

Moterų išsėtinės sklerozės ypatumai

L. Malcienė
L. Kalasūnienė

Kauno medicinos universiteto
Neurologijos klinika

Santrauka. Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė autoimuninė liga. Ja dažniau serga moterys. Klinikiniai ir epidemiologiniai duomenys atspindi lyties hormonų įtaką šios ligos patogenezėi. Mažos estrogeno dozės stiprina imuninį atsaką, didelės dozės (nėštumo metu, vartojant oralinius kontraceptikus (OK)) silpnina specifinį imuninį atsaką. Progesteronas aktyvina 2 tipo helperius, tuo būdu skatina priešuždegiminius procesus. Prieš mėnesines stebimi laikini IS simptomų paryškėjimai, nesusiję su galimais priešmenstruacinio sindromo (PMS) reiškiniais. IS ir nėštumo ryšys buvo tiriamas daugelyje studijų. Nėštumas daro teigiamą įtaką IS. Jo metu suretėja ir sušvelnėja atakos, ypač trečiame trimestre. Pirmaisiais 3 mėnesiais po gimdymo ligos paūmėjimų skaičius išauga 5 kartus, lyginant su paskutiniu nėštumo trimestru. Oraliniai kontraceptikai, maitinimas krūtimi, epidurinė nejautra neturi neigiamos įtakos IS paūmėjimų dažniui ar ligos progresavimo greičiui.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, oraliniai kontraceptikai, nėštumas

Neurologijos seminarai 2004; 4(22): 15–17

Išsėtinė sklerozė (IS) – viena dažniausių neurologinių ligų, sukeliančių ankstyvą negalią jauniems darbingo amžiaus žmonėms. Ja dažniau serga moterys. Šiandien yra žinoma, kad išsėtinės sklerozės simptomai, jų aktyvumas, ligos eiga priklauso nuo lytinių hormonų vyравimo tam tikrais moters fiziologinių būklių periodais.

Istoriniai aspektai

Pirmieji duomenys apie IS randami jau apie 1400 metus, tačiau ypatingo susidomėjimo ir tyrinėjimų sulaukta tik XIX amžiuje, kai daugelis mokslininkų savo darbuose bandė susieti šią ligą su priklausomybe nuo lyties. 1920 m. paskelbti duomenys rodo, jog IS dažniau serga vyrai. Moterims, patiriančioms šios ligos simptomus, dažnai klaidingai būdavo diagnozuojama isterija. Beje, ir vyrui, sergančiam išsėtine skleroze, nuotaikos sutrikimai buvo pavadinti „moters isterija“. Tik įpusėjęs XX amžiu sulaukta pirmųjų mokslinių įrodymų apie moters menstruacinio ciklo įtaką IS eigai. Juose teigiama, jog ovuliacijos metu temperatūros pakilimas gali sukelti trumpalaikį IS simptomų paūmėjimą, o prostaglandinai, esantys menstruacijų skystyje, gali taip pat bloginti lignonės būklę [1].

Paplitimas

Šiandien nekelia abejonių, jog IS dažniau serga moterys. Daugelio epidemiologinių tyrimų duomenimis, Vakarų Europoje bei Skandinavijoje išsėtinė sklerozė serga 2 kartus daugiau moterų nei vyrų, kai kuriose Azijos šalyse, kur

ši liga yra reta, moterys serga net 9 kartus dažniau [2], o Lietuvoje, ištyrus sergančiuosius IS Kauno mieste, šis santykis yra 2,19 [3].

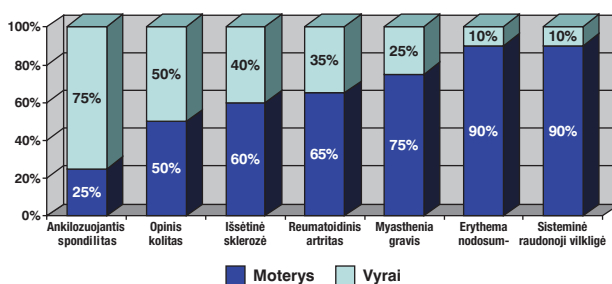
Moterų autoimuninių ligų ypatumai

Išsėtinės sklerozės patogenezė grindžiama autoimuniniais mechanizmais. Kaip ir išsėtine skleroze, taip ir kitomis autoimuninėmis ligomis dažniau serga moterys. 1 paveiksle pateikiamas kai kurių autoimuninių ligų paplitimas tarp lyčių. Galima teigti, kad sisteminė raudonąja vilklige bei mazgine eritema serga beveik tik moterys, miastenija suserga 3 moterys iš 4 sergančiųjų. Remiantis šiais duomenimis galima teigti, jog dažniau vyrai serga tik ankilozuojančiu spondilitu – 75%.

Lytiniai hormonai ir imuninė sistema

Klinikiniai ir epidemiologiniai IS tyrimų duomenys atspindi lyties hormonų įtaką šios ligos patogenezėi. Išsėtinė sklerozė suserga jauno, fertileinio amžiaus moterys, todėl ligos klinikiniai ypatumai nėštumo metu ir po gimdymo siejami su moteriškų lytinių hormonų poveikiu imuninei sistemai [4].

Pastaruoju metu atliekama vis daugiau studijų, nagrinėjančių ryšį tarp atskirų lytinių hormonų koncentracijos



1 pav. Autoimuninių ligų paplitimas tarp lyčių

Adresas:

Lina Malcienė
KMU Neurologijos klinika
Eivenių g. 2, 50166 Kaunas
El. paštas: lmalciene@one.lt

skirtingose menstruacinio ciklo fazėse ir klinikinių simptomų bei IS būdingų pažeidimų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime. Kai kurie autoriai didžiausią protekcinį vaidmenį eksperimentinio autoimuninio encefalomieliito (EAE) patogenezėje nėštumo metu skiria estradioliui, kuris labiau nei progesteronas ar 17-estradiolis mažina demielinizaciją ir uždegimą tiriamųjų pelių nugaros smegenyse, didina priešūždegiminį poveikį turinčių 2 tipo T helperių gamybą ir duoda teigiamą klinikinį efektą gydant EAE [5]. Nustatyta, jog mažos estrogenų koncentracijos stiprina imuninį atsaką, o didelės jo koncentracijos (nėštumo metu, vartojant oralinius kontraceptikus) silpnina specifinį imuninį atsaką [4]. Dėl šios priežasties nėštumo metu susilpnėja autoimuninių ligų aktyvumas, tačiau sumažėja ir organizmo atsparumas įvairioms infekcijoms. Estrogenai taip pat sumažina EAE išsivystymo dažnį ir sunkumą tarp moteriškos lyties graužikų [6]. Tačiau ir progesteronas, aktyvindamas 2 tipo T helperius, skatina priešūždegiminiuosius procesus. 1999 m. atlikta keletas tyrimų, kurie parodė, kad menstruacinio ciklo liuteininėje fazėje, kai progesterono/estrogenų santykis mažas, stebimas MRT židinių aktyvumo sumažėjimas. Nėštumo pabaigoje, kai šis santykis taip pat nedidelis, nustatytas išsėtinės sklerozės recidyvų suretėjimas [7].

Neseniai apklaustos 149 išsėtine skleroze sergančios moterys, iš kurių net 70% nurodė, jog ligos simptomai sustiprėja, likus maždaug 7 dienoms iki menstruacijų pradžios. Dažniausiai pablogėdavo šie simptomai: nuovargis, silpnumas, pusiausvyros sutrikimai, nuotaikos sutrikimai. [8]. Kitas tyrimas parodė, jog apie 50% IS sergančių moterų prieš mėnesines patiria laikinus simptomų pablogėjimus, nesusijusius su priešmenstruaciniu sindromu [7]. Šiuo metu vis daugiau dėmesio skiriama ir atliekama mokslinių tyrimų, padedančių įrodyti IS kitimus, susijusius su hormonų kitimais įvairiais moters gyvenimo periodais.

Nėštumo įtaka IS

Žinoma, kad ląstelinio imuniteto reakcijas užtikrina 1 tipo T limfocitai-helperiai, kurie yra prouždegiminiai, sekretuojantys IFN- ir TNF- . Humoralinio imuniteto reakcijose dalyvauja 2 tipo T limfocitai-helperiai, vadinami priešūždegiminiais. Jie sekretuoja IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, skatindami antikūnų išsiskyrimą. Nėštumo metu slopinamas 1 tipo T helperių sąlygotas prouždegiminis imunitetas, o aktyvinamas priešūždegiminis, susijęs su 2 tipo T helperiais imuninis atsakas. Be to, ankstyvu nėštumo periodu padidėja chorioninio gonadotropino, kuris mažina IFN- kiekį kraujyje, taigi slopina prouždegimines reakcijas. Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestru padaugėja estradiolio koncentracija, kuri didina IL-10 kiekį, sąlygojantį priešūždegiminių reakcijų aktyvinimą. Po gimdymo imuninis atsakas vėl grįžta link prouždegiminį imunitetą palaukančių 1 tipo T helperių.

1997 metais M. Hutchinson ir bendraautoriai atliko retrospektyvinį tyrimą, kuriame dalyvavo 1119 nėščių moterų, sergančių išsėtine skleroze. Tyrėjai nustatė

121 paūmėjimą nėštumo metu (paūmėjimų dažnis – 0,14 per metus). Tačiau jau per pirmuosius 3 mėnesius po gimdymo šioms pacientėms įvyko 283 ligos paūmėjimai (paūmėjimų dažnis – 1,0 per metus) [9].

C. Confavreux ir kt., atlikę tyrimą ir stebėję nėščiąsias, paskelbė duomenis, kurie rodo, jog išsėtinės sklerozės aktyvumas sumažėja trečiuoju nėštumo trimestru, o pirmaisiais mėnesiais po gimdymo IS paūmėjimai padažnėja net 5 kartus, lyginant su paskutiniuoju nėštumo trimestru. Autoriai pastebėjo, kad laktacija bei epidurinė nejautra gimdymo metu paūmėjimams įtakos neturi [10]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad vėlyvuoju nėštumo periodu, tiriant nėščiąsias MRT, kontrasto Gd kaupimas sumažėja, o pirmaisiais 3 mėnesiais po gimdymo padidėja apie 70%. Tyrėjai nurodo, jog nėra patvirtintų duomenų apie išsėtinės sklerozės progresavimą ir nėštumų skaičiaus tarpusavio ryšį.

Nėštumo metu ne tik susilpnėja arba išnyksta IS simptomai, sumažėja jos aktyvumas MRT tyrime, tačiau kai kurie autoriai nustatė, kad ir ligos pradžia yra retesnė nėštumo metu. Net 61% moterų IS prasidėjo po gimdymo [11]. Ilgalaikiai mokslininkų stebėjimai parodė, jog moterų, sergančių remituojančia recidyvuojančia IS, ligos eiga rečiau nei vyrų pereina į antrinę progresuojančią IS. Tačiau negimdžiusios moterys dažniau patiria sunkesnę negalią negu gimdžiusios.

Dažnai išsėtine skleroze sergančioms moterims kyla klausimas dėl tikimybės perduoti ligą savo palikuonims. Nustatyta, jog sergančiųjų IS palikuonių rizika susirgti šia liga yra 0,5–3%, kai kurie autoriai nurodo net iki 5%, tuo tarpu bendrosios populiacijos susirgimo IS rizika siekia 0,1%. Didesnė IS perdavimo vaikams tikimybė yra tada, kai ja serga motina. Atsižvelgiant į daugiamečių stebėjimų rezultatus galima teigti, kad išsėtinė sklerozė neturi įtakos moters vaisingumui, pastojimui, nėštumo eigai, gimdymui bei akušerinėms komplikacijoms; ši liga nedažnina apsigimimų [4].

Oraliniai kontraceptikai ir išsėtinė sklerozė

Ankstesnės studijos teigė, jog moterys, vartojančios oralinius kontraceptikus (OK), turi mažesnę tikimybę susirgti IS nei jų nevartojančios. Tačiau nebuvo nustatyta šio tyrimo metu aiškaus ryšio tarp IS susirgimo pradžios, OK vartojimo trukmės ir laikotarpio po OK nutraukimo [12]. Kontraversiškos yra kitos perspektyvinės studijos išvados, kurios teigia, jog ištyrus 4600 moterų, vartojusių OK, pastarieji IS sergamumui įtakos neturėjo [13]. Naujausi tyrimai parodė, kad OK neturi įtakos išsėtinės sklerozės išsivystymui: ištyrus 315 oralinius kontraceptikus vartojančių moterų, mažesnio sergamumo IS nenustatyta [14, 15]. Tokius tyrimų rezultatus būtų galima paaiškinti tuo, kad OK pradedami vartoti vėlai (lytiškai subrendus), juose esančios estrogenų dozės yra nedidelės, šie hormonai yra sintetiniai. Poser ir bendraautoriai, ilgesnį laiką stebėję ligones, sergančias IS, nustatė, kad OK vartojimas neveikia išsėtinės sklerozės sąlygotos negalios progresavimo [16].

Moterų išsėtinės sklerozės klinikiniai ypatumai

Vyrų ir moterų išsėtinės sklerozės klinikiniai simptomai yra panašūs, tačiau moterų šios ligos klinikinė išraiška šiek tiek skiriasi dėl jų fiziologinių, psichologinių ir socialinių ypatumų, lyginant su vyrais.

Daugiau nei 50% moterų nurodo lytinės funkcijos sutrikimus. W. Tracy ir bendraautorių atlikti tyrimai parodė, jog net 77% šių moterų vargino vaginalinių raumenų silpnumas, 62% pacienčių sutriko jutimai genitalijose bei tarpvietėje, apie 60% sumažėjo libido, kas trečiai ligonei sumažėjo lubrikacija arba išsivystė anorgazmija [17]. Be to, paminėtinos ir kitos priežastys, skatinančios lytinės funkcijos sutrikimus. Atliktose ligonių, sergančių IS, apklausoje nurodoma, jog didelę reikšmę turi padidėjęs nuovargis, koordinacijos sutrikimai, raumenų spazmai. Ilgiau sergančioms bei turinčioms didesnę negalią pacientėms dažnos problemos, susijusios su kūno priežiūros sunkumais, neigiamą įtaką daro pašaliniai vartojamų medikamentų reiškiniai, vyraujanti depresija.

E. Stenager ir bendraautoriai, ištyrę sergančiuosius išsėtine skleroze, nurodo, jog apie 60% ligonių jaučia įvairaus pobūdžio skausmus. Iš jų net 70% sudaro moterys. Dažniausiai skausmai vargino ilgiau sergančias pacientes, taip pat esant mielopatijai bei spastiškumui [18].

Klinikinių stebėjimų metu nustatyta, kad izoliuotu optiniu neuritu, esant teigiamoms oligokloninėms IgG juostoms smegenų skystyje, išsėtinė sklerozė prasidėjo 75% moterų [19].

Remiantis ilgamečių tyrimų duomenimis, nustatyta, jog geresnę išsėtinės sklerozės prognozę lemia moteriška lytis, be to, joms dažniau būna lengvesnė ir ligos eiga [20]. Remituojanti recidyvuojanti IS eiga pasitaiko dvigubai daugiau moterims nei vyrams [21].

Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama praktiniam teigiamos lytinių hormonų įtakos įrodymui ir jų naudojimui.

Gauta:
2004 09 16

Priimta spaudai:
2004 11 12

Literatūra

1. www.mooncorp.ch/multiple sclerosis/library/index.php
2. Pozzilli C, Romano S, Cannoni S. Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39: 175–86.
3. Malcienė L. Išsėtinė sklerozė: epidemiologija ir sergančiųjų gyvenimo kokybė Kauno mieste. 2004; 37.
4. Jatužis D, Budrys V, Jatužienė D. Išsėtinė sklerozė ir nėštumas. *Neurologijos seminarai* 2001; 1–2 (11–12): 30–3.
5. Kim S, Liva SM, Dalal MA, et al. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease. Implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1230–8.
6. Offner H, Adlard K, Zamora A, et al. Estrogen potentiates treatment with T-cell receptor protein of female mice with experimental encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2000; 105: 1465–72.
7. Pozzilli C, Falashi P, Mainero C, et al. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns. *Neurology* 1999; 53: 622.

8. National Multiple Sclerosis Society: does the menstrual cycle affect MS? // www.nationalmssociety.org/Brochures-Hormones1.asp; 2003.
9. Hutchinson M. Pregnancy in multiple sclerosis. *Int MSJ* 1997; 3: 81–4.
10. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *NEJM* 1998; 339: 285–91.
11. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–61.
12. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993; 47: 161–8.
13. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gyn* 1998; 105: 1296–9.
14. Herman MA, Hohol MJ, Olek MJ, et al. Oral contraception and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 848–54.
15. Sicote NL, Liva SM, Klutch R, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002; 52: 421–8.
16. Poser S, Raun NE, Wikstrom J, et al. Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 108–18.
17. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2001; 187: 1–5.
18. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16(9): 629–32.
19. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Optic neuritis, brain stem syndromes and myelitis: rapid conversion to multiple sclerosis. *Med Clin* 1999; 112(18): 693–4.
20. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodrigues M, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–52.
21. Weinshenker BG. Progressive forms of MS: classification streamlined or nonsensus overturned? *Lancet* 2000; 9199: 162–3.

L. Malcienė, L. Kalasūnienė

CHARACTERISTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS IN WOMEN

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease. The large proportion of persons with MS is female. Clinical and epidemiological data show sex hormones effect pathogenesis of this disease. Low oestrogen levels increase immune response, large levels (during pregnancy, using oral contraceptives (OC) decrease specific immune response. Progesterone makes more active T-helpers type-2, stimulating antiinflammatory process. Temporal symptoms of MS noticed before menses are not related to premenstrual syndrome. The relationship between MS and pregnancy has been studied in a number of studies. Pregnancy has positive effect on MS course, with fewer and less severe relapses, especially in the third trimester. The exacerbation rate is increased to five times, comparing with the last trimester of pregnancy in the first 3 months after delivery.

Oral contraceptives, breast feeding, epidural analgesia do not have any adverse effect on MS relapse rate or progression of disability.

Keywords: multiple sclerosis, oral contraceptives, pregnancy.