

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Кочеткова А.Ю.¹, Тихоновская О.А.¹, Алифирова В.М.¹

¹ ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия (634050, г. Томск, Московский тракт, 2), e-mail: pinchukau@gmail.com

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием множественных очагов демиелинизации в центральной нервной системе (ЦНС), поражающее главным образом женщин репродуктивного возраста и быстро приводящее к их инвалидизации. Нельзя исключить, что снижение секреции половых стероидных гормонов может являться предиктором перехода заболевания во вторично-прогрессирующий тип течения. Учитывая, что установлена определенная корреляция между концентрациями половых стероидных гормонов и течением РС, изучено влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на данное заболевание. При назначении КОК пациенткам репродуктивного возраста, страдающим РС, с целью контрацепции выявлен побочный положительный нейропротективный эффект. Продолжительность приема и состав КОК, необходимые для достижения нейропротективного эффекта, заслуживают внимания и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, комбинированные оральные контрацептивы, нейропротективный эффект

THE EFFECT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES ON THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS

Kochetkova A.Y.¹, Tikhonovskaya O.A.¹, Alifirova V.M.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia (634050, Tomsk, Moskovskii trakt, 2), e-mail: pinchukau@gmail.com

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by the formation of multiple foci of demyelination in the central nervous system (CNS). It mainly affects women of reproductive age and quickly leads to their disability. We can not exclude that the decrease in the secretion of sex steroid hormones may be a predictor of the disease transition into a secondary progressive cause. According to the fact that there is a definite correlation between the concentrations of sex steroid hormones and course of MS, we studied the effect of combined oral contraceptives (COCs) on this disease. Administration of COCs to patients of reproductive age with MS for contraception revealed a positive side neuroprotective effect. The duration of intake and composition of COCs, which are necessary for achieving neuroprotection require further studies.

Keywords: multiple sclerosis, combined oral contraceptives, a neuroprotective effect

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, которое характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологической симптоматики. Показатели распространенности РС в мире в последнее время имеют тенденцию к увеличению. Это связано как с реальным ростом заболеваемости, так и с использованием современных нейровизуализационных методов исследования. Морфологически РС представлен бляшками, локализованными чаще в различных участках белого вещества головного и спинного мозга, реже – в сером веществе, содержащем миелиновые волокна. При микроскопии выявлено, что бляшки имеют признаки демиелинизации, воспаления и глиоза. Количество бляшек увеличивается по мере прогрессирования заболевания, при этом происходят уменьшение объема головного мозга, истончение спинного мозга, расширение желудочков. Восстановление миелина происходит с помощью олигодендроцитов. Именно с этим связана частичная обратимость

неврологического дефицита у пациентов с РС. Однако участки, подвергшиеся ремиелинизации, функционально неравнозначны неповрежденной миелиновой оболочке. Механизмы патогенеза ремиелинизации, вероятно, различны, поскольку течение этого процесса варьирует на разных стадиях РС и при различных формах заболевания.

Клинические формы РС выделены на основе типа течения заболевания: ремиттирующий (характеризуется эпизодическими обострениями с полным или частичным клиническим восстановлением и фазой стабилизации между ними), вторично-прогрессирующий (постепенное нарастание неврологической симптоматики у пациентов с ремиттирующим РС), первично-прогрессирующий (неуклонное нарастание неврологических расстройств с начала заболевания) и первично-прогрессирующий РС с обострениями (на фоне прогрессирующего нарастания неврологического дефицита наступают обострения).

При экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ), который является моделью РС, выявлено, что дисбаланс между провоспалительными Т-хелперами 1-го типа (Th1) и противовоспалительными Т-хелперами 2-го типа (Th2) имеет решающее значение в иммунопатологическом процессе, при этом Th1 преобладают в период обострений, а Th2 — в период ремиссии. Th1-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли альфа, гамма, интерферон и интерлейкины-1 и -2. Th2-лимфоциты, напротив, секретируют противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкины-4, -5, -10. В связи с этим заслуживает внимания изучение терапевтического подхода, меняющего соотношение между различными клонами в пользу Th2-лимфоцитов.

Этиология РС остается неясной. Обсуждается роль климатических, генетических, инфекционных факторов. Гипотетически можно предположить, что половые стероидные гормоны оказывают влияние на патогенез и течение РС, потому что распространенность РС среди женщин в 2 раза выше, чем среди мужчин, и, кроме того, заболевание имеет гендерные различия. Преобладание женщин особенно велико среди пациентов молодого возраста, а также в группе семейных случаев. Отмечена связь чрезмерной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с клиническим течением заболевания, особенно в период прогрессирования. Ухудшение клинического течения РС у женщин в конце второй и начале первой фаз менструального цикла также может быть связано с различной секрецией половых гормонов [1].

Учитывая, что течение РС в определенной мере коррелирует с концентрациями половых стероидных гормонов, представляется логичным назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с целью контрацепции женщинам с данным заболеванием. КОК состоят из синтетических аналогов женских половых гормонов и являются наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности в настоящее

время. Кроме того, большое значение имеют положительные неконтрацептивные эффекты КОК, такие как регуляция менструального цикла, устранение или уменьшение дисменореи, уменьшение менструальной кровопотери и вследствие этого лечение и профилактика железодефицитной анемии, устранение овуляторных болей, уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза. Хотя подавление активности яичников, вызываемое КОК, в редких случаях может приводить к аменорее, недостаточность эстрогенов не развивается, поскольку экзогенный эстрадиол компенсирует снижение эндогенного. К настоящему моменту получены убедительные данные о том, что длительное применение КОК не оказывает неблагоприятного влияния на фертильность. После прекращения приема КОК нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы быстро восстанавливается. В большинстве случаев беременность наступает в течение первого года отмены КОК, что соответствует биологическому уровню фертильности. Прием КОК до начала цикла зачатия не оказывает отрицательного влияния на плод, течение и исход беременности.

Установлено, что при ЭАЭ применение эстрогенов перед инициацией патологического процесса может отложить дебют заболевания и уменьшить его активность. Назначение эстрогенов при сформировавшемся ЭАЭ приводит к неоднозначным результатам. По данным S. Subramanian et al. (2003), пероральное введение 17 β -этинилэстрадиола, который является наиболее широко используемым эстрогенным компонентом в КОК, приводило к снижению тяжести заболевания (уровень доказательности III) [9].

В исследовании N. L. Sicotte et al. (2002) было показано, что лечение эстриолом, который секретируется в больших концентрациях в течение беременности, сокращает количество и объем повреждений головного мозга по данным МРТ [8].

Два когортных исследования, проводимых в 1998 и 2000 гг. [10, 5], не выявили влияния КОК на течение РС. Однако по данным исследования A. Alonso et al. (2005), у пациенток, использующих КОК, обнаружены менее выраженные поражения головного мозга РС по сравнению с пациентками, не использующими КОК [2], что указывает на возможное положительное действие КОК на течение РС (уровень доказательности III).

Целью исследования было изучение влияния КОК на течение РС.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 55 женщин с ремиттирующим течением РС, средний возраст которых составил $27,9 \pm 7,3$ (от 19 до 45 лет), из них 35 (63,6%) женщины раннего репродуктивного возраста (19–35 лет) и 20 (36,4%) женщин позднего репродуктивного возраста (36–45 лет). Средний возраст дебюта заболевания составил

26,4±7,9 (от 11 до 44 лет), средняя продолжительность заболевания к моменту обследования – 6,4±4,8 (от 1 до 18 лет).

В зависимости от приема КОК было выделено 3 группы пациентов: I – никогда не принимавшие КОК, II – принимавшие КОК до начала РС, III – принимавшие КОК после постановки диагноза РС. Пациентки II и III групп принимали монофазные КОК с целью контрацепции.

Первый этап включал сбор подробных данных о течении РС и акушерско-гинекологическом анамнезе, проводилось комплексное обследование, включающее стандартное гинекологическое обследование, неврологический осмотр и сонографию органов малого таза. Количественная оценка функциональных нарушений при РС проводилась по расширенной шкале инвалидизации Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale), предложенной Джоном Куртцке в 1983 г. В ее основе лежит комплексная оценка пирамидных, мозжечковых, стволовых, зрительных и психических расстройств, нарушений чувствительности и функций тазовых органов. Она содержит семь разделов, в каждом из которых отражена условная классификация нарушений функции отдельной системы в баллах, от менее до более выраженных. Эта шкала, принятая в настоящее время как основная, оценивает состояние пациента с РС в диапазоне от 0 до 10 баллов шагами по 0,5 балла. Ее использование позволяет не только получить углубленную клиническую характеристику, но и проводить динамическое наблюдение за течением заболевания.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ SPSS Statistics 17.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Средняя продолжительность приема КОК во II и III группах составила 3,5±2,0 и 3,0±2,4 года соответственно.

Средний балл по EDSS в группах пациентов, принимавших КОК до начала РС (II группа) и принимавших КОК после постановки диагноза РС (III группа), составил 2,4±1,68 баллов, что свидетельствует о легкой степени инвалидизации (II степени) в двух функциональных системах (ФС). В группе пациентов, никогда не принимавших КОК (I группа), средний балл по EDSS составил 3,5±1,4, что свидетельствует об умеренной степени инвалидизации (III степени) в одной ФС и в одной-двух ФС – II степени; либо в двух ФС – III степени; либо в пяти ФС – II степени.

По сравнению с больными, никогда не использующими КОК, пациентки, принимавшие КОК до и после постановки диагноза РС, имели более низкие баллы по шкале EDSS. Таким образом, при назначении КОК пациенткам с РС выявлен побочный

положительный нейропротективный эффект. В исследовании A. Sena et al. (2012) также было показано, что использование КОК у женщин с ремиттирующим РС ассоциировано с более мягким течением заболевания (уровень доказательности III) [7]. A. Alonso et al. (2005) установлено, что использование КОК до начала РС приводило к снижению заболеваемости РС на 40%, вероятно, в связи откладыванием времени появления первых симптомов [2].

В то же время нельзя исключить, что предиктором перехода заболевания во вторично-прогрессирующий тип течения может быть снижение секреции половых стероидных гормонов. A. R. Genazzani et al. (2009) показано, что эстрогены действуют на центральную нервную систему (ЦНС) как через геномные механизмы, модулирующие синтез, высвобождение и метаболизм нейротрансмиттеров, нейропептидов и нейростероидов, так и через биохимические механизмы, влияющие на электрическую возбудимость, синаптическую функцию и морфологические особенности нейронов [4]. Эти наблюдения объясняют способность эстрогенов модулировать иммунный ответ и потенцировать их нейропротективный эффект. До настоящего времени не выяснено, существует ли один нейропротекторный каскад реакций, индуцированный эстрогенами, или эстрогены потенцируют активацию множества механизмов, которые оказывают нейропротекторное действие. Кроме того, J. Nilsen et al. (2000) предложили модель эстроген-индуцированной нейропротекции, основе которой лежит регуляция внутриклеточного и митохондриального кальциевого гомеостаза [6].

В нашем исследовании, как и в исследовании G. Gava et al. (2014), достоверно не было показано, что КОК влияют на частоту рецидивов РС [3].

Заключение

В целом, влияние КОК на течение РС недостаточно исследовано. Необходимо учитывать тот факт, что в основном РС страдают женщины репродуктивного возраста, которые получают иммуномодулирующие препараты, влияющие на течение заболевания. Кроме того, решение вопроса о планировании семьи у данной группы пациентов должно проводиться с учетом их психологических особенностей, степени тяжести заболевания, а также потенциального риска от прерывания базисной терапии на время беременности и лактации. Раньше женщинам, больным РС, настоятельно не рекомендовали иметь детей, опасаясь усугубления проявлений заболевания. В настоящее время этот взгляд опровергнут. Доказано, что беременность оказывает благоприятное влияние на течение РС, поскольку возрастание в этот период концентраций эстриола, 17-бета-эстрадиола, прогестерона и пролактина способствует нормализации иммунного ответа. Концентрация эстриола максимально возрастает в третьем триместре беременности и резко снижается после родов, что приводит к обострениям заболевания и необходимости возобновления

иммуномодулирующей терапии. Кроме того, частые послеродовые обострения, ведущие к ухудшению самочувствия матери и появлению утомляемости, значительно затрудняют уход за новорожденным ребенком. Необходимо учитывать, что ранние послеродовые эксацербации могут быть ассоциированы не только с изменением гормонального фона, но также со значительно большей, в сравнении с дородовой, физической нагрузкой и стрессом. В связи с этим многие женщины, страдающие РС, хотят узнать как можно больше информации об особенностях течения беременности при этом заболевании и стараются избегать незапланированной беременности. Показано, что искусственное прерывание нежеланной беременности приводит к выраженной активизации иммунного ответа и ухудшению течения заболевания.

Следовательно, потребность в надежной контрацепции среди данной группы пациенток очевидна. Вероятно, большую перспективу в этом плане имеет назначение КОК, которые обеспечивают стабильный менструальный цикл, надежную контрацепцию, улучшают эмоциональное и физическое состояние женщины, что особенно важно при РС. Необходимо иметь в виду, что некоторые препараты, применяемые для симптоматического лечения РС (антибиотики широкого спектра действия при инфекциях мочевыводящих путей; карбамазепин при выраженном болевом синдроме), могут снижать эффективность КОК. Кроме того, КОК в некоторой степени увеличивают риск тромбоза глубоких вен, особенно у женщин с низкой двигательной активностью, что имеет место при тяжелой инвалидизации. В связи с этим пациентки, принимающие КОК, должны находиться на диспансерном наблюдении у гинеколога. При назначении КОК с целью контрацепции нами был выявлен побочный положительный нейропротективный эффект, однако остается много невыясненных и спорных вопросов, в частности изучение продолжительности приема КОК, необходимого для достижения нейропротективного эффекта, которые еще предстоит решить в ходе дальнейших исследований.

Список литературы

1. Пинчук А.Ю., Тихоновская О.А., Алифирова В.М. Актуальные проблемы медицины 21 века. Научный центр «Аэтерна», г. Уфа, республика Башкортостан, 2014. – С. 40–42.
2. Alonso A., Jick S.S., Olek M.J., Ascherio A., Jick H., Hernan M.A. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2005; 62: 1362-5.
3. Gava G., Bartolomei I., Costantino A., Berra M., Venturoli S., Salvi F., Meriggiola M.C. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-

remitting multiple sclerosis. *Fertil. Steril.* 2014 Jul; 102(1): 116-22.

4. Genazzani A.R., Pluchino N., Luisi S., Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum. Reprod. Update.* 2007 Mar-Apr; 13(2): 175-87.

5. Hernan M.A., Hohol M.J., Olek M.J., Spiegelman D., Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 848-54.

6. Nilsen J., Mor G., Naftolin F. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system. *J. Neurobiol.* 2000 Apr; 43(1): 64-78.

7. Sena A., Couderc R., Vasconcelos J.C., Ferret-Sena V., Pedrosa R. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2012 Jun 15; 317(1-2): 47-51.

8. Sicotte N.L., Liva S.M., Klutch R., Pfeiffer P., Bouvier S., Odesa S. et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 421-8.

9. Subramanian S., Matejuk A., Zamora A., Vandenbark A.A., Offner H. Oral feeding with ethinyl estradiol suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice and inhibits the recruitment of inflammatory cells into the central nervous system. *J. Immunol.* 2003; 170: 1548-55.

10. Thorogood M., Hannaford P.C. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 1296-9.

Рецензенты:

Куценко И.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;

Жукова Н.Г., д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.