

# ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117-2024.72.60-70>



### О.Д. ШУЛЬГА

д. мед. н., доцентка кафедри внутрішньої та сімейної медицини Волинського національного університету імені Лесі Українки, завідувачка відділення неврології КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна  
ORCID: 0000-0002-4513-9028

### М.І. ГРИЦЬКО

к. мед. н., асистентка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, завідувачка філії Медичного центру «Мати та дитина», м. Львів, Україна  
ORCID: 0000-0002-4031-2194

### А.С. РОМАНЮК

лікарка-інтернка неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна  
ORCID: 0000-0002-2378-0770

### О.Г. КОЦЮБА

лікарка-інтернка неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна  
ORCID: 0000-0002-6278-0466

Контакти:

Шульга Ольга Дмитрівна  
43005, Луцьк,  
просп. Грушевського, 21.  
Email: [shulgaolga@ukr.net](mailto:shulgaolga@ukr.net)

### ВСТУП

Розсіяний склероз (РС) є набутим інвалідизувальним мультифакторним неврологічним захворюванням, що здебільшого діагностується в молодих людей репродуктивного віку. Захворюваність на РС наразі зростає в усьому світі. Наприклад, кількість пацієнтів із РС у світі збільшилась із 2,3 млн у 2013 р. до 2,8 млн у 2020 р. [1].

В Україні частка жінок серед хворих на РС становить 67%, чоловіків – 33%, що відповідає світовій статистиці [1]. Імовірно, така різниця обумовлена комплексною взаємодією як гормональних і генетичних чинників, так і впливом навколишнього середовища [2, 3]. Отже, хвороба наразі більш інтенсивно поширюється серед жінок, ніж серед чоловіків, і зазвичай починається в репродуктивному віці. Тому останніми роками питання, пов'язані з фертильністю та вагітністю при РС, зацікавлюють фахівців дедалі більше.

Більшість досліджень не засвідчує зниження фертильності в жінок із раннім контрольованим РС [4–6]. Для оцінки фертильності здебільшого використовують вимірювання оваріального резерву, маркером якого є рівень антимюллерового гормону (АМГ) в сироватці крові. За результатами кількох досліджень не виявлено суттєвої різниці між рівнями АМГ у жінок із РС та в здорових представниць контрольної групи [5, 7]. Проте також важливо враховувати наявність сексуальної дисфункції в пацієток із РС, яка часто є причиною зниження якості життя [8]. Різні дослідження засвідчують поширеність сексуальної дисфункції на рівні 40–80% у жінок і 50–90% у чоловіків із РС [9]. У чоловіків найчастішими симптомами є еректильна дисфункція та розлади еякуляції [9–11]. Жінки ж зазначають втрату чутливості в ділянці геніталій, яка супроводжується зниженням лібідо, що впливає на фертильність [8].

Існують докази того, що РС не впливає на перебіг вагітності, а також відсутні дані про збільшення частоти асоційованих із захворюванням спонтанних абортів, мертворожень, кесарських розтинів, передчасних пологів і вроджених вад [12–15]. Загальний ризик рецидивів РС знижується під час ва-

гітності [16]. Проте на активність РС під час вагітності може впливати попередній перебіг захворювання, ефективність і тривалість застосування препаратів хворобо-модифікувальної терапії (ХМТ) [16].

Серед пацієток із РС спостерігається зниження кількості вагітностей, що можна пояснити страхом перед розвитком ускладнень, ризиком передачі захворювання нащадкам та впливом функціональних і когнітивних порушень на якість догляду за дитиною [4, 17, 18]. Також жінки часто змушені відкладати планування вагітності на більш пізній вік у зв'язку з призначенням терапії з потенційно несприятливою побічною дією на плід, необхідністю стабілізації захворювання й зниження його активності [4, 14, 17, 18]. Як наслідок усіх цих чинників жінки з РС частіше за інших потребують застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [19].

**Мета огляду:** розгляд алгоритму застосування мультидисциплінарного підходу (з погляду як неврології, так і гінекології) для планування вагітності в пацієток із РС та надання відповідної доказової інформації для проведення консультацій щодо підбору методів ДРТ.

### АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Для досягнення поставленої мети аналізувалися наукові джерела щодо цього питання з таких медичних баз даних: PubMed, Medscape, Scopus та Web of Science.

### Консультавання перед зачаттям

Оскільки РС є невилковним захворюванням, пацієнти змушені постійно відчувати труднощі з прийняттям нової реальності й необхідністю давати собі раду у зв'язку з нею. Тому вже на перших кроках пацієнтки з РС до вагітності медичні фахівці повинні переконатися, що вона не тільки налаштована на адаптацію до хронічної хвороби, а й розуміє її непередбачувану природу [20, 21].

Згідно з рекомендаціями групи іспанських неврологів та гінекологів, важливим є раннє консультавання жінок репродуктивного віку, оскільки вік у пацієток із РС, як і в загальній популяції, є основним чинником, який впли-

ває на фертильність [22, 23]. Консультації найкраще проводити для обох партнерів із метою діагностики можливих проблем із фертильністю [22]. Відомо, що деякі препарати для ХМТ, особливо з імуносупресивним механізмом (наприклад, мітоксантрон, азатиоприн, алемтузумаб), асоціюються з потенційним ризиком розвитку дисплазії шийки матки, тому пацієнткам із РС слід проводити цитологічний скринінг на патологію шийки матки [22, 24, 25].

Консультавання повинно також охоплювати обговорення безпеки ХМТ до та під час вагітності. Зазвичай під час вагітності не рекомендується використовувати ХМТ. Оскільки частота рецидивів РС під час вагітності часто зменшується, більшість жінок може безпечно відмовитися від ХМТ [16]. Попри це, лікування деякими препаратами ХМТ може бути розглянуто з урахуванням рівня активності захворювання та ймовірності рецидиву чи прогресування інвалідності без застосування препарату, і має містити оцінку користі / ризику для матері [26, 27]. За наявності клінічних показань можна розглянути для застосування під час вагітності такі препара-

ти: інтерферон бета та глатирамеру ацетат – протягом усієї вагітності, наталізумаб – до III триместру [22, 28]. Також перед зачаттям необхідно дотримуватись рекомендованих періодів виведення конкретного препарату ХМТ [22, 26, 28] (табл.).

Окрім наведених у таблиці, існує група нових високо-ефективних препаратів для лікування РС, які сьогодні проходять клінічні дослідження, – інгібітори тирозинкінази Брутона (іТКБ). Наразі невідомо, чи шкодить терапія іТКБ вагітним жінкам або виношуваним дітям, у зв'язку з чим усі пацієнтки, які беруть участь у клінічних дослідженнях, повинні дотримуватись подвійної контрацепції від початку дослідження плюс 30 днів після прийому останньої дози препарату. Подвійна контрацепція полягає у поєднанні високоєфективних протизаплідних засобів (наприклад, комбінованих оральних контрацептивів, внутрішньоматкових контрацептивів, імплантів) і бар'єрного методу. Пацієнти чоловічої статі повинні погодитись не зачинати дитину і не бути донорами сперми від початку дослідження і до завершення 90 днів після прийому ос-

**Таблиця.** Дані щодо впливу ХМТ на вагітність, періоди виведення препаратів ХМТ

Препарат	Рекомендований період виведення	Використання під час вагітності
<b>Інтерферони</b> Інтерферон бета-1a [26, 29] Інтерферон бета-1b [26, 30]	2 тижні	Тільки за умови, що користь перевищує ризик
<b>Глатирамеру ацетат</b> [26, 31]	Відсутній	Тільки за умови, що користь перевищує ризик
<b>Фумарати</b> Диметилу фумарат [26, 32] Дироксимелу фумарат [26, 33] Монометилу фумарат [26, 34]	1 тиждень	Не рекомендується
<b>Модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора</b> Фінголімод [26, 35] Сипонімод [26, 36] Озанімод [26, 37] Понесімод [26, 38]	Фінголімод: 2–3 місяці Сипонімод: 2 тижні Озанімод: 3 місяці Понесімод: 1 тиждень	Модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора не рекомендовані Ризик відновлення активності захворювання Перед припиненням контрацепції розгляньте можливість переходу на препарат моноклональних антитіл
<b>Кладрибін</b> [26, 39]	6 місяців	Не рекомендується
<b>Терифлунолід</b> [26, 40]	Необхідна процедура швидкого виведення: холестирамін 8 г кожні 8 год перорально протягом 11 днів (якщо погана переносимість, то зменшити дозу до 4 г кожні 8 год) або порошок активованого вугілля 50 г кожні 12 год протягом 11 днів до концентрації в сироватці крові нижче ніж 0,02 мг/л	Не рекомендується
<b>Наталізумаб</b> [26, 41]	2–3 місяці	Зазвичай не рекомендується використовувати, у певних випадках можливе застосування до III триместру
<b>Моноклональні антитіла до CD20</b> Окрелізумаб [26, 42] Офатумумаб [26, 43] Ритуксимаб [26, 44] Ублітуксимаб [26, 45]	Окрелізумаб: 12 місяців Офатумумаб: 6 місяців Ритуксимаб: 12 місяців Ублітуксимаб: 6 місяців	Зазвичай не рекомендується. Хоча дані наразі обмежені, проте, беручи до уваги фармакокінетику цих препаратів, низький ризик переходу через плаценту протягом I триместру та обнадійливий постмаркетинговий клінічний досвід, їх також можна розглянути для жінок з високоактивним РС у кожному окремому випадку [22, 47]
<b>Алемтузумаб</b> [26, 46]	4 місяці	Не рекомендується

танньої дози препарату, а також так само дотримуватися подвійної контрацепції [48, 49].

Отже, важливо зауважити, що консультування перед зачаттям жінок із РС є складним завданням, що вимагає інтеграції медичних фахівців. Важливим елементом цього процесу є прийняття рішення пацієнткою з огляду на думку як невролога, так і гінеколога. Враховуючи особливості РС та його можливий вплив на репродуктивну систему, невролог і гінеколог повинні спільно аналізувати медичну історію жінки й розглядати доступні стратегії лікування. Такий підхід дозволяє сформулювати ґрунтовні та інформовані рішення щодо планування вагітності, забезпечуючи при цьому максимальний рівень безпеки для обох партнерів та майбутньої дитини.

## Застосування ДРТ

Згідно з даними ВООЗ, близько 17,5% дорослого населення світу стикається з непліддям [50]. Ця проблема не оминає й пацієнтів із РС. Жінкам із РС діагноз непліддя встановлюється частіше порівняно з жінками без РС (8,5% проти 8,1%;  $p = 0,0006$ ) [51].

Необхідно пам'ятати про таку причину непліддя, як передчасне виснаження яєчників (ПВЯ). Це стан, за якого розвивається втрата функції яєчників у віці до 40 років. Причини виникнення ПВЯ залишаються невизначеними, проте відомо, що від 4 до 30% випадків мають аутоімунне походження. Найбільш пов'язані з ПВЯ захворювання щитовидної залози (гіпотиреоз, тиреоїдит Хашимото, хвороба Грейвса), однак повідомлялося про випадки ПВЯ, асоційовані з іншими аутоімунними хворобами, зокрема з РС. Пацієнтки з ПВЯ мають низькі шанси (від 5 до 10%) завагітніти та виносити дитину. Це пояснюється тим, що яєчники можуть продовжувати працювати з перебоями протягом певного часу. Інші ж пацієнтки можуть завагітніти за допомогою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), але з використанням донорських яйцеклітин [52].

Загалом для подолання непліддя було успішно розроблено низку клінічних методів лікування із використанням ДРТ. Їх застосування набуває швидкого поширення, так, наразі відомо про більше ніж сім мільйонів пологів у всьому світі, проведених із залученням таких технологій [53]. ДРТ використовуються для досягнення вагітності поза природним процесом зачаття. За визначенням Центрів із контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ДРТ – це будь-які методи лікування, пов'язані з фертильністю, за яких проводять маніпуляції з репродуктивними клітинами чи ембріонами [54].

Відповідно до рекомендацій групи іспанських неврологів та гінекологів, жінки віком до 35 років мають намагатися завагітніти природним шляхом протягом року, а жінки старше 35 років – упродовж 6–12 місяців [22].

Відомо, що гормональні зміни під час вагітності можуть модулювати частоту рецидивів РС зі зниженням ризику під час вагітності, особливо в III триместрі, з подальшим підвищенням ризику протягом перших 3 місяців після пологів [55]. ДРТ так само пов'язані зі значними гормональними коли-

ваннями, і тому постає питання щодо їхнього впливу на частоту рецидивів захворювання. Раніше проводилося кілька досліджень, які показали збільшення річної частоти рецидивів РС після ЕКЗ [56, 57]. Проте ці дослідження мали кілька обмежень: занадто малий розмір вибірки та ризику упереженості відбору [57].

Одне з найбільших досліджень ризику рецидиву в жінок з РС після ЕКЗ, що проводилося у Франції з 1 січня 2010 року по 31 грудня 2015 року, не виявило підвищення ризику рецидиву після ЕКЗ загалом, а продовження лікування ХМТ до процедури ЕКЗ було визначальним чинником у зниженні ризику рецидиву [57]. За результатами загальнонаціонального когортного дослідження в Данії, жінки, які пройшли лікування ДРТ, не мали підвищеного ризику розвитку РС порівняно з жінками, які народили дітей без ДРТ [58].

Вибір методу ДРТ слід розглядати індивідуально для кожної окремої пацієнтки або пари. Серед основних методів ДРТ виділяють: внутрішньоматкову інсеминацію (ВМІ) та ЕКЗ [59]. ВМІ – це процедура, під час якої оброблена та концентрована рухлива сперма вводиться безпосередньо в порожнину матки [59]. ЕКЗ – це цикл процедур, під час яких ооцити вилучаються з фолікулів яєчників, запліднюються *in vitro*, а отриманий ембріон(-и) переноситься в матку [59]. Підвиди ЕКЗ можна класифікувати наступним чином [59]:

- інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда (ICSI – intracytoplasmic sperm injection) – це процедура *in vitro*, під час якої одиничний сперматозоїд вводиться в цитоплазму ооцита;
- інтрафаллопієве перенесення гамет (GIFT – gamete intrafallopian transfer) – процедура *in vitro*, під час якої обидві гамети (ооцит і сперматозоїд) переносяться в маткову трубу;
- інтрафаллопієве перенесення зиготи (ZIFT – zygote intrafallopian transfer) – процедура *in vitro*, під час якої зигота переноситься в фаллопієву трубу;
- допоміжний хетчинг – процедура *in vitro*, під час якої блискуча оболонка ембріона штучно стоншується або перфорується хімічним, механічним чи лазерним шляхом для полегшення його прикріплення в порожнині матки.

## Екстракорпоральне запліднення

Якщо порівнювати ЕКЗ і ВМІ, то процедура ВМІ є більш економічно вигідною, проте коефіцієнт живонароджуваності на цикл ЕКЗ-ICSI з перенесенням щонайбільше одного ембріона є вищим, ніж при ВМІ [60, 61]. Відомо, що найбільш частим і серйозним ятрогенним ускладненням під час проведення ДРТ є багатоплідна вагітність, яка може бути причиною збільшення материнської захворюваності, а також захворюваності та смертності як плода, так і новонародженої дитини [22, 62, 63]. Найважливішими материнськими ускладненнями є прееклампсія, гестаційний діабет, передчасні пологи [22]. Ризики для плода – вроджені вади розвитку, передчасні пологи, церебральний параліч [22, 64]. Хоча критерії вибору конкретного методу ДРТ у пацієнок із РС не відрізняються від загаль-

ної популяції, проте, зважаючи на зазвичай старший вік жінок із РС, важливо уникати багатоплідної вагітності [22]. ICSI як підвид ЕКЗ є найбільш використовуваним методом у лікуванні безпліддя в розвинених країнах [65, 66]. Крім того, застосування практики перенесення одного ембріона (SET – single embryo transfer) під час ЕКЗ-ICSI дозволить уникнути ризику багатоплідної вагітності, зокрема і в пацієнток із РС [63, 67].

Цікаво, що політика перенесення ембріонів відрізняється в різних країнах. Наприклад, у Швеції SET є обов'язковим, за винятком випадків низького ризику, коли дозволяється перенесення двох ембріонів [63].

Процес ЕКЗ-ICSI складається з чотирьох етапів:

- 1) попередні консультації;
- 2) стимуляція яєчників та індукція овуляції;
- 3) отримання ооцитів та ЕКЗ;
- 4) підготовка ендометрія та перенесення ембріона [22].

Під час попередніх консультацій клініцисти аналізують вік пацієнтки, маркери оваріального резерву, зокрема кількість антральних фолікулів, рівні АМГ та/або рівні раннього фолікулостимулювального гормону та естрадіолу, щоб визначити початкову дозу гормональних препаратів для стимуляції яєчників [68]. Більшість стимуляцій яєчників під час ЕКЗ супроводжуються антагоністами гонадотропного рилізінг-гормону (ГнРГ), які вважаються безпечнішими, ніж агоністи ГнРГ, для запобігання неконтрольованому викиду лютеїнізувального гормону та овуляції [69].

Наступним етапом є індукція овуляції, що здійснюється за допомогою хоріонічного гонадотропіну, агоніста ГнРГ або обох, що впливає на остаточне дозрівання ооцитів [22]. У пацієнток із РС ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників слід звести до мінімуму шляхом використання агоніста ГнРГ замість хоріонічного гонадотропіну на етапі індукції овуляції та шляхом відтермінування перенесення ембріона (кріоконсервація або перенесення в наступних циклах) [22, 70].

Максимальна кількість стимуляцій, відповідно до рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), має бути до трьох повних циклів ЕКЗ [71]. Хоча кількість отриманих ооцитів все ще є предметом дебатів протягом останніх років, імовірно, найбільш доцільним вважається вилучення 10–15 ооцитів [72]. Після вилучення ооцити можуть бути кріоконсервовані або запліднені *in vitro* попередньо підготовленим зразком сперми партнера або донора [22]. Потім отримані ембріони можна перенести в той самий цикл або кріоконсервувати, якщо це необхідно [22]. Як відомо, нещодавня оптимізація процесів кріоконсервації дозволила отримати еквівалентні результати кумулятивного коефіцієнта живонароджуваності для розморожених та свіжих ембріонів [73]. Така технологія дає можливість зменшити кількість ембріонів для перенесення, що дозволить пацієнтам із РС уникнути ризику багатоплідної вагітності та послабити психологічний вплив потенційної невдалої імплантації [22].

Якщо в парі, яка висловила бажання стати батьками, є чоловік із РС, вибір методики ДРТ розглядається так само індивідуально. Відомо, що препарати ХМТ не впливають на чоловічу фертильність і зазвичай не скасовуються [74]. Проте, якщо вплив ХМТ на якість сперми доведено, терапію можна змінити, і після очікування потенційного періоду вимивання попереднього препарату, зразок сперми пацієнта можна заморозити [22]. Не слід забувати й про те, що у чоловіків із РС може бути сексуальна дисфункція, яка найчастіше проявляється ерекційною дисфункцією та розладами еякуляції [8, 9, 10]. У таких випадках зразок сперми для ЕКЗ може бути отриманий шляхом біопсії яєчка, якщо в пацієнта є проблеми з еякуляцією [22]. Електро-еякуляція є найбільш часто використовуваним методом для отримання сперматозоїдів у чоловіків з анеякуляцією (неможливість еякуляції, незважаючи на ерекцію; цей стан займає 72% випадків чоловічого безпліддя внаслідок статевої дисфункції) [75]. Процедура електроеякуляції проводиться під загальним знеболенням і передбачає наступні етапи [76]:

- 1) випорожнюється сечовий міхур за допомогою катетера;
- 2) встановлюється ректальний пристрій-стимулятор, який розміщується поруч із простатою;
- 3) пристрій активується й відбувається легка початкова електрична стимуляція, через одну-дві секунди подача струму припиняється;
- 4) цикл стимуляції повторюється, з поступовим збільшенням інтенсивності до настання еякуляції (зазвичай 2–3 цикли);
- 5) за допомогою катетера збирається сім'яна рідина;
- 6) забирається катетер і пристрій для стимуляції.

### Кріоконсервація ооцитів

Кріоконсервація ооцитів (ККО) є порівняно новим методом ДРТ, який може бути корисним для жінок із РС, особливо тих, які змушені відкладати своє бажання завагітніти у зв'язку з прийомом препаратів ХМТ. Однак рання вагітність (як наслідок раннього консультування щодо зачаття) є більш економічно ефективною, ніж ККО [22].

Процедура ККО подібна до методики ЕКЗ з використанням тих самих препаратів для стимуляції яєчників. Однак, на відміну від ЕКЗ, незапліднені ооцити швидко заморожуються (вітрифікуються) і можуть залишатися такими безмежно довго. Крім того, як згадувалося вище, ооцити можуть бути запліднені перед вітрифікацією з наступною кріоконсервацією отриманих ембріонів [22].

Жінки з РС, яким проводиться процедура ККО, повинні відповідати певним критеріям. По-перше, ККО має найвищі шанси на успіх, якщо проводити її в більш ранньому віці [77]. ККО рекомендована жінкам 35–37 років і молодше, зокрема у віці 37 років ККО має найбільшу перевагу [77]. По-друге, для ККО необхідним є хороший або помірний оваріальний резерв, оцінений за рівнями АМГ та кількістю антральних фолікулів [22, 77, 78]. Жінки з РС, які відповідають цим критеріям, можуть скористатися процедурою ККО, особливо якщо їм потрібно відкласти материнство на один або більше років.

# МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## ВИСНОВКИ

Пацієнтки з РС часто уникають вагітності через страх ускладнень, а також через те, що не знають про позитивний зв'язок між вагітністю та хворобою і про можливість використання препаратів ХМТ (інтерферон бета, глатирамеру ацетат, наталізумаб і моноклональні антитіла), нешкідливих для матері та плода. Існують докази того, що РС не впливає на перебіг вагітності чи на збільшення частоти спонтанних абортів, мертвонароджень, кесарських розтинів, вроджених вад розвитку. Тому впровадження ранніх консультацій та надання відповідної доказової інформації для пар, які планують вагітність, є дуже важливим із погляду максимально повного інформування пацієнтів. Консультування обов'язково має охоплювати обговорення безпеки ХМТ до та під час вагітності та періодів виведення конкретного препарату.

У зв'язку з проблемою непліддя, а також через більш пізній вік планування вагітності жінки з РС частіше потребують використання ДРТ, ніж загальна популяція жінок. ICSI як підвид ЕКЗ є найбільш доцільним методом ДРТ для пацієнок із РС, зокрема із застосуванням практики перенесення одного ембріона для уникнення ризику багатоплідної вагітності. Задля запобігання ускладнень біль-

шість стимуляцій яєчників під час ЕКЗ рекомендується виконувати антагоністами ГнРГ. За сексуальної дисфункції в чоловіків із РС, що проявляється розладами еякуляції, зразок сім'яної рідини для ЕКЗ може бути зібрано шляхом біопсії яєчка чи електроеякуляції. Новітні методи ДРТ, зокрема кріоконсервація ооцитів або ембріонів, можуть бути допоміжними для жінок із РС, які воліють відкласти материнство на один або більше років. Проте для проведення процедури жінці необхідно відповідати певним критеріям: вік до 35–37 років, хороший або помірний оваріальний резерв.

Таким чином, для забезпечення підбору оптимальних процедур на кожному етапі ведення пацієнтів, як чоловіків, так і жінок, які планують вагітність, вирішальне значення має мультидисциплінарний підхід, що передбачає спільну роботу неврологів та гінекологів. Також постає питання формування спеціалізованих мультидисциплінарних відділень (з огляду на можливості системи охорони здоров'я в нашій країні) з метою найкращої координації різних фахівців задля повного задоволення потреб пацієнтів із РС.

## Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Reproductive Endocrinology  
editorial team  
congratulates  
its member

Professor M. Matecki  
on becoming Vice-Rector of  
the Jagiellonian University  
for Medical College.

Our team wishes  
Professor further  
accomplishments in his  
scientific and clinical work,  
confident that his  
leadership and expertise  
will continue to enrich both  
the academic and medical  
communities.



M. Matecki  
Professor

# ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN MULTIPLE SCLEROSIS

## LITERATURE REVIEW

### INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an acquired disabling multifactorial neurological disease that is predominantly diagnosed in young people of reproductive age. The global incidence and prevalence of MS are on the rise. For instance, the number of MS patients worldwide has grown from 2.3 million in 2013 to 2.8 million in 2020 [1].

In Ukraine, women comprise 67% of MS patients, while men account for 33%, corresponding to global statistics [1]. This disparity is likely due to a complex interaction of hormonal, genetic, and environmental factors [2, 3]. Consequently, MS is more prevalent among women, typically manifesting during their reproductive years. As a result, there has been growing interest in recent years regarding fertility and pregnancy issues in MS patients.

Most studies indicate that early controlled MS does not significantly reduce fertility in women [4–6]. Fertility is commonly assessed by measuring ovarian reserve, which is indicated by the level of anti-Müllerian hormone (AMH) in blood serum. Research has shown no significant difference in AMH levels between women with MS and healthy controls [5, 7]. However, sexual dysfunction in MS patients is an important consideration, as it often leads to a reduced quality of life [8]. Studies report sexual dysfunction prevalence rates of 40–80% in women and 50–90% in men with MS [9]. Among men, the most frequent symptoms are erectile dysfunction and ejaculation disorders [9–11]. Women with MS often experience a loss of sensitivity in the genital area and a decrease in libido, both of which can impact fertility [8].

Evidence suggests that MS does not impact the course of pregnancy, with no increased incidence of spontaneous abortions, stillbirths, Caesarean sections, preterm births, or birth defects associated with the disease [12–15]. In fact, the overall risk of MS relapse decreases during pregnancy [16]. However, MS activity during pregnancy can be influenced by the previous course of the disease and the effectiveness and duration of disease-modifying therapy (DMT) [16].

Among patients with MS, the number of pregnancies is reduced, likely due to fears of developing complications, the risk of transmitting the disease to offspring, and the impact of functional and cognitive impairments on child care [4, 17, 18]. Additionally, women often delay pregnancy planning until a later age due to the need for therapy that may adversely affect the fetus, as well as the necessity to stabilize the disease and reduce its activity [4, 14, 17, 18]. Consequently, women with MS are more likely to require the use of assisted reproductive technologies (ART) [19].

**Objective of the review:** to examine the algorithm for using a multidisciplinary approach, incorporating both neurology and gynecology perspectives, in pregnancy planning for patients with MS. Additionally, it aims to provide relevant evidence to guide consultations on the selection of ART.

### LITERATURE REVIEW

To achieve the goal, scientific sources on the topic were analyzed from the following medical databases: PubMed, Medscape, Scopus, and Web of Science.

### *Preconception counseling*

Given that MS is an incurable disease, patients have to continuously experience the challenges of accepting and managing their new reality. Therefore, at the initial stages of pre-pregnancy planning, medical professionals must ensure that the patient is not only prepared to adapt to living with a chronic condition but also understands its unpredictable nature [20, 21].

According to recommendations from a group of Spanish neurologists and gynecologists, early counseling for women of reproductive age is crucial, as age is a significant factor affecting fertility in MS patients, just as it is in the general population [22, 23]. Counseling should ideally involve both partners to diagnose potential fertility issues [22]. Additionally, some disease-modifying therapies (DMTs), particularly those with an immunosuppressive mechanism (e.g., mitoxantrone, azathioprine, alemtuzumab), carry a potential risk of cervical dysplasia. Therefore, MS patients should undergo cytological screening for cervical pathology [22, 24, 25].

### O.D. SHULGA

MD, associate professor of the Department Internal and Family Medicine Volyn National Lesya Ukrainka University, head of the Neurology Department, CE "Volyn Regional Clinical Hospital", Lutsk, Ukraine  
ORCID: 0000-0002-4513-9028

### M.I. HRYTSKO

PhD, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, head of the IVF Department, Medical Center "Mother and Child", Lviv, Ukraine  
ORCID: 0000-0002-4031-2194

### A.S. ROMANIUK

intern, Neurology Department, CE "Volyn Regional Clinical Hospital", Lutsk, Ukraine  
ORCID: 0000-0002-2378-0770

### O.G. KOTSIBUBA

intern, Neurology Department, CE "Volyn Regional Clinical Hospital", Lutsk, Ukraine  
ORCID: 0000-0002-6278-0466

### Contact:

Olga Shulga  
43005, Lutsk,  
21 Hrushevskoho avenue  
Email: shulgaolga@ukr.net

Counseling should also encompass a thorough discussion regarding the safety of DMT before and during pregnancy. Generally, DMT is not recommended during pregnancy. Given that the relapse rate of MS typically decreases during pregnancy, many women can safely discontinue DMT during this time [16]. Nevertheless, the consideration of treatment with certain DMT drugs may be warranted depending on the disease activity level and the risk of relapse or disability progression without treatment. This decision should involve a thorough benefit/risk assessment for the mother [26, 27]. In cases where there are clinical indications, the following drugs can be considered for use during pregnancy: interferon beta and glatiramer acetate throughout pregnancy, and natalizumab until the third trimester [22, 28]. Before conception, it is essential to adhere to the recommended withdrawal periods for specific DMT drugs [22, 26, 28] (Table).

In addition to the drugs listed in the table, there is a group of new highly effective treatments for MS currently undergoing clinical trials: the Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTK inhibitors). It is currently unknown whether BTK inhibitor therapy poses risks to pregnant women or unborn children. Therefore, all patients participating in these clinical trials must use dual contraception from the beginning of the study until 30 days after taking the last dose of the drug. Dual contraception involves the use of a highly effective

contraceptive method (such as combined oral contraceptives, intrauterine devices, or implants) along with a barrier method. Male patients must agree not to father a child or donate sperm from the start of the study until 90 days after the last dose of the drug, and they must also adhere to dual contraception [48, 49].

Therefore, it is important to note that preconception counseling for women with MS is a complex task that requires the cooperation of medical professionals. An important element of this process is the patient's decision-making based on the opinion of both the neurologist and the gynecologist. Given the specifics of MS and its potential impact on the reproductive system, the neurologist and gynecologist should collaboratively review the woman's medical history and consider available treatment strategies. This joint approach ensures thorough and informed decisions about pregnancy planning, maximizing safety for both partners and the future child.

### *Use of assisted reproductive technologies*

According to WHO data, approximately 17.5% of the world's adult population face infertility [50]. This issue also affects patients with MS. Women with MS are diagnosed with infertility more often compared to women without MS (8.5% versus 8.1%;  $p = 0.0006$ ) [51].

**Table.** Data on the impact of DMT on pregnancy, withdrawal periods of DMT drugs

Drug	Recommended withdrawal period	Use during pregnancy
<b>Interferons</b> Interferon beta-1a [26, 29] Interferon beta-1b [26, 30]	2 weeks	Only if the benefit outweighs the risk
<b>Glatiramer acetate</b> [26, 31]	Absent	Only if the benefit outweighs the risk
<b>Fumarates</b> Dimethyl fumarate [26, 32] Diroxymel fumarate [26, 33] Monomethyl fumarate [26, 34]	1 week	Not recommended
<b>Modulators of the sphingosine-1-phosphate receptor</b> Fingolimod [26, 35] Siponimod [26, 36] Ozanimod [26, 37] Ponesimoda [26, 38]	Fingolimod: 2–3 months Siponimod: 2 weeks Ozanimod: 3 months Ponesimod: 1 week	Modulators of the sphingosine-1-phosphate receptor are not recommended Risk of disease activity relapse Before discontinuing contraception, consider switching to a monoclonal antibody medication
<b>Cladribine</b> [26, 39]	6 months	Not recommended
<b>Teriflunomide</b> [26, 40]	Necessary rapid elimination procedure: cholestyramine 8 g orally every 8 hours for 11 days (if poorly tolerated, reduce dose to 4 g every 8 hours) or activated charcoal powder 50 g every 12 hours for 11 days until serum concentration is below 0.02 mg/L	Not recommended
<b>Natalizumab</b> [26, 41]	2–3 months	Usually not recommended. In certain cases, use up to the third trimester is possible
<b>Monoclonal antibodies to CD20</b> Ocrelizumab [26, 42] Ofatumumab [26, 43] Rituximab [26, 44] Ublituximab [26, 45]	Ocrelizumab: 12 months Ofatumumab: 6 months Rituximab: 12 months Ublituximab: 6 months	Usually not recommended. Although data are currently limited, considering the pharmacokinetics of these drugs, the low risk of placental transfer during the first trimester, and encouraging post-marketing clinical experience, these medications can also be considered for women with highly active MS on a case-by-case basis [22, 47]
<b>Alemtuzumab</b> [26, 46]	4 months	Not recommended

It is important to consider premature ovarian failure (POF) as a cause of infertility. This condition involves the loss of ovarian function before the age of 40. The causes of POF are not well understood, but it is known that 4 to 30% of cases have an autoimmune origin. Thyroid diseases (such as hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, and Graves' disease) are most commonly associated with POF, but there have also been cases linked to other autoimmune diseases, including MS. Patients with POF have a low chance (5 to 10%) of becoming pregnant and carrying a child because the ovaries can continue to function intermittently for some time. Other patients may become pregnant through *in vitro* fertilization (IVF) using donor eggs [52].

In general, a number of clinical treatments using ART have been successfully developed to overcome infertility. Their use is rapidly spreading, currently there are more than seven million births worldwide that have been performed using such technologies [53]. ART are used to achieve pregnancy bypassing the natural process of conception. As defined by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ART is any fertility-related treatment that involves the manipulation of reproductive cells or embryos [54].

According to the recommendations of a group of Spanish neurologists and gynecologists, women under the age of 35 should try to conceive naturally for a year, and women over 35 should try for 6–12 months [22].

Hormonal changes during pregnancy are known to modulate the frequency of MS relapses, with a reduced risk during pregnancy, especially in the third trimester, and a subsequent increased risk during the first 3 months postpartum [55]. ART are also associated with significant hormonal fluctuations, and therefore the question arises about their influence on the frequency of disease recurrence. Several studies have previously shown an increase in the annual recurrence rate of MS after IVF [56, 57]. However, these studies had several limitations, including a small sample size and potential selection bias [57].

One of the largest studies on the risk of relapse in women with MS following IVF, conducted in France between January 1, 2010, and December 31, 2015, found no overall increase in relapse risk post-IVF. The study also highlighted that ongoing DMT treatment before the IVF procedure significantly reduced the risk of recurrence. Similarly, a nationwide cohort study in Denmark reported that women undergoing ART did not face an increased risk of developing MS compared to those who gave birth without ART [58].

The choice of ART method should be tailored to each patient or couple. The primary ART methods include intrauterine insemination (IUI) and IVF. IUI involves injecting processed and concentrated motile sperm directly into the uterine cavity. IVF, on the other hand, consists of a series of procedures where oocytes are retrieved from ovarian follicles, fertilized *in vitro*, and the resulting embryos are transferred into the uterus. The subtypes of IVF can be classified as follows [59]:

- intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is an *in vitro* procedure during which a single sperm is introduced into the cytoplasm of an oocyte;
- gamete intrafallopian transfer (GIFT) is an *in vitro* procedure during which both gametes (oocyte and sperm) are transferred into the fallopian tube;

- zygote intrafallopian transfer (ZIFT) is an *in vitro* procedure during which the zygote is transferred into the fallopian tube;

- assisted hatching is an *in vitro* procedure where the zona pellucida of the embryo is artificially thinned or perforated using chemical, mechanical, or laser methods to aid in its attachment to the uterine cavity.

## *In vitro* fertilization

When comparing IVF and IUI, the IUI procedure tends to be more cost-effective. However, the live birth rate per cycle is higher with IVF-ICSI when transferring no more than one embryo [60, 61]. A notable and severe iatrogenic complication of ART is multiple pregnancy, which significantly increases maternal morbidity as well as morbidity and mortality risks for both the fetus and the newborn [22, 62, 63]. Key maternal complications include preeclampsia, gestational diabetes, and premature birth [22]. Risks for the fetus include congenital malformations, premature birth, and cerebral palsy [22, 64]. While the criteria for selecting a specific method of ART in patients with MS are similar to those for the general population, it is crucial to avoid multiple pregnancies due to the commonly older age of women with MS [22]. ICSI, a subtype of IVF, is the most commonly used method for treating infertility in developed countries [65, 66]. Besides, employing the practice of single embryo transfer (SET) during IVF-ICSI can mitigate the risk of multiple pregnancies, which is particularly important for patients with MS [63, 67].

It should be noted that embryo transfer policies vary across different countries. For instance, in Sweden, SET is mandatory except in low-risk cases where the transfer of two embryos is allowed [63].

The IVF-ICSI process consists of four stages:

- 1) preliminary consultations;
- 2) ovarian stimulation and ovulation induction;
- 3) obtaining oocytes and IVF;
- 4) endometrial preparation and embryo transfer [22].

During the initial consultation, clinicians evaluate the patient's age and markers of ovarian reserve, including the number of antral follicles, AMH levels, and early follicle-stimulating hormone and estradiol levels, to determine the initial dose of hormonal drugs for ovarian stimulation [68]. Most ovarian stimulation protocols during IVF involve gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists, which are considered safer than GnRH agonists for preventing the uncontrolled release of luteinizing hormone and ovulation [69].

The next step is the induction of ovulation using human chorionic gonadotropin, a GnRH agonist, or both, promoting the final maturation of the oocytes [22]. In patients with MS, the risk of ovarian hyperstimulation syndrome should be minimized by opting for a GnRH agonist instead of chorionic gonadotropin during ovulation induction and by delaying embryo transfer through cryopreservation or transferring in subsequent cycles [22, 70].

According to the recommendations of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the UK, the maximum number of stimulations should be limited to three complete cy-



cles of IVF [71]. While the optimal number of oocytes to retrieve remains a topic of debate, recent consensus suggests that retrieving 10–15 oocytes is likely the most appropriate [72]. After retrieval, oocytes can either be cryopreserved or fertilized *in vitro* using a previously prepared partner or donor sperm sample [22]. The resulting embryos can be transferred in the same cycle or cryopreserved for future use if necessary [22]. Recent advancements in cryopreservation techniques have achieved cumulative live birth rates for thawed embryos comparable to those of fresh embryos [73]. This technology allows for reducing the number of embryos transferred, helping patients with MS avoid the risk of multiple pregnancies and lessen the psychological impact of potential implantation failure [22].

If a man in a couple seeking to become parents has MS, the choice of ART is considered on an individual basis. Current evidence suggests that DMT do not typically affect male fertility and are not usually discontinued [74]. However, if DMTs are found to impact sperm quality, the therapy can be altered. After allowing for a withdrawal period, the patient's sperm sample can be frozen [22]. It is also important to consider that men with MS may experience sexual dysfunction, most commonly erectile dysfunction and ejaculation disorders [8, 9, 10]. In cases where ejaculation is problematic, a sperm sample for IVF can be obtained through a testicular biopsy [22]. Electroejaculation is the most commonly used method for collecting sperm from men with anejaculation (the inability to ejaculate despite having an erection), a condition responsible for 72% of male infertility due to sexual dysfunction [75]. The electroejaculation procedure is performed under general anesthesia and involves the following stages [76]:

- 1) the bladder is emptied using a catheter;
- 2) a rectal stimulator device is inserted, positioned near the prostate;
- 3) the device is activated, initiating a mild initial electrical stimulation, which lasts for one or two seconds before the current is discontinued;
- 4) this stimulation cycle is repeated, gradually intensifying until ejaculation occurs, typically requiring 2–3 cycles;
- 5) seminal fluid is then collected using a catheter;
- 6) the catheter and the stimulation device are removed.

### **Oocyte cryopreservation**

Oocyte cryopreservation (OC) is a relatively new method of ART that may be beneficial for women with MS, particularly those who must postpone their desire to conceive due to DMT medications. However, early pregnancy (resulting from early conception counseling) is more cost-effective than OC [22].

The OC procedure shares similarities with traditional IVF in terms of using the same ovarian stimulation drugs. However, unlike traditional IVF, unfertilized oocytes are rapidly frozen (vitrified) and can be preserved indefinitely. Additionally, as previously mentioned, oocytes can be fertilized before vitrification with further cryopreservation of the resulting embryos [22].

Women with MS undergoing the OC procedure must fulfill specific criteria. Firstly, OC is most successful when performed at a younger age [77]. OC is advised for women aged 35–37 and younger, with particular benefit seen at age 37 [77]. Secondly,

good to moderate ovarian reserve, determined by AMH levels and the number of antral follicles, is necessary for OC [22, 77, 78]. Women meeting these criteria may find OC beneficial, especially if they need to postpone pregnancy for one or more years.

### **CONCLUSIONS**

Patients with MS often postpone pregnancy due to concerns about potential complications and a lack of awareness about the positive impact of pregnancy on the disease, as well as the option of using certain DMTs such as interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, and monoclonal antibodies, which are safe for both the mother and the fetus. Evidence suggests that MS does not significantly influence the course of pregnancy or increase the risk of spontaneous abortions, stillbirths, Cesarean sections, or congenital malformations. Therefore, early counseling and providing evidence-based information to couples planning pregnancy are crucial for offering comprehensive support and guidance to patients. Counseling should include a thorough discussion of the DMT safety both before and during pregnancy, as well as the recommended withdrawal periods for specific drugs.

Given the increased likelihood of infertility and the tendency to plan pregnancies at later ages, women with MS are more inclined to require ART than the general population of women. ICSI, as a subtype of IVF, is often the most suitable ART method for patients with MS, particularly when employing the strategy of transferring a single embryo to mitigate the risk of multiple pregnancies. To minimize complications, it is recommended to use GnRH antagonists for most ovarian stimulations during IVF. In cases where men with MS experience sexual dysfunction characterized by ejaculatory disorders, a semen sample for IVF can be obtained via testicular biopsy or electroejaculation. Advanced ART methods, such as the cryopreservation of oocytes or embryos, could be beneficial for women with MS who wish to postpone motherhood for one or more years. However, specific criteria must be met for the procedure to be performed: the woman should ideally be between the ages of 35 and 37 and possess good to moderate ovarian reserve.

Hence, a multidisciplinary approach, requiring collaboration between neurologists and gynecologists, is essential to ensure the selection of optimal procedures at every stage of patient management, whether they are men or women planning pregnancy. Additionally, there arises the question of establishing specialized multidisciplinary departments (considering the capabilities of the healthcare system in our country) aimed at facilitating the optimal coordination of various specialists to comprehensively address the needs of MS patients.

### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition [Internet]. 2020 Sept. Available from: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
- Zeydan B, Atkinson EJ, Weis DM, et al. Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women. *Brain Commun.* 2020 Nov 17;2(2):fcaa185. DOI:10.1093/braincomms/fcaa185
- Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult Scler.* 2018 Jan;24(1):22–31. DOI:10.1177/1352458517737394
- Roux T, Courtillot C, Debs R, et al. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol.* 2015;262(4):957–960. DOI:10.1007/s00415-015-7663-1
- Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, et al. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(4):564–568. DOI:10.1177/1352458515602339
- Smith AL, Cohen JA, Ontaneda D, Rensel M. Pregnancy and multiple sclerosis: Risk of unplanned pregnancy and drug exposure in utero. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(4):2055217319891744. DOI:10.1177/2055217319891744
- 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):1829–1835. DOI:10.1007/s12031-020-01576-x
- Delaney KE, Donovan J. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further education and interdisciplinary care. *NeuroRehabilitation.* 2017;41(2):317–329. DOI:10.3233/NRE-172200
- Druilovic J, Kisić-Ilepačević D, Pekmezović T. Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2020; 120(4):791–797. DOI:10.1007/s13760-020-01323-4
- Pintér A, Cseh D, Sárközi A, et al. Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):16920–16952. DOI:10.3390/ijms160816920
- Balsamo R, Arcaniolo D, Stizzo M, et al. Increased risk of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: an Italian cross-sectional study. *Cent European J Urol.* 2017;70(3):289–295. DOI:10.5173/cej.2017.1380
- Mikkelsen AP, Egerup P, Kolte AM, et al. Pregnancy loss and risk of multiple sclerosis and autoimmune neurological disorder: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2022;17(3):e0266203. DOI:10.1371/journal.pone.0266203
- Pozzilli C, Pugliatti M. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015;22(5):34–9. DOI:10.1111/ene.12797
- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(3):198–210. DOI:10.1177/1756285616631897
- Andersen ML, Jølvig LR, Stenager E, et al. Maternal Multiple Sclerosis and Health Outcomes Among the Children: A Systematic Review. *Clin Epidemiol.* 2023 Mar 19;15:375–389. DOI:10.2147/CLEP.S392273
- Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2021 Jun 15;96(24):e2989–e3002. DOI:10.1212/WNL.00000000000012084
- Ghafoori F, Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, et al. Pregnancy and Motherhood Concerns Surrounding Women with Multiple Sclerosis: A Qualitative Content Analysis. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2020 Jan;8(1):2–11. DOI:10.30476/IJCBNM.2019.73900.0
- Moberg JY, Laursen B, Thygesen LC, Magyari M. Reproductive history of the Danish multiple sclerosis population: A register-based study. *Mult Scler.* 2020 Jul;26(8):902–911. DOI:10.1177/1352458519851245
- Helwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2013 Nov;149(2):219–224. DOI:10.1016/j.clim.2013.02.001
- Topcu G, Griffiths H, Bale C, et al. Psychosocial adjustment to multiple sclerosis diagnosis: A meta-review of systematic reviews. *Clin Psychol Rev.* 2020 Dec;82:101923. DOI:10.1016/j.cpr.2020.101923
- Wilski M, Gabrylski J, Brola W, Tomasz T. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Links to acceptance, coping strategies and disease severity. *Disabil Health J.* 2019 Oct;12(4):608–614. DOI:10.1016/j.dhjo.2019.06.003
- Oreja-Guevara C, Rabanal A, Rodriguez CH, et al. Assisted Reproductive Techniques in Multiple Sclerosis: Recommendations from an Expert Panel. *Neurol Ther.* 2023 Apr;12(2):427–439. DOI:10.1007/s40120-023-00439-y
- Yureneva S, Averkova V, Silachev D, et al. Searching for female reproductive aging and longevity biomarkers. *Aging (Albany NY).* 2021 Jun 22;13(12):16873–16894. DOI:10.18632/aging.203206
- Doosti R, Togha M, Naser Moghadasi A, et al. Evaluation of the risk of cervical cancer in patients with multiple sclerosis treated with cytotoxic agents: a cohort study. *Curr J Neurol.* 2018;17(2):64–70.
- Rauma I, Mustonen T, Seppä JM, et al. Safety of alemtuzumab in a nationwide cohort of Finnish multiple sclerosis patients. *J Neurol.* 2022;269(2):824–835. DOI:10.1007/s00415-021-10664-w
- Carlson AK, Ontaneda D, Rensel MR, et al. Reproductive issues and multiple sclerosis: 20 questions. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(4):235–243. DOI:10.3949/cjcm.90a.22066
- Cleveland Clinic Mellen Center for Multiple Sclerosis. Mellen Center approach: management of multiple sclerosis during pregnancy. [Internet]. October 14, 2021. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/-/scassets/files/org/neurological/mellen-center/management-of-multiple-sclerosis-during-pregnancy.pdf?la=en>.
- Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. *Curr Treat Options Neurol.* 2021;23(4):11. DOI:10.1007/s11940-021-00666-4
- Biogen, Inc. Avonex (interferon beta-1a) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.avonex.com/content/dam/commercial/avonex/pat/en\\_us/pdf/Avonex\\_US\\_Prescribing\\_Information.pdf](https://www.avonex.com/content/dam/commercial/avonex/pat/en_us/pdf/Avonex_US_Prescribing_Information.pdf).
- Novartis Pharmaceuticals Corp. Extavia (interferon-1b) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis\\_us/files/extavia.pdf](https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/extavia.pdf).
- Teva Neuroscience, Inc. Copaxone (glatiramer acetate) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.copaxone.com/globalassets/copaxone/prescribing-information.pdf>.
- Biogen, Inc. Tecfidera (dimethyl fumarate) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.tecfidera.com/content/dam/commercial/tecfidera/pat/en\\_us/pdf/full-prescribing-info.pdf](https://www.tecfidera.com/content/dam/commercial/tecfidera/pat/en_us/pdf/full-prescribing-info.pdf).
- Biogen, Inc. Vumerity (diroximel fumarate) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.vumerity.com/content/dam/commercial/vumerity/pat/en\\_us/pdf/vumerity-prescribing-information.pdf](https://www.vumerity.com/content/dam/commercial/vumerity/pat/en_us/pdf/vumerity-prescribing-information.pdf).
- Banner Life Sciences, LLC. Bafiertam (monomethyl fumarate) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.bafiertam.com/pdf/bafiertam-prescribing-information.pdf>.
- Novartis Pharmaceuticals Corp. Gilenya (fingolimod) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis\\_us/files/gilenya.pdf](https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/gilenya.pdf).
- Novartis Pharmaceuticals Corp. Mayzent (siponimod) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis\\_us/files/mayzent.pdf](https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/mayzent.pdf).
- Bristol Meyers Squibb. Zeposia (ozanimod) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209899s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209899s0001bl.pdf).
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Ponvory (ponesimod) package insert. [Internet]. Available from: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/PONVORY-pi.pdf>. [Accessed March 24, 2024].
- EMD Serono, Inc. Mavenclad (Cladribine) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.emdserono.com/us-en/pi/mavenclad-pi.pdf>.
- Genzyme Corp. Aubagio (teriflunomide) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://products.sanofi.us/aubagio/aubagio.pdf>.
- Biogen, Inc. Tysabri (natalizumab) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.tysabri.com/content/dam/commercial/tysabri/pat/en\\_us/pdf/tysabri\\_prescribing\\_information.pdf](https://www.tysabri.com/content/dam/commercial/tysabri/pat/en_us/pdf/tysabri_prescribing_information.pdf).
- F. Hoffmann-La Roche AG. Local ocrelizumab instruction. [Internet]. [Applicable since Jan 2023]. Available from: [http://www.drz.com.ua/ibp/lz\\_www.nsf/id/1ECFC42042D462E3422589DD003C2A19/\\$file/UA162780101\\_00B5.mht](http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/1ECFC42042D462E3422589DD003C2A19/$file/UA162780101_00B5.mht).
- Novartis Pharmaceuticals Corp. Kesimpta (ofatumumab) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis\\_us/files/kesimpta.pdf](https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/kesimpta.pdf).
- Genentech, Inc. Rituxan (rituximab) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: [https://www.gene.com/download/pdf/rituxan\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/rituxan_prescribing.pdf).
- TG Therapeutics. Briumvi (ublituximab-xyiy) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.tgtherapeutics.com/label-prescribing-info/usp-i-briumvi.pdf>.
- Genzyme Corp. Lemtrada (alemtuzumab) package insert. [Internet]. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://products.sanofi.us/lemtrada/lemtrada.pdf>.
- Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-Cell-Depleting Therapy in Women of Childbearing Potential With Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(2):154–163. DOI:10.1212/CPJ.0000000000001147.
- García-Merino A. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: A New Generation of Promising Agents for Multiple Sclerosis Therapy. *Cells.* 2021 Sep 27;10(10):2560. DOI:10.3390/cells10102560.
- SWP/NCWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug (Document ID: CHMP/SWP/74077/2020 rev. 1). [Internet]. European Medicines Agency. 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-swp-non-clinical-working-party-ncwp-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-swp-non-clinical-working-party-ncwp-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug_en.pdf)
- Infertility prevalence estimates, 1990–2021. [Internet]. World Health Organization. 2023. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978920068315>.
- Houtchens MK, Edwards NC, Hayward B, et al. Live birth rates, infertility diagnosis, and infertility treatment in women with and without multiple sclerosis: Data from an administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102541. DOI:10.1016/j.msard.2020.102541
- Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2594. DOI:10.3390/ijms22052594.
- Pinborg A. Short- and long-term outcomes in children born after assisted reproductive technology. *BJOG.* 2019;126(2):145–148. DOI:10.1111/1471-0528.15437.
- Jain M. Assisted Reproductive Technology (ART) techniques. *StatPearls* [Internet]. June 7, 2023. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/>.
- Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, et al. Natalizumab, Fingolimod and Dimethyl Fumarate Use and Pregnancy-Related Relapse and Disability in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Jun 15;96(24):e2989–e3002. DOI:10.1212/WNL.00000000000012084.
- Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler.* 2020;26(11):1410–1419. DOI:10.1177/1352458519865118
- Mainygu M, Tillaut H, Degremont A, et al. Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2022 Oct 24;99(17):e1916–e1925. DOI:10.1212/WNL.00000000000021027.
- Kopp T, Pinborg A, Glazer CH, Magyari M. Assisted reproductive technology treatment and risk of multiple sclerosis – a Danish cohort study. *Fertil Steril.* 2023;119(2):291–299. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.10.027.
- Gorgui J, Béard A. Medically assisted reproduction and the risk of adverse perinatal outcomes. [Internet]. *IntechOpen.* November 5, 2018. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/63784>.
- Bahadur G, Homburg R, Bosmans JE, et al. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles. *BMJ Open.* 2020 Mar 16;10(3):e034566. doi:10.1136/bmjopen-2019-034566.
- Wu Y, Liu H, Liu J. The Livebirth Rate Per In Vitro Fertilization Cycle Is Higher Than The Cumulative Live Birth Rates of Intrauterine Insemination for Patients of Poseidon Group 3 With Unexplained Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 1;12:768975. DOI:10.3389/fendo.2021.768975.
- ESHRE Clinic PI Working Group, Vlaisavljevic V, Apter S, et al. The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART. *Hum Reprod Open.* 2021 Jul 3;2021(3):hoab022. DOI:10.1093/hropen/hoab022

63. Reimundo P, Romero JM G, Pérez TR, Veiga E. Single-embryo transfer: a key strategy to reduce the risk for multiple pregnancy in assisted human reproduction. *Adv Lab Med.* 2021 Apr;2(2):179–198. DOI:10.1515/almed-2021-0013
64. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD012024. DOI:10.1002/14651858.CD012024.pub3
65. Oseguera-López I, Ruiz-Díaz S, Ramos-Ibeas P, Pérez-Cereales S. Novel Techniques of Sperm Selection for Improving IVF and ICSI Outcomes. *Front Cell Dev Biol.* 2019 Nov 29;7:298. DOI:10.3389/fcell.2019.00298
66. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1586–1601. DOI:10.1093/humrep/dey242
67. Kamath MS, Mascarenhas M, Kirubakaran R, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 21;8(8):CD003416. DOI:10.1002/14651858.CD003416.pub5
68. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med.* 2015;33(2):77–82. DOI:10.1055/s-0035-1546424
69. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175985. DOI:10.1371/journal.pone.0175985
70. Jahromi BN, Parsanezhad ME, Shomali Z, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci.* 2018 May;43(3):248–260.
71. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Internet]. Fertility problems: assessment and treatment. 2017. [Accessed March 24, 2024]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
72. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, et al. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria—The Why. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:461. DOI:10.3389/fendo.2018.00461
73. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril.* 2014;102(1):19–26. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.05.027
74. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(5):523–534. DOI:10.1080/14740338.2017.1311321
75. Meng X, Fan L, Wang T, et al. Electroejaculation combined with assisted reproductive technology in psychogenic anejaculation patients refractory to penile vibratory stimulation. *Transl Androl Urol.* 2018;7(Suppl 1):S17–S22. DOI:10.21037/tau.2018.01.15
76. Electroejaculation: Purpose, procedure & results. [Internet]. Cleveland Clinic. Accessed March 24, 2024. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/23997-electroejaculation>.
77. Mesen TB, Mersereau JE, Kane JB, Steiner AZ. Optimal timing for elective egg freezing. *Fertil Steril.* 2015;103(6):1551–6.e64. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.03.002
78. Doyle JO, Richter KS, Lim J, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):459–66.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.10.026

## ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

### Огляд літератури

**О.Д. Шульга**, д. мед. н., доцентка кафедри внутрішньої та сімейної медицини Волинського національного університету імені Лесі Українки, завідувачка відділення неврології КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна

**М.І. Грицько**, к. мед. н., асистентка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, завідувачка філії Медичного центру «Мати та дитина», м. Львів, Україна

**А.С. Романюк**, лікарка-інтернка неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна

**О.Г. Коцюба**, лікарка-інтернка неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна

**Мета огляду:** вивчення теми фертильності, вагітності та застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у пацієнтів із розсіяним склерозом (РС). Для досягнення мети виконано аналіз наукових джерел із міжнародних медичних баз даних.

**Аналіз літературних даних.** РС — це хронічне запальне демієлінізуювальне захворювання центральної нервової системи, що найчастіше вражає молодих людей репродуктивного віку. Дослідження в цій сфері є важливими з огляду на те, що середній вік встановлення діагнозу РС в Україні становить приблизно 31–34 роки, тобто пацієнти перебувають у процесі прийняття важливих рішень щодо подальшого способу життя та планування сім'ї.

Згідно з даними сучасних досліджень, РС не впливає на перебіг вагітності та не пов'язаний з акушерськими патологіями. Проте пацієнтки часто змушені відкладати своє бажання завагітніти у зв'язку з ризиками прийому препаратів для хворобо-модифікувальної терапії (ХМТ), необхідністю стабілізації захворювання поряд зі зниженням його радіологічної активності. Важливо також враховувати наявність сексуальної дисфункції у пацієнтів із РС, зокрема в чоловіків, що часто негативно впливає на чоловічу фертильність і потребує вчасної діагностики та лікування. Наприклад, при розладах еякуляції можна застосовувати біопсію яєчка для забору сім'яної рідини.

Проаналізовано алгоритм належного консультування перед зачаттям для обох партнерів. Водночас важливим є використання мультидисциплінарного підходу, який передбачає прийняття пацієнтом рішень спільно з неврологом та гінекологом, що дозволяє сформувати найбільш обґрунтовані висновки щодо планування вагітності. Зокрема, з огляду на періоди виведення основних препаратів ХМТ було визначено препарати, які можна використовувати під час вагітності.

**Висновки.** Жінки з РС частіше потребують застосування ДРТ, ніж загальне населення. Це пов'язано з більш пізнім віком планування вагітності та непліддям. У зв'язку з цим було детально розглянуто методики екстракорпорального запліднення та криоконсервації ооцитів як найбільш ефективні види ДРТ для пацієнток із РС.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, розсіяний склероз, фертильність, вагітність, хворобо-модифікувальна терапія, екстракорпоральне запліднення, криоконсервація ооцитів.

## ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN MULTIPLE SCLEROSIS

### Literature review

**O.D. Shulga**, MD, associate professor of the Department Internal and Family Medicine Volyn National Lesya Ukrainka University, head of the Neurology Department, CE "Volyn Regional Clinical Hospital", Lutsk, Ukraine

**M.I. Hrytsko**, PhD, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPGE of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, head of the IVF Department, Medical Center "Mother and Child", Lviv, Ukraine

**A.S. Romaniuk**, intern, Neurology Department, CE "Volyn Regional Clinical Hospital", Lutsk, Ukraine

**O.G. Kotsiuba**, intern, Neurology Department, CE "Volyn Regional Clinical Hospital", Lutsk, Ukraine

**Objective of the review:** to study the topic of fertility, pregnancy and assisted reproductive technologies (ART) in patients with multiple sclerosis (MS). The analysis of scientific literature in international medical databases was performed.

**Analysis of literary data.** MS is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that most often affects young people of reproductive age. Research in this area is important given that the average age of MS diagnosis in Ukraine is approximately 31–34 years. As a result, patients are in the process of making important decisions about their future lifestyle and family planning.

According to the data of modern research, MS does not affect the course of pregnancy and is not associated with obstetric pathologies. However, patients are often forced to postpone their desire to become pregnant due to the risks of taking drugs for disease-modifying therapy (DMT), the need to stabilize the disease along with reducing its radiological activity. It is also important to consider the presence of sexual dysfunction in patients with MS, particularly in men, which often negatively affects male fertility and requires timely diagnosis and treatment. For example, in case of ejaculation disorders, a testicular biopsy or electroejaculation can be used to collect seminal fluid.

The algorithm of proper counseling before conception for both partners was analyzed. It is important to use a multidisciplinary approach for joint decision-making of the patient with both a neurologist and a gynecologist, which allows for the formation of the most reasonable conclusions regarding pregnancy planning. In particular, the elimination periods of the main DMT drugs are discussed and drugs that can be used during pregnancy are specified.

**Conclusions.** Women with MS are more likely to need AR than the general population. This is associated with a later age of pregnancy planning and infertility. In this regard, the method of *in vitro* fertilization and cryopreservation of oocytes as the most effective types of ART for patients with MS was considered in detail.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, multiple sclerosis, fertility, pregnancy, disease-modifying therapy, *in vitro* fertilization, oocyte cryopreservation.