения РС, который встречается в 75-85%

всех случаев заболевания и характеризуется эпизодическими обострениями с полным или неполным клиническим восстановлением и фазой стабилизации клинического состояния пациента между эскалациями [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2010].

Группы контроля составили 75 условно здоровых женщин, соответствующих по возрасту исследуемым пациенткам: I - женщины молодого репродуктивного возраста (n=38), II - женщины позднего репродуктивного возраста (n=37).

Диагностический алгоритм исследования включал сбор жалоб пациенток, данных о течении РС, акушерско-гинекологическом анамнезе, соматическом статусе. Также проводилось обследование, включающее неврологический осмотр, стандартные лабораторные исследования, микробиологические анализы влагалищного секрета и цервикальной слизи, мазки на онкоцитологию с шейки матки, ультразвуковое сканирование органов малого таза (APLIO XG, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). Проведен опрос всех женщин по аспектам медико-социального анамнеза, соматических и гинекологических заболеваний, особенностей течения РС.

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

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

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациенток.

## Статистические методы

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

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

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

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

Для определения взаимосвязи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с применением критерия соответствия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) или точный критерий Фишера (при объеме выборки менее 50 и ожидаемой частоте значения меньше 5), для порядковых (ранговых) данных – тест Мак-Немара. Количественные данные описывались в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей ( $Q_1$  и  $Q_3$ , соответственно), качественные – оценки максимального правдоподобия (MLE) и 95% доверительных интервалов.

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

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

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

Математическая и статистическая обработка материала выполнена автором лично.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клинико-демографическая характеристика пациенток с РС

По результатам исследования на контрольный день 01.01.2017 г. в Томской области зарегистрировано 398 пациентов с достоверным диагнозом РС, распространенность заболевания составила 36,8 на 100 тыс. населения. При сравнении с распространенностью РС в Томской области в 2010 году – 27,11 случаев на 100 тыс. населения [Алифирова В. М., Титова М. А., 2012] – мы наблюдаем увеличение этого показателя в 1,36 раза. Соотношение мужчин и женщин – 1:2,9. Таким образом, преобладание заболевания среди женщин очевидно.

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

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

Медиана возраста всех обследуемых пациенток (n=297) на момент исследования составила 46,0 (33,0-52,0) лет, к началу заболевания – 29,0 (20,0-34,0). Медиана продолжительности РС составила 14,0 (6,0-19,0) лет; длительности первой ремиссии – 1,5 (0,7-4,5) лет; балла по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale) – 3,6 (2,0-4,0); показателя скорости прогрессирования заболевания (балл EDSS / длительность заболевания) – 0,37 (0,22-0,51). Ремиттирующий тип течения РС был у 223 – 75,1% (ДИ% 69,7-79,8) женщин, вторично-прогрессирующий тип течения РС – у 74 – 24,9% (ДИ% 20,2-30,3) женщин.

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

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

Медиана возраста обследуемых пациенток (n=75) на момент исследования составила 35,0 (28,0-40,0) лет, к началу заболевания – 25,0 (22,0-32,0). Медиана продолжительности РС составила

6,0 (3,0-12,0) лет; балла по расширенной шкале инвалидизации по Куртке – 3,0 (2,0-3,5); показателя скорости прогрессирования заболевания (балл EDSS / длительность заболевания) – 0,46 (0,28-0,83) (табл. 1). Расчет среднегодовой скорости прогрессирования заболевания проводился по формуле: балл EDSS / длительность РС.

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациенток с РС, Ме (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>)

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

При анализе соматического статуса была выявлена следующая патология: мочевыводящей системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит) у 9 – 12,0% (95%ДИ 5,9-22,0), желудочно-кишечного тракта (хронический гастроудоденит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) у 8 – 10,7% (95%ДИ 5,0-20,5), ЛОР-органов (хронический ринит, хронический тонзиллит) – у 5 – 6,7% (95%ДИ 2,5-15,5) женщин.

Таблица 2. Клинические проявления у женщин, больных РС по функциональным системам

Группы симптомов (функциональные системы, ФС)	I группа (n=38)		II группа (n=37)		$\chi^2$ p I-II – уровень значимости
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%	
Вовлечение нескольких систем	9	23,7	17	45,9	1,999 0,157

I	ФС.	Симптомы поражения пирамидного пути	6	15,8	5	13,5	0,058 0,810
II	ФС.	Нарушения координации	5	13,2	4	10,8	0,077 0,782
III	ФС.	Нарушения функции черепных нервов (кроме II пары)	4	10,5	3	8,1	0,107 0,743
IV	ФС.	Нарушения чувствительности	5	13,2	3	8,1	0,405 0,524
V	ФС.	Нарушения функции тазовых органов	5	13,2	2	5,4	1,106 0,293
VI	ФС.	Поражения зрительного нерва	3	7,9	2	5,4	0,164 0,686
VII	ФС.	Церебральные нарушения	1	2,6	1	2,7	0,0003 0,985
VIII	ФС.	Прочие расстройства	0	0	0	0	

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

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

Кроме того, обращают на себя внимание более высокие показатели продолжительности заболевания и балла по шкале EDSS во II группе женщин (p<0,05), при этом установлена положительная корреляция между степенью инвалидизации по шкале EDSS и продолжительностью заболевания (r=0,417, p<0,001), что согласуется с данными Е. И. Гусева и А. Н. Бойко (2001) о том, что РС имеет прогрессирующее течение и характеризуется неуклонным нарастанием неврологического дефицита с течением времени: обострения становятся более частыми, периоды ремиссии укорачиваются с сохранением остаточного неврологического дефекта.

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

случаев. Все перечисленные нарушения относятся к типичным признакам РС и связаны с нарушением прохождения нервных импульсов по проводящим путям ЦНС вследствие деструкции миелина, повреждения аксонов, отека и действия провоспалительных медиаторов [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2010].

Среднегодовая скорость прогрессирования заболевания значимо не отличалась в обеих группах пациентов ( $p=0,068$ ). Статистически значимой корреляции между возрастом дебюта РС и тяжестью течения заболевания не было отмечено ( $r=0,088$ ,  $p=0,455$ ).

Таблица 3. Препараты, используемые для лечения РС

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

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

При анализе социально-демографических параметров было установлено, что все пациентки по национальности русские, из них 41 – 54,7% (95%ДИ 42,8-66,1) жительницы города Томска, 34 – 45,3% (95%ДИ 33,9-57,2) – жительницы сельской местности Томской области. Среднее специальное образование было у 33 – 44,0% (95%ДИ 32,7-55,9) женщин, высшее образование – у 29 – 38,7% (95%ДИ 27,8-50,6), неполное высшее у 13 – 17,3% (95%ДИ 9,9-28,2) обследуемых.

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

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

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

Гинекологические заболевания, такие как функциональные кисты яичников, эндометриоз, хронический сальпингит, заболевания шейки матки, одинаково часто встречались у пациенток I и II групп ( $p>0,05$ ), однако, статистически значимо у женщин II группы в анамнезе чаще встречалась миома матки малых размеров в виде мелких субсерозных и интерстициальных узлов с бессимптомным клиническим течением ( $p=0,028$ ) (табл. 3). Установлено, что риск данной патологии существенно возрастает после 35-40 лет [Лебедев В. А., Давыдов А. И., Пашков В. М., 2013].

Проявления предменструального синдрома, такие как повышенная слабость, утомляемость, головная боль, колебания настроения с тенденцией к снижению, возникшие до дебюта РС, отметили 44 – 58,7% (95%ДИ 46,7-69,7) женщин, при этом статистически значимо чаще это имело место у женщин I группы ( $\chi^2=23,3$ ;  $p<0,001$ ). Следует отметить, что данные проявления также входят в симптомокомплекс РС, и после дебюта заболевания пациентки отметили их значительное усугубление в конце второй фазы цикла.

Аномальные маточные кровотечения встречались у 16 – 21,3% (95%ДИ 13,0-32,6), у 15 - на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, у 1 - на фоне трех курсов лечения митоксантроном. В результате проведенного ретроспективного исследования FEMIMS с участием 189 женщин с РС, получавших митоксантрон, в возрасте до 45 лет, получены данные о том, что митоксантрон вызывает нарушения менструального цикла вследствие повреждения ооцитов в 7-14% случаев, в зависимости от возраста пациентки и получаемой дозы препарата [Cocco E., Sardu C., Gallo P. et al., 2008]. Нарушение менструального цикла по типу олигоменореи имело место у 9 – 12% (95%ДИ 5,9-22,0), из них у 6 – на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, у 3 - до начала

лечения РС. По данным S. Whirledge et al. (2010) применение глюкокортикоидов оказывает негативное влияние на фертильность.

Таблица 4. Структура гинекологической патологии у женщин с РС

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

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

Оперативные вмешательства на органах малого таза имели 24 – 32,0% (95%ДИ 21,9-43,9) пациенток: сальпингокелифэктомия проведена в 3 – 12% (95%ДИ 3,3-33,5) случаях, гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки по поводу гиперплазии эндометрия – в 10 – 41,6% (95%ДИ 22,8-63,7) случаях. Каждая седьмая пациентка перенесла аппендэктомию – 11 – 45,8% (95%ДИ 26,2-66,7).

Репродуктивная функция реализована у 51 – 68,0% (95%ДИ 56,1-78,0) женщин. Артифициальные аборты имели 29 – 38,7% (95%ДИ 27,8-50,6), спонтанные аборты – 9 - 12% (95%ДИ 5,9-22,0) исследуемых. Пациентки I и II групп по количеству артифициальных и самопроизвольных абортов, замерших беременностей были однородны ( $p>0,05$ ). Бесплодие имело добровольный характер. По данным К. Hellwig et al. (2008) снижения фертильности у пациенток с РС не выявлено, в то время как по результатам исследования А. Jalkanen et al. (2010) установлена более высокая потребность в вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) у пациенток с РС по сравнению с населением в целом.

Пациенты с РС даже с легкими неврологическими нарушениями в 70-80% случаев предъявляют жалобы на сексуальные дисфункции [Foley F. W., Sander A., 1997; Zorzon M., Zivadinov R., Bosco A. et al., 1999; Sipski M.L., Behnegar A., 2001; Demirkiran M., Sarica Y., Uguz S. et al., 2006; Miller DH, et al., 2008; Giesser B. S., 2011; Samkoff L. M., Goodman A. D., 2011; Lew-Starowicz M., Rola R., 2013; Ashtari F., Rezvani R., Afshar H., 2014; Lew-Starowicz M., Gianotten W. L., 2015; Silva R. A., Olival G. S., Stievano L. P. et al., 2015; Dehghan-Nayeri N., Khakbazan Z., Ghafoori F. et al., 2017; Miletta M., Bogliatto F., Vacchio L., 2017], и у них была отмечена более низкая частота половых контактов по сравнению со здоровыми лицами [Zorzon M., Zivadinov R., Bosco A. et al., 1999; Bronner G., Elran E., Golomb J. et al., 2010; Schairer L., Foley F., Zemon V., et al., 2013; Calabrò R. S., Russo M., 2015].

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

Беременность при уже подтвержденном диагнозе РС наступила у 32 – 42,7% женщин, их средний возраст на момент наступления беременности составил 32,5 (28,5-35,5) лет, к началу заболевания – 23,5 (18,5-27,0); средняя продолжительность РС составила 7,0 (4,5-13,5) лет. Средний балл по шкале EDSS – 2,5 (2,0-3,0) баллов, при этом легкая степень инвалидизации ( $EDSS \leq 3,0$  баллов) была у 24 женщин, средняя и тяжелая – у 8 женщин ( $EDSS \geq 3,5$  баллов). Это связано не только с беспокойством женщины относительно возможного усугубления течения РС после родов и необходимостью отмены ПИТРС, но и с трудностями при уходе за ребенком.

Одну беременность имели 28 – 87,5% (95%ДИ 70,1-95,9) пациенток, 4 – 12,5% (95%ДИ 4,1-29,9) женщины – имели две беременности, при этом у всех пациенток беременности были спонтанными. Терапию ПИТРС получали 3 – 20,0% (95%ДИ 5,3-48,6) пациенток, при этом она была отменена при планировании и во время беременности. Артифициальные абортты на ранних сроках по желанию женщины выполнены в 16 – 44,4% (95%ДИ 28,3-61,7) случаях, при этом статистически значимо их число больше в группе женщин со средней и тяжелой степенью инвалидизации по расширенной шкале по Куртцке ( $EDSS \geq 3,5$  баллов) ( $\chi^2=8,54$ ;  $p=0,003$ ). В 15 – 41,7% (95%ДИ 25,9-59,1) случаях беременности закончились срочными родами через

естественные родовые пути. Кесарево сечение в плановом порядке по акушерским показаниям проведено в 5 – 13,9% (95%ДИ 5,2-30,3) случаях (3 – тазовое предлежание плода, 1 – дистресс плода, 1 – преэклампсия). В проведенном исследовании, как и в исследовании L. Pastò et al. (2012), установлено, что способ родоразрешения обусловлен только акушерскими показаниями.

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

Беременность приводит к широкому спектру различных физиологических изменений, в том числе иммунной системы. В частности, сдвиг в цитокиновом профиле с Th1 в Th2 сторону играет важную роль [Al-Shamgi S., Rawoot P., Azizieh F. et al., 2004]. Также было выяснено, что в нормализации иммунного ответа важную роль играют такие половые гормоны, как 17-бета-эстрадиол, прогестерон и пролактин, концентрации которых значительно возрастают во время беременности. В послеродовом периоде происходит резкое снижение концентрации эстриола, что приводит к эксацербациям. Вместе с тем, необходимо учитывать, что ранние послеродовые обострения заболевания могут быть ассоциированы не только с изменением гормонального фона, но также со стрессом и повышенной физической нагрузкой [Coyle P. K., Christie S., Fodor P. et al., 2004].

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

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

Грудное вскармливание осуществляли все пациентки в среднем в течение 6,0 (4,0-9,5) месяцев. Период с момента родов до развития первого обострения составил 9,5 (5,0-12,0) месяцев. Статистически значимой корреляции между продолжительностью лактации и временем возникновения первого обострения выявлено не было ( $r=0,034$ ,  $p=0,885$ ), что согласуется с данными многих исследований [Nelson L.M., Franklin G.M., Jones M.C., 1988; Vukusic S., Confavreux C., 2006; Hellwig K., Haghikia A., Agne H. et al., 2009; Jalkanen A., Airas L., Marttila R.J., 2011; Portaccio E., Ghezzi A., Hakiki B. et al., 2011]. Однако, A. Langer-Gould et al. (2009) и K. Hellwig et al. (2011) выявили, что грудное вскармливание в послеродовом периоде снижает риск послеродовых рецидивов.

После прекращения лактации терапию ПИТРС возобновили 3 – 20,0% (95%ДИ 5,3-48,6) пациенток, начали – 5 – 33,3% (95%ДИ 12,9-61,3) женщин. Пациенткам, принимавшим ПИТРС до беременности, не рекомендуется возобновлять лечение до завершения грудного вскармливания [Coyle P.K., Christie S., Fodor P. et al., 2004]. В то же время, женщинам с агрессивным течением РС до беременности может быть предложено быстрое возобновление ПИТРС в послеродовом периоде для предотвращения обострений заболевания [Houtchens M. K., Kolb C. M., 2013; Coyle P. K., 2016; Yalcin S. E., Yalcin Y., Yavuz A. et al., 2016; Thone J., Thiel S., Gold R. et al., 2017], что, в свою очередь, сокращает продолжительность лактации.

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

Для купирования обострений в I триместре беременности использовались симптоматические препараты, во II триместре – короткие курсы глюкокортикоидов и симптоматические препараты. В III триместре обострений не было отмечено ни у одной пациентки. Использование глюкокортикоидов во II и III триместрах беременности для терапии тяжелых обострений РС не оказывает негативное влияние на плод [Ferrero S., Pretta S., Ragni N., 2004].

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

### **Контрацепция у женщин, больных РС**

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

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

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

обусловленной неврологическим заболеванием и объясняющей отказ от половой жизни или редкие половые контакты.

Таблица 5. Характеристика пациенток по группам, Me (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>)

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

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

Статистически значимое увеличение балла по шкале EDSS отмечено в группе пациенток, никогда не принимавших КОК (p<0,017). Среднегодовая скорость прогрессирования заболевания также была статистически значимо выше в данной группе по сравнению с пациентками, принимающими КОК до начала заболевания (p<0,017) (табл. 5). Вероятно, отсутствие гормональной контрацепции можно связать с эмоциональной опустошенностью пациенток, обусловленной неврологическим заболеванием и объясняющей отказ от половой жизни или редкие половые контакты.

В группе пациентов, применявших КОК до и после начала заболевания (II и III группы), наблюдается легкая степень инвалидизации в 65,4% и 100% случаев, соответственно, средняя степень инвалидизации – у 34,6% женщин II группы. Тяжелая степень инвалидизации не зарегистрирована ни у одной из этих пациенток.

Каждая 2-я пациентка I группы имела преимущественно среднюю или тяжелую степень инвалидизации (48,5% и 9,1% соответственно). Легкая степень инвалидизации отмечена только у 14 – 42,4% (ДИ 25,9-60,6) женщин.

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

В I группе женщин 19 – 57,6% (95%ДИ 39,4-75,1) использовали барьерные методы контрацепции; внутриматочные контрацептивы применяли только 3 пациентки – 9,1% (95%ДИ 2,4-25,5); не использовали контрацепцию ввиду отсутствия половой жизни 11 – 33,3% (95%ДИ 18,5-51,9) женщин, при этом степень инвалидизации по шкале EDSS у них была статистически значимо больше ( $p<0,001$ ), и, кроме того, имело место нарушение сексуальной функции и функции тазовых органов у 7 – 63,6% (95%ДИ 31,6-87,6) женщин. Сексуальной дисфункции в определенной степени способствуют связанные с РС физические нарушения: усталость, мышечная слабость, ограничения координации, боли, спастичность и нарушения чувствительности [Mahajan S. T., James R., Frasure H., 2014; Saguil A., Kane S., Farnell E., 2014; Kistic-Tepavcevic D., Pekmezovic T., Trajkovic G. et al., 2015; Dubey D., Sguigna P., Stüve O., 2016; Marck C. H., Jelinek P. L., Weiland T. J. et al., 2016; Newsome S. D., Aliotta P. J., Bainbridge J. et al., 2017; Kistic Tepavcevic D., Pekmezovic T., Dujmovic Basuroski I., 2017]. Нельзя недооценивать и роль эмоциональной опустошенности при данной патологии [Korostil M., Feinstein A., 2007; Marrie R. A., Horwitz R., Cutter G. et al., 2009; Cordeau D., Courtois F., 2014; Ghajarzadeh M., Jalilian R., Mohammadifar M. et al., 2014].

По сравнению с больными, никогда не использующими КОК, пациентки, принимавшие КОК до и после постановки диагноза РС, имели более низкие баллы по шкале EDSS, что согласуется с данными A. Sena et al. (2012). Кроме того, A. Alonso et al. (2005) установлено, что использование КОК до начала РС приводило к снижению заболеваемости РС на 40%, вероятно, в связи откладыванием времени появления первых симптомов.

### **Овариальный резерв при РС**

Овариальный резерв – важная составляющая репродуктивного потенциала женщины, это функциональный резерв яичника, определяющий способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой [Боярский К. Ю., 2005]. Овариальный резерв отражает

количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от многих факторов, влияющих как на количественные параметры фолликулярного аппарата, так и на регуляцию фолликулогенеза [Назаренко Т. А., Краснопольская К. В., 2013]. По данным R. Tal et al. (2017) для оценки овариального резерва необходимо проводить исследование концентрации ФСГ и АМГ, а также изучение структуры и объема яичников при ультразвуковом сканировании органов малого таза.

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

Таблица 6. Концентрации ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S у пациенток с РС молодого репродуктивного возраста, Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

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

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

Установлено, что высокая концентрация ФСГ соответствует более высокой степени инвалидизации по шкале EDSS (r=0,610, p<0,001) и продолжительности заболевания (r=0,267, p=0,021). Концентрация ФСГ>14 МЕ/мл выявлена у 9 – 23,7% (ДИ% 12,0-40,6) I группы, и у 20 – 54,1% (ДИ% 37,2-70,2) женщин II группы, при этом концентрации АМГ у этих пациенток составили 0,28 (0,22-0,31) и 0,23 (0,18-0,28) нг/мл соответственно. Кроме того, выявлено статистически значимое уменьшение объема яичников и фолликулярного антрального счета (ФАС) у пациенток обеих групп (p<0,05), при этом у пациенток II группы ФАС был достоверно ниже, чем у женщин I группы (p<0,05) (табл. 8).

Концентрации свободного тестостерона и ДГЭА-S у пациенток I и II групп были сопоставимы (p>0,05), в то время как увеличение концентрации ФСГ было значимо выше у пациенток II группы (p<0,001) (табл. 6).

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

Таблица 7. Концентрации ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S у пациенток с РС позднего репродуктивного возраста, Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

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

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

Таблица 8. Эхографические показатели состояния яичников в исследуемых группах; Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

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

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

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

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

Известно, что при РС имеют место нейроэндокринные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе. Не исключено, что нейроны гипоталамуса имеют рецепторы к

провоспалительному IL-1, продукция которого часто повышена при РС, поэтому в гипоталамусе происходит увеличение секреции кортиколиберина [Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2010], что в свою очередь усиливает выработку АКТГ гипофизом и продукцию кортизола и андрогенов надпочечниками. Однако, впоследствии по механизму «обратной связи» напротив происходит торможение дальнейшей секреции кортиколиберина и снижение концентрации кортизола и андрогенов, в том числе ДГЭА [Feinstein A. et al., 2007].

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

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

Таким образом, патология белого вещества головного мозга при РС, которая характеризуется структурно измененным и менее стабильным миелином, потерей аксонов, нарушением процессов ремиелинизации и развитием очагов с перифокальным отеком, во многом обусловлена нарушением синтеза половых стероидных гормонов как в периферических железах, так и на центральном уровне – нейростероидов [Leitner H., 2010]. Механизмы патогенеза ремиелинизации, вероятно, различны, поскольку течение этого процесса варьирует на разных стадиях РС и при различных формах заболевания.

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

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

Ядром дискриминантного анализа является построение дискриминантной функции (линейной комбинации независимых переменных), которая различает категории или группы зависимой переменной:

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

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

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

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

где F – прогнозная модель (значение дискриминантной функции).

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

**Пример:** Пациентка Т., 36 лет. EDSS = 4,0, скорость прогрессирования заболевания – 1,2, суммарный ФАС – 11, свободный тестостерон – 0,8 пг/мл, ДГЭА-S – 115 мкг/дл.

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

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

что свидетельствует о риске раннего снижения стероидсинтетической функции яичников.

При составлении математической модели учтены такие маркеры снижения овариального резерва, как ФСГ > 14 МЕ/мл,  $V_{я} < 8 \text{ см}^3$  [Назаренко Т. А., Краснопольская К. В., 2013].

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

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

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

## **ВЫВОДЫ**

1. По показателям распространенности РС среди женщин Томская область относится к зоне высокого риска. На контрольный день 01.01.2017 г. зарегистрировано 297 женщин с достоверным диагнозом РС, распространенность составила 51,2 случая, заболеваемость – 1,5 случая на 100 тыс. женского населения. При сравнении с распространенностью РС среди женщин в 2010 году (32,2 случая на 100 тыс. населения) мы наблюдаем увеличение этого показателя в 1,6 раза, что связано не только и истинным ростом заболеваемости, но и изменением диагностических критериев.
2. Менструальная функция у женщин с ремиттирующим типом течения РС не нарушена, при этом в 58,7% случаев в конце второй фазы цикла наблюдаются повышенная слабость, утомляемость, головная боль, что обусловлено как ухудшением клинического течения РС, так и предменструальным синдромом.
3. У женщин с ремиттирующим РС, применявших КОК до и после начала заболевания, наблюдается легкая степень инвалидизации в 65,4% и 100% случаев, соответственно, тяжелая степень инвалидизации не зарегистрирована, что свидетельствует о нейропротективном действии эстрогенного и гестагенного компонентов.
4. Социальная изолированность (более половины женщин не состояли в браке) и эмоциональная нестабильность увеличивают частоту добровольного бесплодия и бездетности у женщин с РС в 21,3% и 32% случаев, соответственно.
5. В раннем и позднем репродуктивном возрасте у пациенток с РС наблюдается увеличение концентрации ФСГ на 57,6% и 58,8%, снижение концентрации свободного тестостерона на 45,5% и 42,1% и ДГЭА-S на 39,3% и 46,5%, соответственно, а также достоверное снижение концентрации АМГ и уменьшение объема яичников и ФАС, что свидетельствует о снижении стероидсинтетической функции яичников, раннем снижении овариального резерва и может служить причиной нарушения фертильности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Методом выбора контрацепции у женщин с РС с учетом положительного терапевтического эффекта являются КОК. В случае тяжелой инвалидизации, сопровождающейся низкой двигательной активностью, при использовании КОК показан мониторинг системы гемостаза и профилактика тромбофилии (согласно Клиническим рекомендациям по профилактике тромбоэмболических синдромов ГОСТ Р 56377-2015 от 01.03.2016).
2. Для оценки риска раннего снижения овариального резерва у женщин с РС рекомендовано использование прогностической модели с учетом предикторов формирования недостаточности гонад, таких как баллы по шкале EDSS, среднегодовая скорость прогрессирования заболевания, концентрации ФСГ, свободного тестостерона, ДГЭА-S и количество антральных фолликулов.
3. Основным принципом ведения пациенток с РС является персонифицированный подход. При планировании беременности необходимо совместное консультирование гинекологом и неврологом, обеспечение высокого уровня информированности.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. О.А. Тихоновская, А.Ю. Пинчук, В.М. Алифирова, Н.Ф. Мусина. Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – №2. – 2014. – С.46-50. ИФ (РИНЦ) = 0,564
2. А.Ю. Пинчук, О.А. Тихоновская, В.М. Алифирова. Роль рассеянного склероза в формировании нарушений менструального цикла // Актуальные проблемы медицины 21 века: сб. статей Международной научно-практической конференции / научный центр «Аэтерна» – 2014. – С. 40-42.
3. O. Tikhonovskaya, A. Pinchuk, V. Alifirova, I. Zhukova, M. Titova, E. Terskikh. The assessment of reproductive health of women with multiple sclerosis // Multiple sclerosis Journal, 2014 – Vol. 20. – Issue 7. – P. 1007 (abstract).
4. Alifirova V., Terskikh E., Titova M., Zhukova I., Nikitina M., Izhboldina O., Ryazantseva A., Pinchuk A., Pavlova E. The School of Health for patients with MS in Tomsk region of Russian Federation // Multiple sclerosis Journal, 2014 – Vol. 20. – Issue 7. – P. 985 (abstract).
5. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифирова В.М. Реализация репродуктивной функции женщин, страдающих рассеянным склерозом. **Акушерство, гинекология и репродукция.** – №4. – 2014. – С. 73. ИФ (РИНЦ) = 0,727
6. Kochetkova A.Y., Tikhonovskaya O.A., Alifirova V.M. Planning pregnancy in women with multiple sclerosis // French journal of science and education. – №1. – 2014. – P. 67-69.

7. Kochetkova A.Y., Tikhonovskaya O.A., Alifirova V.M. Menstrual irregularities in women with multiple sclerosis. International scientific conference SCIENCE, TECHNOLOGY AND LIFE – 2014: Czech Republic, Karlovy Vary, 27-28 December 2014. – P. 984-991.

8. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифирова В.М. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на течение рассеянного склероза // **Современные проблемы науки и образования.** – № 6. – 2015; URL: <http://www.science-education.ru/130-22818>. ИФ (РИНЦ) = 0,402

9. Алифирова В.М., Титова М.А., Мальцева А.Н., Николаева Т.Н., Мусина Н.Ф., Кочеткова А.Ю. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с рассеянным склерозом в Томской области // *Нейроиммунология.* – №1-2. – Т.ХIII – 2016. – С. 13-14.

10. Kochetkova A. The effect of combined oral contraceptives on the course of multiple sclerosis // The official Journal of the European Society of Contraception and Reproductive Health. – Vol. 21. – Suppl. 1. – 2016. – P. 123-124 (abstract).

11. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифирова В.М. Особенности течения беременности и родов женщин Томской области, больных рассеянным склерозом // **Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.** – №9. – Т.18 – 2016. – С. 23-26. ИФ (РИНЦ) = 0,193

12. Тихоновская О.А., Кочеткова А.Ю., Алифирова В.М. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом // **Acta biomedica scientifica.** – №5. – Т.2 – 2017. – С. 26-31. DOI: 10.12737/article\_59e85954b59223.59077292. ИФ (РИНЦ) = 0,223

13. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифирова В.М. Оценка риска снижения стероидсинтетической функции яичников у женщин, больных рассеянным склерозом // **Вестник новых медицинских технологий** (Journal of New Medical Technologies). – №4. – Т.24 – 2017. – С. 53-55. ИФ (РИНЦ) = 0,5881.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

РС – рассеянный склероз

АМГ – антимюллеров гормон

ЦНС – центральная нервная система

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

ИФА – иммуноферментный анализ

ФС – функциональная система

СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ДГЭА – дигидроэпиандростерон

ДГЭА-S – дигидроэпиандростерона сульфат

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

IL – интерлейкин

ОР – относительный риск

EDSS – расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale)

ФАС – фолликулярно-антральный счет