
Moteris ir išsėtinė sklerozė

J. Liutkienė

*Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Neurologijos centras*

Santrauka. Išsėtinė sklerozė yra lėtinė centrinės nervų sistemos liga, kuri pasireiškia recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negalią. Dažniausiai susergama jauname amžiuje. Moterys išsėtinė skleroze serga dažniau, todėl neurologai klinikinėje praktikoje susiduria su jaunų vaisingo amžiaus moterų klausimais apie jų galimybes susilaukti savo vaikų, nėštumo įtaką ligai ir ligos įtaką nėštumui, gimdymui ir tolesnei ligos eigai. Straipsnyje apžvelgiama su lytimi susijusi išsėtinės sklerozės epidemiologija ir natūrali eiga, oralinės kontracepcijos įtaka ligai, išsėtinės sklerozės įtaka vaisingumui, aptariami ligos diagnostikos ir gydymo ypatumai nėštumo metu, gimdymo taktikos ir nuskausminimo gimdymo metu parinkimas, maitinimo krūtimi įtaka ligos eigai po gimdymo, pateikiama VUL Santariškių klinikų Išsėtinės sklerozės centro patirtis.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, moteris, nėštumas, gimdymas, imunomoduliuojantis gydymas, maitinimas krūtimi.

Neurologijos seminarai 2012; 16(51): 5–17

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negalią [1]. Kadangi IS dažniausiai susergama jauname amžiuje, todėl klinikinėje praktikoje neretai susiduriame su klausimais, išskylančiais jaunoms vaisingo amžiaus moterims, sergančioms IS:

- Kodėl moterys dažniau serga IS?
- Ar yra rizikos, kad mano vaikas gali iš manęs paveldėti IS?
 - Ar aš galiu susilaukti sveiko vaiko?
 - Ar IS ir jos eiga gali turėti įtakos pačiam nėštumui?
 - Ar pats nėštumas gali turėti įtakos mano ligai? Ar ji nepradės progresuoti?
 - Ar paūmėjimai nėštumo metu bus sunkesni nei su nėštumu nesusiję ligos paūmėjimai?
 - Ar paūmėjimai nėštumo metu bus labiau invalidizuojantys ir liks sukelta negalia?
 - Koks gydymas tinkamas nėštumo ir žindymo laikotarpiu?
 - Ar galėsiu gimdyti natūraliai?

- Ar gimdymo metu man gali būti taikomas epidurinis ar spinalinis nuskausminimas?
- Ar maitinimas krūtimi mano atveju yra nekenksmingas?

SU LYTIMI SUSIJĘ IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS EPIDEMIOLOGIJOS IR NATŪRALIOS EIGOS ASPEKTAI

IS yra autoimuninė liga, šio pobūdžio ligomis moterys serga dažniau, kadangi manoma, jog lytiniai hormonai turi įtakos imuninio atsako stiprumui. Pasaulinėje populiacijoje moterys IS serga dažniau nei vyrai santykiu 2:1 [1–4]. Svarstoma, kas lemia tokį santykį. Manoma, kad didžiausios svarbos turi neuroendokrininis mechanizmas. Jeigu IS prasideda vaikams, tai berniukai ir mergaitės serga vienodai dažnai; ligai prasidėjus brendimo periode, mergaitės serga net keturis kartus dažniau nei berniukai, tuo tarpu pasiekus lytinę brandą moterys serga du kartus dažniau nei vyrai [4].

Skiriasi ir vyrų bei moterų natūrali ligos eiga. Moterys IS suserga anksčiau nei vyrai (vidutiniškai 2–3 metais), jos dažniau suserga recidyvuojančia remituojančia ligos eiga. Gerybine ligos eiga moterys serga net keturis kartus dažniau nei vyrai. Nors vyrų ligos eiga vėliau pereina į progresuojančią, tačiau moterims liga progresuoja lėčiau ir to paties laipsnio negalią moterys pasiekia 2,4–5,3 metų vėliau nei vyrai. Nustatyta, kad ir kognityviniai sutrikimai mote-

Adresas:

*Justina Liutkienė
VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius
Tel. (8 5) 2365220, el. paštas justina.liutkiene@santa.lt*

rims, sergančioms IS, būna mažiau išreikšti nei vyrams, nors ligos trukmė ir amžius yra panašūs [4]. Duomenys dėl sergamumo pirmine progresuojančia ligos eiga yra prieštaringi: kai kuriuose literatūros šaltiniuose nurodoma, kad vyrai ir moterys šia ligos eiga serga vienodai dažnai [2–4], kitur nurodoma, kad pirmine progresuojančia ligos eiga vyrai serga dažniau nei moterys [1].

Taigi, moterys IS suseraga anksčiau ir serga lengviau nei vyrai. Tai leidžia kelti prielaidą, kad lytis yra nepriklausomas prognostinis faktorius, nepriklausomas nuo ligos pradžios amžiaus ir ligos progresavimo [4].

Literatūroje vis dažniau svarstoma, kodėl kai kuriose valstybėse (JAV, Japonijoje, Australijoje, Kanadoje) sergamumo IS dažnis didėja tarp moterų (bet ne vyrų). To negalima paaiškinti vien hormoniniais ir genetiniais veiksniais. Greičiausiai tai genetinių, hormoninių ir aplinkos faktorių (migracijos, gyvenimo būdo ir pan.) sąveikos rezultatas [2, 4].

GENETINIAI FAKTORIAI

Ar IS gali būti paveldima? Neabejotina yra genetinių faktorių įtaka išsėtinės sklerozės etiologijoje [1, 3, 5]. IS nėra Mendelio dėsniais paveldima liga, paveldimas tik polinkis ligai. Tikslus transmisijos būdas nėra žinomas, greičiausiai jis yra multigeninis [5]. Polinkį susirgti IS lemia HLA (*human leukocyte antigen* – žmogaus leukocitų antigenų) sistema. II klasės HLA DR2 haplotipai DRB1*1501, DQB1*0602 ir DQA1*0102, kurie yra 6p21 chromosomoje, susiję su IS visose etninėse grupėse, ypač tarp kaukazičių [3]. Nustatyta ir kai kurių kitų genų polimorfizmo įtaka polinkiui susirgti IS.

Absoliuti rizika susirgti sergančiojo IS pirmos eilės giminaičiui (t. y. vaikui arba tikram broliui ar seseriai) yra 2–4 %, dizigotiniams dvyniams rizika išauga iki 3–5 %. Tuo tarpu monozigotinių dvynių konkordantiškumas sudaro 25–30 %. Šie skaičiai įrodo genetinių faktorių įtaką polinkiui susirgti IS [5, 6].

Rizika susirgti didžiausia broliui ar seseriai, kiek mažesnė vaikui ir toliau progresuojančiai mažėja tetoms, dėdėms ir pusseserėms ar pusbroliams [7].

Visgi, turimi epidemiologinių ir genetinių tyrimų įrodymai teigia, kad rizika paveldėti IS yra labai menka. Rutininių genetinių ar prenatalinių testų, kurie leistų nustatyti išsėtinės sklerozės paveldėjimą, nėra [5, 8].

MENSTRUACINIS CIKLAS

Įrodyta, kad menstruacinis ciklas ir jo metu vykstantys hormonų svyravimai gali turėti įtakos išsėtinės sklerozės simptomams [9]. Aprašytas išsėtinės sklerozės laikinas pablogėjimas prieš mėnesines, nesusijęs su galimais premenstruacinio sindromo reiškiniais. Atlikta darbų, kuriuose buvo tiriama, ar lytinių hormonų svyravimas ciklo metu turi įtakos MRT vaizdams su kontrastu. Tirtos 8 pacientės,

sergančios recidyvuojančios remituojančios eigos IS, atliktas MRT tyrimas folikulinėje ir liuteininėje ciklo fazėse, tačiau reikšmingo ligos aktyvumo skirtumo pagal MRT folikulinėje ir liuteininėje menstruacinio ciklo fazėse negauta. Nebuvo nustatyta ir ryšio tarp demielinizuojančių židinių skaičiaus bei dydžio ir atskirų lytinių hormonų koncentracijos skirtingose ciklo fazėse. Tačiau nustatyta, kad MRT aktyvumas susijęs su progesterono/17-beta-estradolio koncentracijų santykiu liuteininėje fazėje – šio santykio sumažėjimas gali turėti protekcinį poveikį išsėtinės sklerozės aktyvumui [10]. Pabrėžtina, kad nėštumo pabaigoje, kai išsėtinės sklerozės paūmėjimų sumažėja, progesterono ir estrogenų santykis taip pat būna mažas [9].

IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS GYDYMAS LYTINIAIS HORMONAIŠ

Svarstoma, ar būtų galima lytinius hormonus dėl jų imunoreguliacinių, priešuždegiminių ir neuroprotekcinų savybių taikyti išsėtinėi sklerozei gydyti. Atliktas tyrimas, kai vyrams, sergantiems IS, buvo skiriamas testosteronas. Pastebėta, kad pagerėjo jų kognityvinės funkcijos ir sulėtėjo smegenų atrofijos vystymasis, bet įtakos gadolinių kaupiančių židinių skaičiui nebuvo [11]. Moterims, sergančioms IS, gydymas estrioliu taip pat neturėjo įtakos kontrastą kaupiančių židinių skaičiui. Šiuo metu kuriami nauji steroidų analogai, selektyvūs receptorių agonistai ir modulatoriai, kurie ateityje bus išbandyti gydant išsėtinę sklerozę [2].

ORALINIAI KONTRACEPTIKAI IR IS

Kadangi estrogenams būdingas protekcinis imunomoduliuojantis poveikis, todėl gali kilti minčių, jog egzogeninių estrogenų, įeinančių į kontraceptikų sudėtį, vartojimas ankstyvoje jaunystėje turėtų mažinti moterų sergamumą IS. Tačiau tyrimais nustatyta, jog anksčiau oralinę kontracepciją vartojusių ir jos nevirtusių moterų sergamumas IS reikšmingai nesiskyrė [12]. Tačiau eksperimentuose su gyvūnais nustatyta, kad estrogenai labai sumažina eksperimentinio autoimuninio encefalomielito dažnį ir sunkumą [9]. Šiuos prieštaravimus galbūt būtų galima paaiškinti tuo, kad oralinė kontracepcija pradedama naudoti per vėly, kai ligos imuniniai mechanizmai jau yra prasidėję, arba per mažą į oralinius kontraceptikus įeinančių estrogenų dozė, arba tuo, kad eksperimentiniai modeliai su gyvūnais negali būti be išlygų tapatinami su išsėtinės sklerozės pasireiškimu žmogui. Galbūt įtakos turi nuolatinis oralinių kontraceptikų vartojimas, nes minėtame tyrime daugelis pacienčių IS susirgo jau nebevertodamos oralinių kontraceptikų [9].

Esama tyrimų, kurie palaiko teiginį, kad oraliniuose kontraceptikuose esantys egzogeniniai estrogenai gali sumažinti išsėtinės sklerozės riziką: nustatyta, kad tarp oralinių kontraceptikų vartojusių moterų išsėtinės sklerozės dažnis buvo 40 % mažesnis nei nevirtusių [2].

Dėl oralinės kontracepcijos poveikio ligos progresavimui duomenys yra prieštaringi – ankstesni tyrimai atlikti gana seniai, o jų duomenys – prieštaringi.

Iki 2009 metų atliktus epidemiologinius tyrinėjimus apibendrinęs tyrimas paskelbė išvadą, kad oralinė kontracepcija neturėtų būti siejama su rizika susirgti IS, tačiau ji gali vėlinti ligos pradžią [13].

IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS DIAGNOSTIKA NĖŠTUMO METU

Išsėtinės sklerozės simptomai nėščioms ir nenėščioms moterims yra panašūs. Dauguma IS sergančių moterų nurodo, kad nėštumo metu jaučiasi geriau – daug mažesnis nuovargis, mažiau vargina sensoriniai simptomai [7].

IS nėštumo metu manifestuoja retai, o jos diagnostika, jei pirmoji ataka ištinka per devynis nėštumo mėnesius, sudėtinga. IS diagnozuojama kliniškai – įvertinus pacientės nusiskundimus ir objektyvią neurologinę būklę. Diagnozė patvirtina MRT tyrimas, kurį saugiai galima atlikti antrajame ir trečiajame nėštumo trimestruose. Nors tyrimas paremtas radiodažnuminiu principu, o ne jonizuojančia radiacija, galimas šiluminis poveikis, todėl pirmajame nėštumo trimestre, siekiant apsaugoti vaisių, netaikomas. Atliekant MRT nėščiai moteriai, negalima tyrimo atlikti su kontrastine medžiaga, nes nėra įrodyta, ar kontrastinė medžiaga (gadolinis) yra saugi vaisiui. Iki šiol atliktuose tyrimuose nėra nustatyta gadolinio teratogeninio ar kito neigiamo poveikio vaisiui, tačiau saugumo sumetimais, nesant gyvybinių indikacijų, tyrimas su kontrastine medžiaga nerekomenduojamas [5, 7].

Nėštumo metu galima atlikti sukeltųjų potencialų tyrimą, kuris yra jautrus ir specifiskas, atspindintis demielinizaciją. Jei diagnozė lieka abejotina, galima atlikti lumbalinę punkciją, vertinti smegenų skysčio citologinę ir biocheminę sudėtį, nustatyti IgG/Alb, oligoklonines juostas [7].

IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS POVEIKIS VAISINGUMUI, NĖŠTUMUI IR GIMDYMUI

Anksčiau moterys, sergančios IS, neretai būdavo skatinamos nepastoti, o pastojusios – nutraukti nėštumą. Buvo motyvuojama tuo, kad IS yra progresuojanti, nepagydoma liga, jos poveikis vaisiui nėra aiškus, ligą gali paveldėti vaikai, nėštumas provokuoja ligos progresavimą. Tai mitas, kuris šiais laikais baigia išsisklaidyti, ir moterys, sergančios IS, sėkmingai pastoja, išnešioja ir pagimdo sveikus vaikus.

VAISINGUMAS

IS neturi įtakos moters vaisingumui, t. y. pati liga fiziškai netrukdo pastoti ir susilaukti vaiko [2–4]. Tačiau visada iškyla kiti – moraliniai ir emociniai, aspektai. Iš vienos pu-

sės – natūralus moters noras susilaukti savo vaiko, iš kitos pusės – baimė, kad liga ilgainiui pradės progresuoti ir ji negalės pasirūpinti vaiku. Egzistuoja situacijų, kai moters, sergančios IS, neurologinė simptomatika pastojimo momentu yra išreikšta taip, kad moteris, jau susilaukusi vaiko, negalės juo tinkamai rūpintis. Nors IS neturi įtakos moters vaisingumui, visgi esama duomenų, kad moterys, sergančios IS, susilaukia mažiau palikuonių nei sveikos moterys. Tai sietina su sąmoningu moters apsisprendimu, įvertinus savo fizinės negalios laipsnį ir būsimus sunkumus, auginant vaiką [9].

NĖŠTUMAS IR GIMDYMAS

Moterys, sergančios IS, neretai nėštumo metu monitoruojamos atidžiau nei sveikos moterys: atliekama prenatalinės diagnostikos tyrimai ir testai, atrankinės skryningo procedūros, ultragarsiniai tyrimai, amniocentezė III nėštumo trimestre. Tačiau šiuo metu nėra įrodymų, kad pati IS gali sukelti nėštumo ir gimdymo komplikacijas, tokias kaip persileidimas, ektopinis nėštumas, preeklampsija, oligo-polihidramnionas ar negyvagimis. Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, moterys, sergančios IS, negimdo anksčiau laiko, jų kūdikiai gimsta ne mažesnio svorio nei sveikų moterų, nepastebėta didesnės apsigimimų ir malformacijų rizikos, ankstyvų kūdikių mirčių. Moterims, sergančioms IS, nėštumo metu dažniau nustatoma anemija, tačiau tai galima paaiškinti tuo, kad šios moterys patenka į gydytojų akiratį dažniau ir stebimos atidžiau nei sveikos nėščiosios. Kai kurioms IS sergančioms nėščiosioms dažniau pasitaiko obstipacijos ar šlapimo takų infekcijos, kadangi didėjanti gimda spaudžia neurogeninę šlapimo pūslę ar žarnyną [2, 4, 5, 14, 15].

Tyrimai įrodo, kad IS nekeičia gimdymo eigos, nemia didesnės gimdymo komplikacijų rizikos. IS nėra indikacija planinei Cezario pjūvio operacijai. Gimdymo taktiką lemia akušerinė situacija. Jokių specialių rekomendacijų gimdymo priežiūrai nėra, išskyrus retus atvejus, kai moteriai yra ryškūs mielopatijos simptomai, galintys apsunkinti gimdymą, moteris gali nejausti gimdymo pradžios ir sąrėmių [9].

Atmintina, kad jeigu moteriai, sergančiai IS, ilgą laiką prieš gimdymą buvo skiriama ilgalaikė kortikosteroidų terapija ar kuriai gimdymo metu skiriamos mažos dozės kortikosteroidų, gimdymo metu gali išsivystyti ūmus antinksčių nepakankamumas, todėl jai gimdymo metu reikia papildomai skirti kortikosteroidų [7].

Jeigu moteriai atliekama Cezario pjūvio operacija, po operacijos ją būtina stebėti. Atidžiai stebėti dėl padidėjusios kūno temperatūros – temperatūrą būtina mažinti, kadangi ji gali provokuoti ligos paūmėjimą, nes demielinizuotais aksomais, esant didesnei kūno temperatūrai, nerviniai impulsai plinta lėčiau [5]. Pacientėms su bulbariniais reiškiniais būtina atidžiai prižiūrėti kvėpavimo takų būklę dėl galimos aspiracijos, hipoventiliacijos, atelektazių [7].

Tačiau esama tyrimų, kurių rezultatai įrodo, kad moterims, sergančioms IS, nedaug dažniau reikia indukuoti

gimdymą, gimdymo eiga būna vangesnė, kiek dažniau reikalinga instrumentinė pagalba gimdymo metu, dažniau atliekama Cezario pjūvio operacija. Tačiau kitų gimdymo komplikacijų (preeklampsijos, pogimdyminių kraujavimų, prieššlaikinio vaisiaus vandenų nutekėjimo) rizika nėra didesnė [2, 14, 15].

Norvegai autoriai ištyrė Norvegijos išsėtinės sklerozės registro ir Norvegijos medicininio gimimų registro 1967–2002 m. duomenis. Tyrimo rezultatai paskelbti 2008 m. Nagrinėtas motinos išsėtinės sklerozės poveikis nėštumui, lyginta nėštumo ir gimdymo išeitis, jei nėštumas ir gimdymas vyko prieš prasidedant išsėtinei sklerozei (pre IS, n = 1910), tarp IS pradžios ir IS nustatymo (ankstyvoji IS, n = 555), po diagnozės nustatymo (manifestavusi IS, n = 308). Nustatyta, kad manifestavusios išsėtinės sklerozės grupėje naujagimiai buvo reikšmingai mažesnės masės (p = 0,046). Todėl autoriai daro išvadą, jog manifestavusi IS turi įtakos naujagimių svoriui. Tai aiškinama suboptimaliu intrauterininiu vystymusi arba dėl IS sukeltos disfunkcijos, arba dėl sistemiškai sutrikusių imuninių funkcijų. Tyrimas atskleidė, kad gimdymas dažniau užbaigiamas Cezario pjūvio operacija, tačiau tyrimo autoriai aiškina tai netolygiu pasiskirstymu tarp pacienčių. Pažymima, kad ir kituose tyrimuose gauti panašūs rezultatai – planinės Cezario pjūvio operacijos IS sergančioms moterims atliekamos dažniau, taip pat dažniau nei sveikoms nėščiosioms vaginalinio gimdymo metu taikomos replės ar vakuuminė vaisiaus ekstrakcija [15].

Vienas iš paskutinių tyrimų, nagrinėjusių išsėtinės sklerozės įtaką nėštumui, gimdymui, atliktas Suomijoje. Jo autoriai nurodė, kad ypač svarbu yra tai, kad anksčiau atlikti tyrimai, teigę, kad IS neveikia nėštumo eigos ir jo baigties, buvo retrospektyviniai arba rėmėsi registru duomenimis. Be to, neretai rėmėsi labai nedideliu tiriamųjų skaičiumi. Šis prospektyvinis tyrimas nagrinėjo natūralios išsėtinės sklerozės eigos įtaką nėštumui, prospektyviai vertino nėštumo komplikacijas ir gimdymo riziką, lyginant su bendrąja Suomijos populiacija. Nustatyta, kad IS sergančioms moterims nebuvo didesnė gimdymo komplikacijų rizika, nepasitvirtino ir prielaidos, išsakomos kai kuriuose kituose tyrimuose, kad IS sergančios moterys gimdo mažo svorio naujagimius, ar naujagimiai gimsta anksčiau laiko, nenustatyta didesnės kūdikių malformacijų, ankstyvos kūdikių mirčių rizikos. Tyrimas atskleidė, kad moterims vakuuminė vaisiaus ekstrakcija buvo taikoma dažniau negu moterims bendrojoje populiacijoje (16,4 % vs. 6,5 %, p = 0,0017). Autoriai tai sieja su nuovargiu ir greitu išsekimu (išsėtinei sklerozei būdingi simptomai). Kita galima priežastis – su IS susijusi negalia – tarpvietės raumenų silpnumas ir (ar) spastiškumas. Autoriai teigia, kad su IS susijęs galimas instrumentinės pagalbos gimdymo metu poreikis yra įrodytas ir kituose tyrimuose, todėl, planuojant IS sergančių moterų gimdymą, būtina atsižvelgti ir į šį poreikį. Nagrinėjamame tyrime nebuvo nustatyta didesnio nei bendroje populiacijoje Cezario pjūvio operacijų poreikio, nebuvo rasta skirtumų taikant epidurinę anesteziją. Autoriai pateikia įdomių ir svarstytinų duomenų. Štai, pvz., IS sergančioms moterims dažniau buvo

taikoma dirbtinė inseminacija (4,9 % išsėtinės sklerozės grupėje vs. Suomijos gimimų registre, p = 0,0009). Tačiau daryti išvadas iš nedidelio tiriamųjų skaičiaus negalima [16].

SPINALINĖ, EPIDURINĖ IR BENDRINĖ NEJAUTRA GIMDYMO METU [5]

Ilgą laiką moterims, sergančioms IS, spinalinė, epidurinė ir bendrinė nejautra buvo siejama su padidinta paūmėjimų rizika po gimdymo. Tai buvo aiškinama vietinių anestetikų neurotoksinio poveikiu demielinizuotiems neuronams. Epidurinė anestezija yra saugesnė, kadangi vietiniai anestetikai tik mažesnėmis dozėmis pasiekia intratekalinį tarpą nei spinalinės anestezijos metu. Atlikti tyrimai (PRIMS ir kiti) įrodo, kad epidurinė nejautra yra saugi pacientėms, sergančioms IS, t. y. neturi įtakos ligos eigai ir negalios progresavimui.

Nors buvo manyta, kad bendrinė nejautra gali paskatinti paūmėjimą po gimdymo, visgi atlikta keletas tyrimų, kurie įrodo bendrinės nejautos saugumą IS sergančioms pacientėms. Pažymima, kad reikėtų vengti neuromuskulinę blokadą sukeliančių vaistų.

Atliktas tyrimas, kuriame buvo apklausti Jungtinės Karalystės anesteziologai. Jų klausė, kokios taktikos imtųsi, gimdant moteriai, sergančiai IS. Įdomu tai, kad dauguma gimdymui nuskausminti pasirinktų vietinę anesteziją, planinei Cezario pjūvio operacijai – epidurinę nejautrą, o ekstrinei Cezario pjūvio operacijai – bendrinę nejautrą [17].

Taigi, per gimdymą galima taikyti epidurinę ar bendrinę nejautrą (jei atliekama operacija). Siūloma susilaikyti nuo spinalinės nejautos, kadangi tuomet anestetiko į intratekalinį tarpą patenka daugiau ir jo poveikis yra lokalus ir stipresnis [5].

POGIMDYMINIS LAIKOTARPIS

Moterys, sergančios IS, po gimdymo ilgiau gydomos liginėje. Visgi, tai nėra susiję su didesniu Cezario pjūvio operacijų dažniu ar kitomis nėštumo ir gimdymo komplikacijomis; tikėtina, kad taip yra dėl to, kad siekiama šias moteris ilgiau stebėti po gimdymo [18].

NĖŠTUMO POVEIKIS PAŪMĖJIMŲ DAŽNIUI, LIGOS EIGAI IR ILGALAIKEI NEGALIAI

Nėštumas turi įtakos išsėtinės sklerozės paūmėjimų pasiskirstymui po gimdymo laiko požiūriu nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais. Atlikta daugybė tyrimų, nagrinėjusių nėštumo įtaką išsėtinės sklerozės eigai ir negaliai. Iki 1993 metų atlikti tyrimai buvo mažos apimties retrospektyviniai tyrimai, kurių lyginti tarpusavyje negalima dėl skirtingos tyrimų metodikos, vertinimo kriterijų. 1997 metais publikuotoje apžvalgoje aprašoma, kad iki 1993 metų

publikuotuose tyimuose dalyvavo 1119 nėščių IS sergančių moterų, įvyko 121 ligos paūmėjimas; paūmėjimų skaičius nėštumo metu siekė 0,14 per metus, Toms pačioms pacientėms per tris mėnesius po nėštumo diagnozuoti 283 paūmėjimai – paūmėjimų dažnis siekė 1,0 per metus; paūmėjimų skaičius per 12 mėnesių (devyni nėštumo mėnesiai + trys pogimdyminio laikotarpio mėnesiai) siekė 0,36 per metus [19].

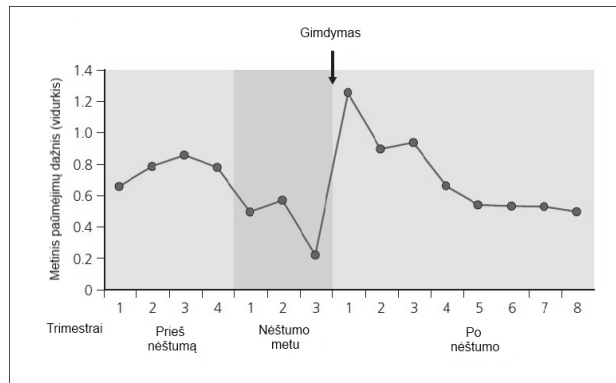
Roulet 1993 metais publikuotų tyrimų rezultatuose nurodoma, kad recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės paūmėjimai padažnėja 3 kartus per 3 mėnesius po gimdymo, jie būna sunkesni nei nėštumo metu, tuo tarpu paūmėjimų dažnis prieš nėštumą ir nėštumo metu reikšmingai nesiskyrė. Paūmėjimų padažnėjimas po gimdymo nelemia negalios didėjimo [20].

Geteborge (Švedijoje) buvo atliktas tyrimas, kuriame stebėtos 153 pacientės, IS sirgusios 1950–1964 metais. Buvo vertinamas išsėtinės sklerozės manifestavimas nėštumo metu, 8 mėnesių laikotarpiu po gimdymo ir kitais su nėštumu nesusijusiais periodais. Stebėjimas užtruko 25 metus. Nustatyta, kad IS daug rečiau pirmą kartą pasireiškia nėštumo metu, palyginus su kitais gyvenimo periodais. Per 8 mėnesius po gimdymo IS pasireiškia dažniau nei per 8 mėnesius iki gimdymo. Palyginus su nėštumu nesusijusia IS, po gimdymo išsėtinės sklerozės manifestavimo atvejų nepadaugėja. Moterys, kurios serga recidyvuojančia remituojančia išsėtinė skleroze, pastoja ir gimdo, recidyvuojanti remituojanti ligos eiga rečiau pereina į antrinę progresuojančią. Negimdžiusios IS sergančios moterys patiria sunkesnę invalidizaciją (pasiekia EDSS 6,0). Todėl autoriai daro išvadą, kad nėštumas teigiamai veikia tiek trumpalaikę, tiek ilgalaikę ligos prognozę [21].

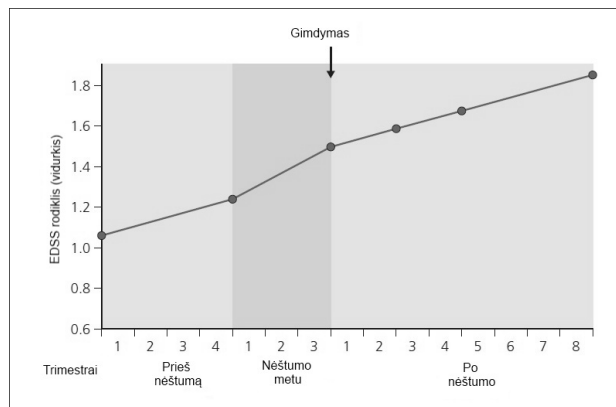
Daugiausia informacijos apie nėštumo įtaką išsėtinės sklerozės eigai, paūmėjimų dažniui nėštumo metu ir po gimdymo, ilgalaikiam negalios progresavimui mums suteikia **PRIMS tyrimas (The Pregnancy in Multiple Sclerosis study)** [22–24]. Tai pirmas didelis multicentrinis prospektyvinis nėščių IS sergančių moterų natūralios ligos eigos tyrimas, vykęs Europoje. Tyrimo rezultatai paskelbti 1998 metais. Tyrimo tikslai – nustatyti nėštumo, gimdymo, epidurinės nejautos ir maitinimo krūtimi įtaką IS eigai; IS įtaką nėštumui, gimdymui, vaisiui. Iš viso tyrimo dalyvavo 254 moterys (= 269 nėštumai). Vertinti prospektyviniai duomenys: paūmėjimai, negalia, gydymas, nėštumo komplikacijos, gimdymas, epidurinės anestezijos, maitinimo krūtimi rizika.

PAŪMĖJIMŲ DAŽNIS

Vienerius metus prieš gimdymą metinis paūmėjimų dažnis siekė $0,7 \pm 0,9$, nėštumo metu stebėtas metinio paūmėjimo dažnio sumažėjimas, ypač ryškus trečiąjį nėštumo trimestrą (siekė $0,2 \pm 0,9$), ir ryškus padažnėjimas pirmuosius tris mėnesius po gimdymo – $1,2 \pm 2,0$. Vėliau nuo antrojo trimestro po gimdymo (nuo ketvirtojo mėnesio po gimdymo) ir vėlesnius 21 mėnesį stebėtas metinio paūmėjimų dažnio



1 pav. Metinis paūmėjimų dažnis prieš nėštumą, nėštumo metu ir po gimdymo (pagal [24]).



2 pav. Negalios progresavimo greitis (pagal [24]).

mažėjimas iki vienerius metus prieš gimdymą stebėto metinio paūmėjimų dažnio, tarp kurių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo. Nors pirmuosius tris mėnesius po gimdymo yra neabejotinai didesnė paūmėjimų rizika, net 72 % tyrimo dalyvavusių pacienčių per pirmus 3 mėnesius paūmėjimų nepatyrė. Metinis paūmėjimų dažnis, jeigu įskaičiuojami 9 nėštumo mėnesiai ir 3 mėnesiai po gimdymo, buvo panašus ($0,6 \pm 0,8$) į paūmėjimų dažnį vienerius metus prieš gimdymą (1 pav.).

NEGALIOS PROGRESAVIMAS

Viso tyrimo metu stebėtas palaipsnis negalios progresavimas: vidutiniškai tyrimo laikotarpiu EDSS padidėjo 0,7 punkto per 33 tyrimo mėnesius (įprastas lygis). Nėštumas, gimdymas ir pogimdyminis laikotarpis negalios progresavimo greičiui įtakos neturėjo. Negalios progresavimo greitis nedidėja nepaisant paūmėjimų dažnėjimo pirmą trimestrą po gimdymo (2 pav.).

POGIMDYMINIŲ PAŪMĖJIMŲ RIZIKOS FAKTORIAI

Pritaikius logistinę analizę paaiškėjo, kad tik trys faktoriai statistiškai reikšmingai koreliavo su pogimdyminių

paūmėjimų rizika: kiekvienas paūmėjimas, patirtas vienerius metus prieš nėštumą, padidino riziką 1,7 karto, kiekvienas paūmėjimas nėštumo metu padidino riziką 1,8 karto. Pacientės, kurių EDSS vertė buvo didesnė pastojus, taip pat turėjo 1,3 karto didesnę riziką patirti pogimdyminį paūmėjimą. Pogimdyminių paūmėjimų rizika nebuvo susijusi su maitinimu krūtimi, epidurine nejautra, moters amžiumi, kai ji susirgo IS, moters amžiumi pastojus, ligos trukme, bendru paūmėjimų skaičiumi iki nėštumo, buvusių nėštumų skaičiumi ar vaiko lytimi.

Tuo tarpu pritaikius multivariantinę analizę, paaiškėjo, kad nepriklausomi pogimdyminių paūmėjimų rizikos faktoriai yra tik paūmėjimų skaičius vienerius metus prieš nėštumą, paūmėjimų skaičius nėštumo metu ir ligos trukmė iki nėštumo.

EPIDURINĖS ANESTEZIJOS IR MAITINIMO KRŪTIMI ĮTAKA PAŪMĖJIMŲ DAŽNIUI IR NEGALIAI

Nei metiniam paūmėjimų dažniui, nei negalios progresavimui epidurinė anestezija ir maitinimas krūtimi įtakos neturėjo.

Štai, pvz., grupėje, kurioje taikyta epidurinė anestezija ($n = 42$, pirma grupė), EDSS vidurkis vienerius metus prieš nėštumą buvo 1,0, grupėje, kurioje epidurinė nejautra netaikyta ($n = 180$, antra grupė) – 1,1. Nėštumo pradžioje pirmoje grupėje EDSS vidurkis siekė 1,2, antroje grupėje – 1,3. Gimdymo metu pirmoje ir antroje grupėse EDSS vidurkis buvo vienodas – 1,5. Praėjus po gimdymo 6 mėnesiams pirmoje grupėje EDSS vidurkis buvo 1,6, antroje – 1,7, po 12 mėnesių ir pirmoje, ir antroje grupėse EDSS vidurkis siekė 1,7 balo. Taigi, epidurinė anestezija įtakos negalios progresavimui neturi. Panaši situacija ir nagrinėjant metinį paūmėjimų dažnį. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp taikytos epidurinės nejautos ir netaikytos nejautos grupių ir metinio paūmėjimų dažnio padidėjimo nenustatyta.

Grupėje, kurioje moterys po gimdymo maitino krūtimi ($n = 122$, pirma grupė), EDSS vidurkis vienerius metus prieš nėštumą buvo 1,0, grupėje, kurioje moterys po gimdymo krūtimi nemaitino ($n = 87$, antra grupė), EDSS vidurkis vienerius metus prieš gimdymą buvo 1,2. Nėštumo pradžioje EDSS vidurkis pirmoje grupėje buvo 1,2, antroje – 1,3. Gimdymo metu EDSS vidurkis pirmoje grupėje buvo 1,5, antroje – 1,6. Praėjus 6 mėnesiams po gimdymo EDSS vidurkis pirmoje grupėje buvo 1,6, antroje – 1,8. Praėjus 12-ai mėnesių po gimdymo EDSS vidurkis pirmoje grupėje buvo 1,7, antroje – 1,8. Taigi, maitinimas krūtimi įtakos negalios progresavimui neturi.

Panaši situacija ir nagrinėjant metinį paūmėjimų dažnį. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp maitinusių krūtimi moterų ir nemaitinusių krūtimi moterų grupių ir metinio paūmėjimų dažnio padidėjimo nenustatyta.

PRIMS TYRIMO AKUŠERINIAI DUOMENYS

[25]: 241 normalios gestacijos nėštumas; 8 dvynių nėštumai: 6 su sveikais vaikais + 2 su negyvagimiu; 2 spontaniai abortai; 5 negyvagimiai. Vidutinė nėštumo trukmė – 39 ± 3 sav. 27 nėštumai baigėsi iki 36 sav. Gimdymas: 196 per *vias naturales* ir 43 Cezario pjūvio operacijos. 1 eklampsijos atvejis; 12 kraujavimo atvejų, 9 infekcijos. Iš viso gimė 247 kūdikiai: 130 berniukų, 113 mergaičių; 4 lytis nenurodyta. Kūdikių svoris – $3,3 \pm 0,6$ kg. 7 naujagimiai svėrė $< 2,5$ kg. 1 kūdikis gimė su šlapimtakiu stenozė ir lengva hidronefroze. Visi gyvagimiai buvo sveiki sulaukę 1 metų amžiaus, išskyrus vieną atvejį – staigios kūdikių mirties sindromas 3 mėn. amžiuje. Išvada: nėštumų baigčiai IS įtakos neturėjo. Gyvi gimę naujagimiai augo sveiki.

PRIMS tyrimo išvados [22–25]:

- Paūmėjimų dažnis nėštumo metu sumažėja, ypač III trimestre, ir padidėja pirmus 3 mėnesius po gimdymo bei tampa įprastas 4–12 mėnesį po gimdymo.

- 72 % pacienčių per pirmus 3 mėnesius paūmėjimų nepatyrė.

- Didensnę riziką pogimdyminiams paūmėjimams lemia: didesnis paūmėjimų dažnis 1 metus prieš nėštumą ($1,7\times$), paūmėjimai nėštumo metu ($1,8\times$) ir didesnis EDSS rodiklis nėštumo pradžioje ($1,3\times$). Multivariantinėje analizėje – ir ligos trukmė, bet ne EDSS.

- Epidurinė nejautra, maitinimas krūtimi, susirgimo IS amžius, amžius nėštumo pradžioje, ligos trukmė, bendras paūmėjimų skaičius iki nėštumo, nėštumų skaičius, vaisiaus lytis paūmėjimų dažniui ir EDSS įtakos neturėjo.

- Nėštumų baigčiai IS įtakos neturėjo. Gyvi gimę naujagimiai augo sveiki.

Išsėtinės sklerozės aktyvumo sumažėjimą nėštumo metu įrodo ir magnetinio rezonanso tyrimai. Dvi IS sergančios moterys buvo pakartotinai tiriamos MRT ir nustatytas aiškus ligos aktyvumo sumažėjimas antroje nėštumo pusėje ir padidėjimas pirmaisiais mėnesiais po gimdymo [26].

Paskutinis išsamus tyrimas, nagrinėjęs menarchės, oralinių kontraceptikų vartojimo, nėštumo įtaką recidyvuojančios remituojančios ir progresuojančios eigos išsėtinės sklerozės eigai, progresavimui, publikuotas 2011 metais [27]. Iš viso ištirtos 973 moterys, kurioms nustatyta IS. Recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės grupėje mažiausiai 2 kartus gimdžiusios moterys turėjo mažesnę riziką pasiekti EDSS 6,0 balų būklę, lyginant su negimdžiusiomis moterimis. Progresuojančios ligos eigos grupėje vėlesnis menarchės amžius buvo susijęs su mažesne rizika pasiekti EDSS 6,0, o oralinių kontraceptikų vartojimas buvo susijęs su didesne rizika pasiekti EDSS 6,0. Autoriai teigia negalintys atmesti tikimybės, jog gerybiška išsėtinės sklerozės eiga būdinga gimdžiusioms moterims, nors pastebi, kad dalis moterų pirma pastojė ir pagimdė, o tik vėliau susirgo IS. Be to, atkreipia dėmesį, kad moterys, kurių liga sunkesnė, agresyvesnė, gali vengti pastoti. Šio tyrimo duomenys patvirtina ir 1993 metais publikuoto tyrimo duomenis – moterims, kurios jau susirgusios IS pa-

stojo ir susilaukė vaikų, paūmėjimų dažnis per 10 stebėjimo metų buvo mažesnis nei moterų, kurios, susirgusios IS, vaikų nesulaukė [20]. Autoriai aiškina teigiamą poveikį paūmėjimų dažniui ir negalios progresavimui protektiniu hormonų poveikiu. Autorių nuomone, progresuojančiai ligos eigai nenustatomas teigiamas nėštumų poveikis negaliai progresuoti, kadangi progresuojančios ligos eigos patogenezėje vyrauja aksoninė degeneracija, o hormoniniai faktoriai jai įtakos, tikėtina, neturi [27].

KODĖL NĖŠTUMO METU IŠSĖTINĖ SKLEROZĖ „NURIMSTA“? [4, 9]

Žmogaus imuninis atsakas būna ląstelinis ir humoralinis. Ląstelinio imuniteto reakcijas užtikrina proinflammatoriniai 1 tipo T limfocitai – helperiai (TH1), kurie sekretuoja gama-interferoną ir tumoro-nektrozės faktorių. Humoralinio imuniteto reakcijose yra svarbūs priešuždegimiai 2 tipo T helperiai – TH2, sekretuojantys interleukiną – 10 (IL-10), IL-4, IL-5, IL-6, kurie skatina antikūnų išsiskyrimą. Svarbiausia tai, kad nėštumo metu imuninis atsakas pasislenka nuo proinflammatorinio ląstelinio TH1 priešuždegiminio TH2 link. Būtent priešuždegiminis TH2 atsakas motinos organizmui leidžia toleruoti imuniškai svetimą vaisių, kadangi TH1 atsakas sukelia antigeniškai svetimų audinių, tarp jų ir vaisiaus – placentos atmetimo reakcijas. Būtent todėl, jei lieka dominuoti TH1 imunitetas, vaisius paprastai žūva ir įvyksta persileidimas. Imuninis atsakas nėštumo metu neapsiriboja vien vaisiaus audiniais, nėštumo metu TH2 atsakas vyrauja visose moters organizmo sistemose. Todėl imuniteto poslinkis nėštumo metu veikia sisteminės autoimunines ligas, mažina atsparumą infekcijoms, kurias lemia TH1 atsakas. Tokios ligos, kaip IS, reumatoidinis artritas ar eksperimentinis autoimuninis encefalomyelitas ir kai kurios kitos autoimuninės ligos, yra TH1 tipo reakcijų sukelti susirgimai, kuriems būdinga TH1 ląstelių, kovojančių su audinių specifiniais antigenais, oligokloninė ekspansija. Todėl nėštumo metu šių ligų simptomai švelnėja. Tuo tarpu tokios autoimuninės ligos, kaip sisteminė raudonoji vilkligė, kurios patogenezėje vyrauja TH2 atsakas, simptomai nėštumo metu nekinta arba net pasunkėja.

Taip pat pažymėtina, kad nėštumo metu vykstantį imuninių mechanizmų poslinkį gali sukelti ir kiti faktoriai: žmogaus chorioninis gonadotropinas, humoralinių faktorių gamyba lokaliai placentoje, estrogenų ir progesterono koncentracijos padidėjimas nėštumo metu (per citokinų sekrecijos skatinimą), kortizolis, žmogaus placentos laktogenas, prolaktinas, plazmos proteinas A, alfa-2-glikoproteinas, 1,25-dihidroksi-vitaminas D3.

Tikėtina, kad nėštumo metu vykstantį imuninių reakcijų poslinkį lemia ne vienas faktorius, o kelių ar keliolikos faktorių suminis poveikis.

Išsėtinės sklerozės paūmėjimų padažnėjimas po gimdymo siejamas su atgaliniu imuninio atsako poslinkiu TH1 link.

IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS POGIMDYMINIŲ PAŪMĖJIMŲ PREVENCIJA

Nagrinėjamas intraveninių imunoglobulinų, metilprednizolono, progesterino ir estradiolio poveikis pogimdyminių išsėtinės sklerozės paūmėjimų prevencijai.

Atlikta keletas tyrimų, kuriuose įrodoma, kad iš karto po kūdikio gimimo moteriai suleistas intraveninis imunoglobulinas labai sumažina paūmėjimų riziką po gimdymo. Achiron ir bendraautorai retrospektyviai išanalizavo intraveninio imunoglobulino poveikį pogimdyminių paūmėjimų prevencijai. Pacientės buvo padalintos į tris grupes: I grupė – pacientės, negydytos intraveniniu imunoglobulinu (n = 39); II grupė – pacientės, kurioms penkias dienas iš eilės po gimdymo buvo skiriama 0,4 g/kg kūno masės intraveninio imunoglobulino, vėliau šešios ir dvylika savaičių po gimdymo buvo suleidžiamos palaikomosios dozės (n = 41); III grupė – pacientės, nepertraukiamai gydytos intraveniniu imunoglobulino gestacijos metu ir po gimdymo (n = 28). II ir III grupės buvo lygintos su I grupe (= kontrole). Paaiškėjo, kad metinis paūmėjimų dažnis II ir III grupių atveju buvo reikšmingai mažesnis nei kontrolės. Tai įrodė intraveninių imunoglobulinų efektyvumą pogimdyminių išsėtinės sklerozės paūmėjimų prevencijai [28].

Hellwig ir bendraautorai taip pat nustatė, kad intraveninių imunoglobulinų skyrimas po gimdymo, statistiškai reikšmingai sumažino paūmėjimų skaičių po gimdymo. Autoriai mano, kad intraveniniai imunoglobulinai galėtų būti puiki priemonė pogimdyminių išsėtinės sklerozės paūmėjimų prevencijai [29].

Visgi šie atlikti tyrimai, nors ir įrodantys intraveninių imunoglobulinų efektyvumą ir saugumą, gydant pogimdyminius paūmėjimus, nėra akli. Reikalingi papildomi didesnės apimties, dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai, kad intraveniniai imunoglobulinai būtų patvirtinti pogimdyminių paūmėjimų prevencijai.

Atliekami tyrimai, kuriuose nagrinėjamas didelių dozių intraveninių kortikosteroidų skyrimas po gimdymo įvairiais intervalais pogimdyminių ligos paūmėjimų prevencijai. Pvz., tyrime lygintos 22 pacientės, kurioms po gimdymo nebuvo skirtas joks gydymas, su 20 pacienčių, kurioms po gimdymo 6 mėnesius kas 1 mėnesį buvo sušalinama 1 g metilprednizolono į veną. Paūmėjimų dažnis metilprednizolono grupėje buvo daug mažesnis nei kontrolinėje ($0,8 \pm 0,41$ vs. $2 \pm 0,6$; $p = 0,018$) [30]. Panašius, daug žadančius tyrimų rezultatus gauna ir kiti tyrėjai [31].

Atliekami klinikiniai tyrimai, kai paūmėjimų po gimdymo prevencijai skiriama kombinuota terapija: progesterinas (didelės dozės) ir estradiolis (The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART’MUS) trial). Gydymas pradedamas iš karto po gimdymo ir skiriamas nuolat tris mėnesius po gimdymo. Tyrimas dar tęsiamas, o jį baigusiu tyrimų rezultatai yra daug žadantys [32].

MEDIKAMENTINIS IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS GYDYMAS NĖŠTUMO METU

Prieš skirdamas gydymą nėščiai moteriai, sergančiai IS, neurologas visada turi pasverti gydymo naudą ir galimą riziką vaisiui. Be to, IS sergančių moterų nėštumas turėtų būti planuotas. Taip būtų galima išvengti galimo teratogeninio ar abortogeninio vaistų poveikio ir užtikrinti, kad gims išnešiotas ir sveikas naujagimis. Iki numatomos nėštumo planavimo pradžios turėtų būti užtikrinta adekvati kontracepcija, padedanti išvengti nėštumo.

Atsižvelgiant į vaisto saugumą skiriant jį nėštumo metu, FDA visus vaistus skirsto į šias kategorijas [33]:

A kategorijos vaistai

Atitinkamais nėščių moterų tyrimais kenksmingas vaisto poveikis vaisiui nei pirmuoju, nei vėlesniais nėštumo trimestrais nenustatytas.

B kategorijos vaistai

a) Tyrimai su gyvūnais neparodė, kad vaistas pavojingas jų vaisiui, o atitinkamų tyrimų nėščioms moterims neatlikta; b) tyrimais nustatyta, kad vaistas kenkia gyvūnų vaisiui, bet, tiriant šį vaistą vartojančias nėščias moteris, jokių jų vaisiaus požymių tiek pirmuoju, tiek vėlesniais nėštumo tri-

mestrais nepastebėta. Atliekant bandymus su laboratoriniais gyvūnais nustatyta, jog šio vaisto skyrimas nėštumo metu nesukelia rizikos vaisiui. Tačiau nėra atlikta pakankamų tyrimų skiriant šį vaistą nėščioms moterims.

C kategorijos vaistai

a) Tyrimai su gyvūnais parodė, kad vaistas pavojingas jų vaisiui (teratogeninis, embriocidinis ar kitoks poveikis), bet kaip vaistas veikia nėščias moteris, adekvačiai neištirta. Vaistą leistina vartoti tik tada, kai laukiama jo nauda yra didesnė už galimą pavojų vaisiui; b) apie vaisto poveikį tiek gyvūnų vaisiui, tiek nėščioms moterims duomenų nėra.

D kategorijos vaistai

Yra įrodymų, kad vaistas pavojingas moters vaisiui, bet jei šio vaisto nauda didesnė už galimą žalą, jį tam tikrais atvejais leistina vartoti (pvz., kai kyla grėsmė ligonės gyvybei ar liga labai sunki, o saugesni vaistai negali būti pavartoti ar yra neefektyvūs).

X kategorijos vaistai

Tyrimai parodė, kad vaistas sukelia tiek gyvūnų, tiek moters vaisiaus raidos anomalijų; jei pavojus, kylantis vaisiui, įrodytas iš patirties su žmonėmis;

Lentelė. Išsėtinei sklerozei gydyti vartojami vaistai – jų vartojimo rekomendacijos nėštumo ir žindymo metu [7]

Vaistas	FDA klasė	Placentos perėjimas	Šalutiniai reiškiniai	Saugumas	Perėjimas į motinos pieną	Vartojimas žindymo metu
Deksametazonas	C	Taip	Neonatalinė leukocitozė	Nesaugus pirmame nėštumo trimestre	Taip	Vengti
Metilprednizolonas	C	Taip	Neonatalinė imunosupresija ar vaisiaus deformacijos	Nesaugus pirmame nėštumo trimestre	Taip	Vengti
Ciklofosfamidą	D	Taip	Sulėtėjęs vaisiaus augimas, skeleto, galūnių, gomurio ir akių deformacijos	Nesaugus	Taip	Vengti
Azatiopriną	D	Taip	Priešlaikinis gimimas, respiracinis distresas, intrauterinis vaisiaus augimo sulėtėjimas, mažas svoris gimstant, keli neonatalinio imunoglobulinų deficito, limfopenijos ir pancitopenijos atvejai	Galimai saugus	Taip	Vengti
Metotreksatas	X	Taip	Kraniofacialiniai ir galūnių defektai, centrinės nervų sistemos anomalijos (anencefalija, hidrocefalija ir meningomielocelė), persileidimai	Nesaugus	Taip	Vengti
Ciklosporinas A	C	Taip	Augimo sulėtėjimas, priešlaikinis gimimas, rizika motinai dėl toksinio poveikio inkstams ir kepenims	Galimai saugus	Taip	Vengti
Intraveninis imunoglobulinas	C	Taip		Galimai saugus		Galima
Mitoksantronas	D	Nežinoma	Žiurkėms: mažas vaisiaus gimimo svoris, vaisiaus inkstų vystymosi sulėtėjimas, dažnesnis priešlaikinis gimimas	Nežinoma	Taip	Vengti
Interferonas 1a ir 1b	C	Nežinoma	Spontaniniai persileidimai	Nesaugus	Nežinoma	Vengti
Glatiramero acetatas	B	Nežinoma	Aiškūs šalutiniai reiškiniai nenustatyti. Tik viename tyrime aprašomos 2 malformacijos: įgimtos pėdų anomalijos, atrioventrikulinis kanalas	Nesaugus	Taip	Vengti
Natalizumabas	C		Mažai duomenų su žmonėmis. Gyvūnams – galimas toksinis poveikis vaisin-gumui, vaisiui, abortyvinis poveikis	Nesaugus	Taip	Vengti

jei skiriant vaistą nėščiajai jo pavojus aiškiai didesnis už galimą vaisto naudą. Šis vaistas kontraindikuotinas tiek nėščiajai, tiek moteriai, kuri gali pastoti.

Išsėtinės sklerozės paūmėjimams gydyti skiriami **steroidai**. Atmintina, kad nėštumo metu jie skiriami tik tuomet, kai paūmėjimo metu stebima ryški neurologinė simptomatika. Be to, steroidai neskirtini pirmąjį nėštumo trimestrą dėl padidintos rizikos vaisiui. Nėra nustatyta, kad deksametazonas sukeltų žmonėms įgimtų defektų. Jis skiriamas trumpu kursu tais atvejais, kai reikia greitai subrandinti vaisiaus plaučius gresiant priešlaikiniam gimdymui, nėra nustatyta tokio gydymo ilgalaikio poveikio vaisiui. Deksametazonas praeina pro placentą, todėl gimus kūdikiui jam gali būti nustatoma leukocitozė. Šį vaistą leidžiama skirti nėščioms moterims, sergančioms IS, išskyrus pirmąjį nėštumo trimestrą. Metilprednizolonas taip pat neveikia besivystančio vaisiaus. Aprašoma tik keletas atvejų, kai gimė naujagimiai su imunosupresija ar deformacijomis, todėl metilprednizoloną esant nėštumui skirti galima, išskyrus pirmąjį nėštumo trimestrą. Kurį steroidą pasirinkti? Jeigu steroidus reikia skirti ilgiau nei keletą dienų, pirmenybė teiktina metilprednizolonui, kadangi jis metabolizuojamas moters organizme prieš praeidamas per placentą. Skirtini trumpi didelių dozių intraveniniai kursai. II–III nėštumo trimestrais galima saugiai skirti ir nedidelės peroralinės hormonų dozės, bet tik trumpą laiką. Tuo tarpu ilgalaikių steroidų palaipsniuo mažinimo schemų reikia vengti dėl to, kad padidėja gestacinio diabeto, hipertenzijos, natrio retencijos, edemų, priešlaikinio vaisiaus dangalų plyšimo, osteoporozės rizika. Steroidai neskirtini ir laktacijos metu, kadangi jie praeina pro placentą [7].

Interferonai 1a ir 1b

Duomenys apie interferonų beta 1a ir 1b naudojimą nėštumo metu iki šiol yra nepakankami ir prieštaringi. Žinoma, jog primatams žmogaus interferonai beta sukelia abortyvių, bet ne teratogeninį poveikį. Teratogeninis poveikis žmogaus vaisiui nežinomas. Manoma, kad ir žmogui vartotas interferonas beta gali lemti dažnesnius ir bendroje populiacijoje spontaninius abortus. 2005 metais paskelbta apžvalga, kurioje nagrinėti su interferonu beta 1a atliktų klinikinių tyrimų duomenys – buvo atvejų, kai moters, vartodamos interferoną beta 1a, pastodavo, nagrinėtos nėštumų baigtys. Iš viso klinikuose tyrimuose dalyvavo 3361 IS serganti moteris, iš viso registruoti 69 nėštumai, iš kurių 41, kai moteris vartojo interferoną beta 1a nėštumo pradžioje ar vaistas buvo nutrauktas iki 2 sav. iki pastojimo (*in utero* ekspozicija); 22 nėštumų atvejų gydymas interferonu beta 1a buvo nutrauktas prieš > 2 sav.; 6 nėštumų atvejais skirtas placebo. 31 nėštumas (*in utero* ekspozicijos grupė) baigėsi 20-ties sveikų normalios gestacijos naujagimių gimimu, vienas vaikas gimė anksčiau, bet sveikas, 9 indukuoti abortai, 8 savaiminiai persileidimai, 1 vaisiaus mirtis, 1 įgimta anomalija (hidrocefalija). 22 nėštumai, kai interferonas beta 1a buvo nutrauktas > 2 sav. prieš pastojimą, baigėsi 20 sveikų normalios gestacijos naujagimių gi-

mimu, vienas vaikas gimė anksčiau, bet sveikas, 1 vaikui išsivystė Erbo paralyžius – su gimdymu susijusi įgimta anomalija. Savaiminių persileidimų skaičius buvo didesnis nei bendrojoje populiacijoje, tačiau statistiškai nereikšmingas. Savo išvadose autoriai rekomendavo nutraukti interferono beta 1a vartojimą prieš numatomą pastojimą [34].

Naujausias straipsnis apie interferonų beta poveikį nėštumui pasirodė 2011 metais žurnale „Multiple sclerosis“. Nagrinėtos nėštumo, kurio metu vartotas interferonas beta 1a, baigtys, remiantis saugumo apie vaisto vartojimą duomenimis (pomarketiniai duomenys, saugumo duomenys iš klinikinių tyrimų). Nustatyta, jog buvo 1022 atvejai, kai nėštumo metu vartotas IFN beta 1a, iš kurių 679 dokumentuota nėštumo ir gimdymo išeitis. 231 moters vidutinė ekspozicijos trukmė – 28 dienos, 86,1 % ekspozicijos trukmė 45 dienos. 76,2 % atvejų (324) gimė sveiki naujagimiai be anomalijų, 0,9 % atvejų (4) – gyvi naujagimiai su anomalijomis; 0,9 % atvejų (4) – negyvagimiai. Buvo nustatyti 1,2 % (5) ektopiniai nėštumai, 11,5 % (49) – spontaniniai persileidimai, 9,2 % (39) – abortai moters sprendimu. Straipsnio autoriai pateikia labai svarbias išvadas: dauguma nėštumų (76,2 %), kai nėštumo pradžioje vartotas IFN beta 1a, baigiasi sveiko naujagimio gimimu, o spontaninių persileidimų ir apsigimimų dažnis atitinka bendrą populiacinį [35].

Kadangi nėra vienareikšmių duomenų, jog vaistai yra saugūs nėštumo metu, rekomenduojama gydymą interferonais beta 1a ir 1b nutraukti 3 mėnesius prieš numatomą nėštumo planavimą. Tačiau interferono beta vartojimas nėštumo pradžioje nėra indikacija nutraukti nėštumą [7].

Glatiramero acetatas

Turimi duomenys rodo, jog, vartojant glatiramero acetatą, rizikos vaisiui ar nėštumo baigčiai nėra [7]. Visgi, vaistas priskiriamas rizikos klasei B ir jo skyrimas nėštumo ir laktacijos metu nerekomenduojamas. Gydymą glatiramero acetatu reikia nutraukti 3 mėnesius iki numatomos nėštumo planavimo pradžios.

Glatiramero acetatas yra sintetinis polipeptidas, kurio mažą teratogeniškumą lemia jo veikimo mechanizmas. Pirminiai gamintojo pateikti glatiramero acetato saugumo duomenys rodo, kad iš 277 nėštumų buvo 215 gyvagimių (17 % persileidimų dažnis, kuris prilygsta bendram populiaciniam dažniui). Tačiau daugiausia atvejų šiuose tyrimuose glatiramero ekspozicija nėštumo metu vyko tik pirmąjį nėštumo trimestrą [36]. Panašius duomenis pateikia ir kiti autoriai. Jie nurodo, kad žalingos įtakos vaisiui nenustatyta.

2010 m. publikuoti intriguojantys duomenys – glatiramero acetatas skiriamas viso nėštumo metu, vertinti jo saugumo ir toleravimo duomenys. Iš viso tyrime sutiko dalyvauti 13 IS sergančių moterų. Iš viso buvo 14 nėštumų, kurie baigėsi 13 gyvų naujagimių gimimu (viena dvynių pora ir du spontaniniai abortai). Dešimčiai iš šių moterų prieš tai buvo skiriamas mitoksantronas. Visais šiais atvejais buvo pastota praėjus mažiausiai dvylikai mėnesių po paskutinės

mitoksantrono dozės. Iš 13 gimusių gyvų naujagimių gavo glatiramero acetato ekspoziciją pastojimo, nėštumo metu ir po gimdymo. Dvi pacientės nusprendė nutraukti glatiramero acetatą ankstyvuojiu nėštumo periodu – vienos moters liga paūmėjo 28 nėštumo savaitę ir vėliau – aštuntą savaitę po gimdymo (po antrojo paūmėjimo jai atnaujintas glatiramero acetato skyrimas). Tik vienai pacientei, kuriai buvo nuolat skiriamas glatiramero acetatas, liga paūmėjo jau pogimdyminiu laikotarpiu. Tai buvo pirmas tyrimas, kai kohorta pacienčių buvo stebima skiriant glatiramero acetatą viso nėštumo metu. Tiriamųjų pacienčių buvo labai nedaug, taigi jokių išvadų ir rekomendacijų iš to negalima daryti. Įdomu tai, kad šioje kohortoje glatiramero acetatas buvo gerai toleruojamas ir nesukėlė jokių šalutinių reiškinių vaisiui. Registruotas persileidimų skaičius atitiko bendrą populiacinį, tačiau vėlgi, kadangi kohorta maža, negalima atmesti ir šalutinio glatiramero acetato poveikio (= spontaninių persileidimų). Visi gimę naujagimiai buvo normalaus svorio, išskyrus du nėštumus: vienas atvejis, kai motina prieš laiką pagimdė dvynius; antra pacientė – mažesnio svorio naujagimis gimė 38-tą gestacijos savaitę, jai glatiramero acetatas buvo nutrauktas 19-tą nėštumo savaitę, o trečiąjį nėštumo trimestrą moteriai buvo registruotas ligos paūmėjimas. Autoriai mažesnę naujagimių svorį sieja su ligos aktyvumu.

Nors tyrimas atliktas su labai nedidele kohorta pacienčių, didžiąją jų dalį sudarė pacientės su labai aktyvia agresyvios eigos IS, gydyta mitoksantrono chemoterapija. Todėl autoriai kelia prielaidą, jog glatiramero acetatas galėtų būti puikiai išeitimi moterims, kurių IS yra agresyvios eigos, bet moteris nori pastoti ir susilaukti savo vaiko – vaistas apsaugotų nuo paūmėjimų viso nėštumo metu ir po gimdymo [37].

2009 metais publikuoti vokiečių autorių prospektyvinio tyrimo duomenys. Tyrime nagrinėtas interferono beta 1a, interferono beta 1b ir glatiramero acetato poveikis nėštumui, remiantis Teratologijos informacinės tarnybos 1996–2007 metų duomenimis. Nagrinėtos keturios tiriamųjų grupės: moterys, sergančios IS ir gydytos interferonu beta ar glatiramero acetatu; IS sergančios moterys ir negydytos imunomoduliatoriais bei sveikų moterų grupė (kontrolė). Spontaninių persileidimų skaičius nebuvo padidintas nė vienoje tiriamųjų grupėje, išskyrus tas moteris, kurioms gydyti buvo skiriamas interferonas beta 1b, iš kurių 28 % nėštumas baigėsi spontaniniu persileidimu. Glatiramero acetato grupėje pastebėtos dvi didžiosios malformacijos – įgimtos pėdų anomalijos – *congenitus talipes equinovarus*; atrioventrikulinis kanalas. Interferono beta grupėje malformacijų neregistruota. Priešlaikinių gimdymų skaičius tarp grupių nesiskyrė. Vaikai gimė normalaus svorio (> 3200 g), išskyrus interferono beta grupę, kurioje naujagimiai buvo mažesnio svorio [38].

Ciklofosfamidai [7]

Ciklofosfamidai laboratoriniams gyvūnams sukelia įgimtą anomaliją. Duomenų su žmonėmis yra mažai. Pranešama, jog šis vaistas sukėlė skeleto, gomurio, galūnių defor-

macijų, akies defektų. Praeina per placentos barjerą. Šis vaistas priskiriamas rizikos kategorijai D.

Azatioprinai [7]

Skiriamas ilgalaikiam imunosupresiniam išsėtinės sklerozės gydymui. Vaistas praeina per placentą, tačiau vaisiaus kepenyse nėra fermento, kuris konvertuoja azatiopriną į jo aktyvius metabolitus. Šis vaisiaus fermento deficitas apsaugo vaisių nuo teratogeninio azatioprino poveikio ankstyvąjį nėštumo periodą. Nėra nustatyta jokio teratogeninio poveikio žmonėms. Šis vaistas plačiai taikomas po organų transplantacijų, pacientams, sergantiems sistetine raudojama vilklige – jokio šalutinio poveikio nestebėta. Aprašomi keli prieššlaikinio gimdymo, respiracinio distreso, intrauterinio vaisiaus augimo sulėtėjimo ir mažo gimimo svorio atvejai.

Metotreksatas [7]

Metotreksatas yra labai mutageniškas ir teratogeniškas. Jis griežtai kontraindikuotinas planuojant nėštumą ir viso nėštumo metu. Be to, jis labai padidina spontaninių persileidimų riziką. Priklauso rizikos kategorijai X. Pacientams, kuriems pradedamas skirti metotreksatas, rekomenduojama naudoti patikimą kontracepciją. Jeigu moteris, vartodama metotreksatą, pastoja, yra didelė kraniofacialinių, galūnių, centrinės nervų sistemos defektų (anencefalijos, hidrocefalijos ir meningomielocelės) rizika. Jeigu nėštumo nutraukimas negalimas, viso nėštumo metu būtina skirti didelių dozių folinės rūgšties terapiją.

Ciklosporinai A [7]

Ciklosporinai A yra galingas imunosupresantas, kuris veikia imuninę sistemą specifiskiau nei azatioprinai, metotreksatas ir ciklofosfamidai. Nors vaistas praeina per placentą ir pasiekia vaisių, jo vartojimas nėra susijęs su sunkiu šalutiniu poveikiu vaisiui. Metaanalizėse pranešama apie padidintą malformacijų riziką, manoma, kad jo teratogeniškumas yra žemas ir ciklosporino A skyrimas nėštumo metu kai kuriuose išsėtinės sklerozės centruose leidžiamas. Lietuvoje šis vaistas išsėtinei sklerozei gydyti netaikomas.

Intraveniniai imunoglobulinai [7]

Gydymas intraveniniais imunoglobulinais nėštumo metu yra saugus. Po gydymo intraveniniais imunoglobulinais stebimas mažesnis paūmėjimo dažnis po gimdymo.

Mitoksantronas

Tai priešvėžinis vaistas, stiprus imunosupresantas. Taip pat skiriamas sparčiai progresuojančiai išsėtinei sklerozei gydyti. Vaistas lemia mažą naujagimio svorį, sulėtėjusį vaisiaus inkstų vystymąsi, padidėjusią riziką prieššlaikiniam gimdymui laboratorinėms žiurkėms. Duomenų apie mitoksantrono riziką nėštumo metu trūksta [7]. Aprašo-

mas atvejais, kai viena moteris tęsė gydymą mitoksantronu iki 29 nėštumo savaitės: vaikas gimė 1950 g svorio, be apsigimimų [39]. Vaisingo amžiaus moterims mitoksantronas gali sukelti amenorėją, kuri savo ruožtu lemia nevaisingumą [40].

Vaistas priskiriamas rizikos kategorijai D. Griežtai draudžiama skirti jį nėštumo metu.

Natalizumabas

Atliekant klinikinius tyrimus su jūrų kiaulytėmis ir beždžionėmis, nustatyta, jog galimas natalizumabo poveikis vaisingumui, persileidimų dažniui, vaisiui – anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjusi blužnies masė ir sumažėjusi kepenų bei užkrūčio liaukos masė. Šie pokyčiai sietini su padidėjusia blužnies ekstrameduline kraujodara. Visi pakitimai pasireiškė tik skiriant dozes, didesnes už klinikinės dozes. Šie pakitimai atsistatė iš organizmo pašalinus natalizumabui. Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiško ir genotoksiško ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo [41].

Gydymas natalizumabu turi būti nutrauktas likus trims mėnesiams iki numatomo nėštumo planavimo pradžios. Iki pradėdant planuoti nėštumą būtina efektyvi kontracepcija. Paskelbtos kelios apžvalgos, kuriose nurodomos natalizumabą vartojusių ir pastojusių moterų nėštumo baigtys. Viename tyrime apžvelgiami 35 IS sergančių moterų, gydymų natalizumabu ir atsitiktinai pastojusių, atvejai. Lyginta su kontroline grupe – 23 IS sergančiomis nėščiomis moterimis, nevartojančiomis imunomoduliuojančio gydymo. Tiriamojoje grupėje gimė 29 vaikai, iš kurių 28 visiškai sveiki, 1 vaikas su heksadaktilija, buvo 5 ankstyvi persileidimai, 1 abortas moters sprendimu. IS aktyvumas nutraukus natalizumabą neparyškėjo nei nėštumo metu, nei pagimdžius; nerasta skirtumų lyginant su kontroline grupe [42].

Laktacijos metu vartoti natalizumabą draudžiama, kadangi vaisto patenka į motinos pieną.

Literatūroje aprašomas vienas atvejis, kai gydymas natalizumabu buvo atsitiktinai tęsiamas nėštumo metu iki pat trečiojo nėštumo trimestro: nėštumas pastebėtas 31-tą nėštumo savaitę, kai iki tol jau buvo sulašinta 17 natalizumabo infuzijų, 7 iš jų jau nėštumo metu. Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis buvo normalūs, kūdikis auga sveikas [43].

Preliminariais Natalizumabo ekspozicijos nėštumo metu registro duomenimis, iki 2010 m. vasario 23 d. buvo registruota 198 pastojimo atvejai, 51 nėštumas dar tęsėsi, trijų išeišys nežinomos, 148-ių išeišys žinomos. Gimė 100 gyvų naujagimių (77 gimė laiku, 22 gimė prieš laiką, vieno gimimo terminas nežinomas). Registruota 20 spontaninių persileidimų, 6 nėštumo nutraukimai; negyvagimių ar ektopinių nėštumų nebuvo. Nebuvo rasta ryšio tarp vaisiaus malformacijų ir vaisto vartojimo. Preliminariai daroma išvada, jog natalizumabas neturi įtakos nėštumo baigčiai, o spontaninių persileidimų dažnis atitinka bendrą populiacinį [44].

SIMPTOMINIS GYDYMAS

Simptominiam gydymui skiriamų vaistų rizikos kategorijos pagal FDA: oksibutininas – B kategorija (FDA), baklofenas, karbamazepinas, tizanidinas, dantrolenas, gabapentinas, amantadinas, SSRI, tolterodinas – C kategorija (FDA); benzodiazepinai, fenitoinas – D kategorija (FDA).

MAITINIMAS KRŪTIMI

Maitinimas krūtimi nėra susijęs su pogimdyminių ligos paūmėjimų padažnėjimu ar pasunkėjimu [22–24]. Lemiamą įtaką maitinimo krūtimi rekomendacijoms turi tai, ar motina, serganti IS, vartoja dėl savo ligos kokius nors vaistus, kurie gali patekti į motinos pieną ir turėti žalingą poveikį vaisiui [7]. Sistemškai skiriami steroidai patenka į motinos pieną, o vaikui gali slopinti augimą, veikti endogeninių kortikosteroidų sintezę ir kt. Ciklosporinas A, mitoksantronas, ciklofosfamidai ir azatioprinai taip pat patenka į motinos pieną, todėl juos vartojanti motina maitinti kūdikio krūtimi negali. Nėra tiksliai žinoma, ar interferonas beta patenka į motinos pieną, be to, net ir patekęs su motinos pienu į kūdikio skrandį jis degraduotų rūgštinėje skrandžio aplinkoje. Visgi saugumo sumetimais maitinti kūdikį krūtimi, tęsiant interferono beta vartojimą – nerekomenduojama. Nežinoma, ar glatiramero acetatas patenka į motinos pieną, todėl maitinimas, tęsiant šį vaistą, taip pat nerekomenduojamas. Su motinos pienu kūdikiui patekęs metotreksatas gali sukelti imunosupresiją, neutropeniją, turėti įtakos augimui, skatinti karcinogenezę. Maitinti krūtimi leidžiama, taikant intraveninių imunoglobulinų terapiją.

MŪSŲ PATIRTIS

VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Išsėtinės sklerozės kabinete nuolat stebimi pacientai, sergantys IS, kuriems skiriamas ilgalaikis imunomoduliuojantis gydymas. Dalį šių pacientų sudaro jaunos vaisingo amžiaus moterys. Iš visų pacienčių, sergančių IS ir gydymų imunomoduliuojančiais preparatais VUL SK Neurologijos centro Išsėtinės sklerozės kabinete, 11 moterų pastojė, 10 iš jų susilaukė sveikų naujagimių. Didžiosios dalies moterų nėštumai planuoti ir imunomoduliuojantis gydymas nutrauktas 3 mėnesius iki planuojamo pastojimo. Dešimties moterų nėštumai ir pogimdyminis laikotarpis – be komplikacijų. Šių moterų ligos eiga pirmuosius 6 mėnesius po gimdymo nepasikeitė, paūmėjimų nestebėta, baigus maitinimą krūtimi joms atnaujintas imunomoduliuojantis gydymas.

Viena pacientė pastojė vartodama mažų dozių interferoną beta 1a. Sužinojus apie nėštumą imunomoduliuojantis gydymas nutrauktas, tačiau 8 gestacijos savaitę įvyko spontaninis persileidimas. Vertinant anamnestinius duomenis šiuo atveju, negalima vienareikšmiškai teigti, jog tai neabejotinas interferono beta 1a poveikis, kadangi kartu būta ir kitų veiksnių, galėjusių išprovokuoti spontaninį persileidimą.

IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Pacientei, kuri serga IS, būtina suprantamai atsakyti į visus jai išskylančius klausimus. Moteriai labai svarbu suprasti, kad ji gali pastoti ir išnešioti sveiką vaiką, o tikimybė, jog ji perduos ligą savo palikuonims, labai nedidelė. Pacientę būtina informuoti apie galimą paūmėjimų padažnėjimo po gimdymo riziką, tačiau reikia pabrėžti ir tai, kad nėštumo metu paūmėjimai tampa retesni ir daugumai pacienčių nėštumas neturi ilgalaikės įtakos negaliai ir jos progresavimui. Moters apsisprendimą lemia jos pačios noras turėti savo vaikų ir funkcinė pacientės būklė apsisprendimo metu (moterys, kurių negalia pažengusi, dažniau apsisprendžia nepastoti, o funkciškai aktyvios moterys neretai susilaukia kelių palikuonių) bei pacientės informuotumas apie nėštumo poveikį ligai ir ligos poveikį nėštumui, gimdymui ir vaisiui. Viską paaiškinus, pacientė sprendimą dėl nėštumo planavimo ir (ar) išsaugojimo turi priimti pati.

Praktinės rekomendacijos gydytojui, gydančiam moterį, sergančią IS:

- Moteris, serganti IS, gali pastoti ir išnešioti sveiką vaiką.
- IS paveldimumo tikimybė labai nedidelė.
- **Pagrindinis principas – nepakenkti!!!**
- Magnetinio rezonanso tomografiją nėštumo metu, įtariant IS, atlikti galima tik antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą; tyrimo metu dėl nežinomo poveikio vaisiui negalima naudoti kontrasto gadolinio (išskyrus tuos atvejus, kai patikslinti diagnozę yra gyvybiškai būtina).
 - 3 mėnesius prieš pastojant reikia nutraukti imunomoduliuojantį ar imunosupresinį gydymą.
 - Nėštumo metu ir maitinant krūtimi skirti imunomodulatorius ir imunosupresantus draudžiama.
- **FDA vaistų saugumo kategorijos!!!**
- Nėštumo metu antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais išreikštiems paūmėjimams gydyti galima skirti dideles dozes intraveninio metilprednizolono trumpais kursais.
 - Ilgalaikės steroidų palaipsnio mažinimo schemos neskirtinos. Pirmąjį nėštumo trimestrą steroidai neskirtini.
 - Metilprednizoloną ir prednizoloną 5–10 mg/d ir didesnėmis dozėmis trumpą laiką galima saugiai skirti II–III nėštumo trimestrais.
 - Ilgalaikis gydymas steroidais didina gestacinio diabeto, hipertenzijos, natrio retencijos, edemų, priešlaikinio vaisiaus dangalų plyšimo, osteoporozės riziką.
 - Steroidų reikia vengti laktacijos laikotarpiu, nes jie randami motinos piene.
 - Didesnis šlapimo takų infekcijų ir pielonefritų pavojus nėštumo metu.
 - Didžiausia rizika IS paūmėjimams yra per pirmuosius 3 mėn. po gimdymo.
 - Ilgalaikio neigiamo nėštumo ir gimdymo poveikio IS aktyvumui ir prognozei nenustatyta.
 - Gimdymo būdą lemia akušerinė situacija. IS nėra indikacija planinei Cezario pjūvio operacijai.

- Specialių rekomendacijų gimdymo priežiūrai nėra (išskyrus išreikštą mielopatiją).
- Per gimdymą galima taikyti epidurinę nejautrą ir bendrinę nejautrą (jei atliekama operacija). Siūloma susilaikyti nuo spinalinės nejautos.
 - Maitinimas krūtimi IS eigos neblogina.
 - Didesnę paūmėjimų po gimdymo riziką prognozuoja: didesnis paūmėjimų skaičius per 1 metus iki nėštumo, paūmėjimai nėštumo metu, didesnis EDSS nėštumo pradžioje, ligos trukmė.
 - Maitinti krūtimi leidžiama, jei skiriami intraveniniai imunoglobulinai.
 - Imunomoduliuojantis ar imunosupresinis gydymas atnaujinamas baigus maitinti krūtimi.

Gauta:
2012 01 09

Primta spaudai:
2012 01 28

Literatūra

1. Kaubrys GF, Kizlaitienė R. Išsėtinė sklerozė // Klinikinė neurologija. Vaistų žinios, 2009; 277.
2. Jobin C, Laroche C, Parpal H, Coyle PK, Duquette P. Gender issues in multiple sclerosis: an update. *Womens Health (Lond Engl)* 2010; 6(6): 797–820.
3. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 248–54.
4. Ghezzi A, Zaffaroni M. Female-specific issues in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(6): 969–77.
5. Argyriou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci* 2008; 15(8): 755–64.
6. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 104–10.
7. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115(1): 3–9.
8. Bennett KA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 38–47.
9. Jatužis D, Budrys V, Jatužienė D. Išsėtinė sklerozė ir nėštumas. *Neurologijos seminarai* 2001; 1–2(11–12): 30–3.
10. 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.
11. Sicotte NL, Tandon V, Klutch R, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Neurol* 2007; 64(5): 683–8.
12. Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55(6): 848–54.
13. Alonso A, Clark CJ. Oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis: a review of the epidemiologic evidence. *J Neurol Sci* 2009; 286(1–2): 73–5.
14. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* 2009; 73(22): 1831–6.
15. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(12): 1961–3.
16. Jalkanen A, Alanen A, Airas L; Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women

- with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010; 16(8): 950–5.
17. Drake E, Drake M, Bird J, Russell R. Obstetric regional blocks for women with multiple sclerosis: a survey of UK experience. *Int J Obstet Anesth* 2006; 15: 115–23.
 18. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 446–52.
 19. Hutchinson M. Pregnancy in multiple sclerosis. *Int MSJ* 1997; 3: 81–4.
 20. Roulet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P, Gharbi G, Alperovitch A, Marteau R. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(10): 1062–5.
 21. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118(Pt 1): 253–61.
 22. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovic-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998; 339(5): 285–91.
 23. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovic-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C, The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127(Pt 6): 1353–60. Epub 2004 May 6. Erratum in: *Brain* 2004; 127(Pt 8): 1912.
 24. Compston A, McDonald I.R, Noseworthy J, et al. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4 ed. Elsevier, 2006; 245–52.
 25. Sandberg M. Multiple sclerosis, pregnancy and DMDs. *Multiple sclerosis preceptorship*, Barcelona, June 30, 2008.
 26. van Walderveen MA, Tas MW, Barkhof F, et al. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44(2): 327–9.
 27. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, De Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2011 Oct 13. [published online].
 28. Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1133–7.
 29. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, Chan A. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2(1): 7–11.
 30. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, et al. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(5): 596–7.
 31. Avila-Omelas J, Avila M, Stosic, M et al. The role of postpartum intravenous corticosteroids in the prevention of relapses in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2011; 13: 91–3.
 32. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu EE, Cornu C, Confavreux C; Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis Study Group. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009; 286(1–2): 114–8.
 33. Raugalė A. Antimikrobiniai preparatai klinikinėje praktikoje. *Vilnius: Gamta*, 2001; 33.
 34. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, Chang P, Francis GS. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(6): 802–6.
 35. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011; 17(4): 423–30.
 36. Coyle PK. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone®) [abstract]. *Neurology* 2003; 60(suppl 1): A60.
 37. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 2010; 257(12): 2020–3.
 38. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15(9): 1037–42.
 39. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, et al. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology*. 2007; 28(3): 696–7. Epub 2006 Oct 20.
 40. Cocco E, Sardu C, Gallo P, et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1225–33. Epub 2008 Aug 13.
 41. Natalizumabas. Preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: <http://www.ema.europa.eu/docs/Lt_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf>
 42. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17(8): 958–63.
 43. Bayas A, Penzien J, Hellwig K. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2011; 124(4): 290–2.
 44. Cristiano L, Bozic C, Bloomgren G. Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) Pregnancy Exposure Registry. 5th Joint triennial congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Amsterdam, The Netherlands. October 21, 2011.

J. Liutkienė

WOMAN AND MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disorder of central nervous system that is major course of the disability of young adults. MS is twice as prevalent in females as in males, and has a typical onset between the ages of 20 and 40 years. Accordingly, MS most commonly affects women of childbearing age. Young women who have a chronic illness as MS often have increased concerns about pregnancy, the childbirth, and the future health. They may express worries about whether the illness or its treatment can affect the foetus or whether a child will inherit the disease. This article reviews the data from existing literature about gender and epidemiology, natural course of the disease, genetic factors, impact of oral contraceptives, diagnosis of the disease during pregnancy, effect of pregnancy on the course of MS, the influence of pregnancy on disability of MS, outcome of pregnancy, therapy during pregnancy (immunomodulators, immunosuppressants, symptomatic therapy), labour and delivery, breast-feeding.

Keywords: multiple sclerosis, woman, pregnancy, delivery, immunomodulatory treatment, breast-feeding.