

Lek. med. Małgorzata Rzepińska

Macierzyństwo a stwardnienie rozsiane w kontekście wybranych parametrów klinicznych, społecznych i ekonomicznych przebiegu choroby.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

1. Spis treści

1. Spis treści	2
2. Wykaz stosowanych skrótów	5
3. Wstęp.....	7
Definicja i rys historyczny	7
Epidemiologia SM	7
Patogeneza SM.....	8
Diagnoza SM.....	10
Metody leczenia stwardnienia rozsianego	13
Odmienności w epidemiologii i przebiegu stwardnienia rozsianego u kobiet.....	15
Macierzyństwo a stwardnienie rozsiane.....	17
Ciąża a aktywność SM	18
Ciąża a SM w badaniach klinicznych	18
Postępowanie u kobiety z SM w czasie ciąży i porodu.....	21
4. Założenia i cele pracy	23
5. Materiał i metody badawcze	24
Analiza statystyczna.....	27
6. Wyniki.....	28
Ogólna charakterystyka badanej grupy	28
Liczba i wiek badanych	28
Aspekty macierzyństwa w badanej grupie	29
Planowanie macierzyństwa w badanej grupie po rozpoznaniu SM	31
Charakterystyka przebiegu stwardnienia rozsianego w badanej grupie	32

Warianty kliniczne stwardnienia rozsianego	32
Aspekty kliniczne początkowego przebiegu SM w badanej grupie	32
Czas trwania stwardnienia rozsianego w badanej grupie	37
Macierzyństwo w badanej grupie w aspekcie parametrów klinicznych przebiegu choroby	38
Czas i rodzaj porodu w odniesieniu do postaci choroby	41
Leczenie immunomodulacyjne	45
Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM względem postaci choroby	47
Metody antykoncepcji w badanej grupie	49
Konwersja postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego do postaci wtórnie postępującej choroby	49
Niepełnosprawność pacjentek w momencie badania	58
Postęp niepełnosprawności w badanej grupie w kontekście macierzyństwa i wybranych parametrów klinicznych	62
Społeczne aspekty macierzyństwa w przebiegu stwardnienia rozsianego	86
Miejsce zamieszkania	86
Relacje z partnerem życiowym	91
Relacje badanych kobiet z najbliższą rodziną	94
Wykształcenie kobiet z grupy badanej	97
Ekonomiczne aspekty macierzyństwa w badanej grupie	103
Aktywność zawodowa badanych kobiet	103
Korzystanie z świadczeń społecznych w badanej grupie	107
Sytuacja materialna w momencie badania	110

Postęp niepełnosprawności w kontekście macierzyństwa oraz wybranych parametrów klinicznych i socjoekonomicznych przebiegu stwardnienia rozsianego – analiza wieloczynnikowa.....	114
7. Dyskusja.....	115
8. Wnioski	139
9. Streszczenie.....	140
10. Piśmiennictwo:	144
11. Załączniki:	165
Załącznik nr 1 Rozszerzona skala niepełnosprawności (EDSS).....	165
Załącznik nr 2 Ankieta autorska	168

1. Wykaz stosowanych skrótów

ANOVA – analiza wariancji (ang. Analysis of Variance)

CIS – odosobniony zespół kliniczny (ang. clinically isolated syndrome)

DIS – rozsianie w przestrzeni (ang. dissemination in space)

DIT – rozsianie w czasie (ang. dissemination in time)

DMD – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying drugs)

EAE – eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ang. experimental autoimmune encephalomyelitis)

EDSS – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

FS – system funkcjonalny (ang. Functional System)

HLA – antygeny ludzkich leukocytów (ang. human leukocyte antigens)

Komórki NK - „naturalni zabójcy” (ang. natural killer)

Limfocyty Th – limfocyty T pomocnicze (ang. T helper)

Limfocyty Tc – limfocyty T cytotoksyczne (ang. T cytotoxic)

MRI –obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)

NEDA – brak dowodów aktywności choroby (ang. no evidence of disease activity)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

NFZ–Narodowy Fundusz Zdrowia

PPMS – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)

PRIMS – ciąża w stwardnieniu rozsianym (ang. Pregnancy in Multiple Sclerosis)

RRMS – rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)

SM – stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex)

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)

TNF- α (ang. tumor necrosis factor α) – czynnik martwiczy nowotworów α

VCAM (ang. vascular cell adhesion molecule) – komórkowa molekula adhezyjna naczyń

3. Wstęp

Definicja i rys historyczny

Stwardnienie rozsiane (stwardnienie rozsiane, sclerosis multiplex - SM) jest najczęstszą nabytą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o przewlekłym charakterze i autoimmunologicznym podłożu. W przebiegu choroby obserwuje się współwystępowanie w OUN zmian zapalnych oraz zwyrodnieniowych, których konsekwencją jest nieodwracalny postęp niepełnosprawności [1, 2]. Początek choroby przypadający zazwyczaj pomiędzy 20 a 40 rokiem życia powoduje, że SM stanowi drugą (po urazach) przyczynę niepełnosprawności młodych dorosłych [3].

Jako pierwszy opis zmian morfologicznych stwierdzanych w SM przedstawił francuski profesor anatomii patologicznej Jaen Cruveillier w 1835 roku. W 1868 roku Jaen Martin Charcot połączył obraz zmian patologicznych z objawami neurologicznymi wyodrębniając nową jednostkę chorobową o nazwie sclérose en plaques [4]. W kolejnych dekadach pojawiały się zróżnicowane teorie dotyczące etiopatogenezy SM (naczyniowa, infekcyjna, metaboliczna, toksyczna), a ostateczne potwierdzenie autoimmunologicznego podłoża schorzenia stało się możliwe dzięki postępowi w dziedzinach neurobiochemii, immunologii oraz genetyki [4].

Epidemiologia SM

W ostatnich latach obserwuje się stałą tendencję wzrostową chorobowości SM, co w znacznej mierze jest konsekwencją większej dostępności nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz poprawy w raportowaniu danych epidemiologicznych. Szacuje się, że aktualnie na świecie żyje blisko 2,8 miliona osób z SM. Globalny współczynnik chorobowości kształtuje się na poziomie 35,9 na 100 tysięcy mieszkańców, a globalny współczynnik zapadalności wynosi 2,1/100 tysięcy mieszkańców/rok. Obserwuje się jednak dużą zmienność zapadalności i chorobowości SM pomiędzy poszczególnymi regionami geograficznymi. Wskaźnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców/rok jest najwyższy dla Europy - 6,8; dla Ameryk wynosi 4,8; a dla Afryki i Południowo-Wschodniej Azji zaledwie 0,4. Najwyższą globalną chorobowość SM odnotowano w dwóch krajach europejskich - San Marino (337/100 tysięcy mieszkańców) oraz Niemcy (303/100,000 mieszkańców).

Szacuje się, że diagnoza SM na świecie jest ustalana średnio co 5 minut, a średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania wynosi 32 lata (zakres od 20 do 50 lat) [5, 6].

Polska należy do krajów wysokiego ryzyka zapadalności na SM. Szacunkowa liczba pacjentów z SM w Polsce wynosi pomiędzy 40-50 tysięcy [7]. Jak do tej pory współczynniki chorobowości zostały określone tylko dla niektórych regionów kraju. Według Kapicy-Topczeskiej i wsp. współczynnik chorobowości określony dla województwa świętokrzyskiego wynosił 109,1/100 tysięcy mieszkańców, a dla województwa podlaskiego 108,7/100 tysięcy mieszkańców [8]. Współczynnik zapadalności dla województwa świętokrzyskiego w 2015 roku wynosił 4,5/100 tysięcy [9].

Patogeneza SM

Zachorowanie na SM jest wynikiem oddziaływania czynników środowiskowych, genetycznych, epigenetycznych oraz osobniczych [10]. Wśród czynników środowiskowych przyczyniających się do rozwoju SM wymienia się: niedobór witaminy D, nadwagę w młodym wieku, nieodpowiednią dietę, palenie papierosów oraz infekcję wirusem Epstein-Barr [11, 12]. Z powyższych szczególnie istotny jest niedobór witaminy D, gdyż skorygowanie jej poziomu może przyczyniać się do łagodniejszego przebiegu choroby. Dodatkowo witamina D wykazuje interakcje z innymi genetycznymi i środowiskowymi czynnikami ryzyka SM, a różnicami w jej stężeniu tłumaczy się także najniższą chorobowość SM w okolicach równika oraz jej wzrost wraz z oddalaniem się w kierunku północnym i południowym [13, 14]. Udział czynników genetycznych w patogenezie SM kształtuje się na poziomie około 20%. W ciągu ostatnich dwóch dekad zidentyfikowano ponad 230 wariantów genetycznych przyczyniających się do rozwoju choroby. Szczególnie istotną rolę odgrywa występowanie określonych allelów układu zgodności tkankowej klasy II (HLA II), a występowanie wariantu DRB1*1501 zwiększa trzykrotnie ryzyko wystąpienia choroby [15, 16].

Wzorzec patogeny SM przez długi czas oparty był w znacznej mierze na zwierzęcym modelu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, experimental autoimmune encephalomyelitis EAE). W EAE dominującą rolę w

powstawaniu odpowiedzi zapalnej odgrywały autoreaktywne limfocyty T pomocnicze (T helper -Th) typu 1 i 17, które wytwarzają cytokiny prozapalne. Model ten nie uwzględniał jednak patogennego wpływu limfocytów T cytotoksycznych (T cytotoxic – Tc) i limfocytów B w powstawaniu ognisk demielinizacji, jak również protekcyjnej roli limfocytów Th 2 wpływających na wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych [17, 18, 19]. Kolejne badania wskazywały jednak na udział zarówno wrodzonego jak i nabytego układu odpornościowego. Aktualnie przyjmuje się, że proces zapalny zapoczątkowuje aktywacja komórek nabytego układu odpornościowego (limfocytów T i B) przez autoantygeny, które jak dotąd nie zostały jednoznacznie zidentyfikowane. Prezentacja autoantygenów odbywa się za pośrednictwem komórek prezentujących antygen, których rolę mogą pełnić zarówno komórki nabytego (limfocyty B), jak i wrodzonego (komórki dendrytyczne) układu odpornościowego [20-22]. Według aktualnie obowiązujących hipotez aktywacja limfocytów odbywa się poprzez działanie czynnika wywodzącego się pierwotnie z układu nerwowego (model wewnętrzny) lub wskutek procesów toczących się wyjściowo poza OUN jak np. infekcja wirusowa (model zewnętrzny). Jednak niezależnie od wyjściowego miejsca działania czynnika wywołującego odpowiedź zapalną dochodzi do aktywacji tkanki limfatycznej i przenikania autoreaktywnych limfocytów T i B do OUN [23]. Z kolei komórki wrodzonego układu odpornościowego na stałe obecne w OUN (mikroglej) lub przedostające się tam z krwi obwodowej (makrofagi) nasilają działanie prozapalne limfocytów T i B. Szczególnie istotną rolę odgrywają komórki mikrogleju poprzez wydzielanie prozapalnych cytokin, chemokin oraz uwalnianie glutaminianu [24]. Ostateczną konsekwencją rozwijającej się odpowiedzi zapalnej jest proces demielinizacji aksonów komórek nerwowych, który w połączeniu z działaniem cytokin prozapalnych oraz tlenku azotu doprowadza do bloku przewodzenia wywołując, zależne od lokalizacji ogniska, objawy kliniczne traktowane jako rzut choroby [23, 25]. Utrata osłonki mielinowej wiąże się z odsłonięciem nowych potencjalnych autoantygenów aksonalnych, a także doprowadza do utraty zależnego od mieliny wsparcia troficznego komórki nerwowej oraz dysfunkcji jej mitochondriów. Tym samym proces demielinizacji doprowadza do zaniku neuro-aksonalnego, który skutkuje nieodwracalnym postępem niepełnosprawności. [26-28]. Proces zaniku neuro-aksonalnego dominuje zwłaszcza w postępujących wariantach choroby, a jego dynamika może być zobrazowana w programach wolumetrycznych badania rezonansu

magnetycznego (obrazowanie rezonansu magnetycznego, magnetic resonance imaging - MRI) dedykowanych ocenie atrofii mózgu [29]. W postaciach postępujących choroby postuluje się ponadto większą rolę wrodzonego układu odpornościowego, który poza makrofagami i mikroglejem obejmuje również astrocyty i komórki NK („naturalni zabójcy”, natural killer - NK) [28, 30]. Istotną rolę w nieodwracalnym narastaniu niepełnosprawności odgrywa niewydolność mechanizmów naprawczych mieliny – procesów remielinizacji. Podejmowane przez badaczy starania, mające na celu poprawę tych procesów, mogą znacząco przyczynić się do działania neuroprotekcijnego poprzez przywrócenie sprawnego przewodzenia aksonalnego oraz wsparcia metabolicznego aksonów [31].

Diagnoza SM

Ustalenie rozpoznania SM ustala się aktualnie w oparciu o obraz kliniczny, wyniki badań neuroobrazowych i laboratoryjnych. Zasadniczym celem procesu diagnostycznego jest wykazanie rozsiania ognisk uszkodzenia OUN w przestrzeni (rozsianie w przestrzeni, dissemination in space – DIS) i czasie (rozsianie w czasie, dissemination in time – DIT). Pierwsze kryteria diagnostyczne SM opracowane w 1965 roku uwzględniały jedynie objawy kliniczne [32]. Metody parakliniczne tj. MRI, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz wzrokowe potencjały wywołane zostały po raz pierwszy włączone do kryteriów diagnostycznych SM w 1985 roku [33]. W kolejnych modyfikacjach kryteriów diagnostycznych obserwowano wzrastającą rolę badań paraklinicznych w rozpoznawaniu SM. Kryteria opracowane pod przewodnictwem Iana McDonalda w 2001 roku uwzględniały obraz MRI jako istotny komponent wykazania DIT i DIS [34]. Z kolei w aktualnie obowiązujących kryteriach diagnostycznych również stwierdzenie obecności co najmniej dwóch prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, przy ich nieobecności w surowicy upoważnia do wykazania DIT [35]. Niemniej jednak warunkiem koniecznym do rozpoczęcia procesu diagnostycznego SM jest poprawne rozpoznanie odosobnionego zespołu klinicznego (clinically isolated syndrome – CIS), który stanowi pierwszą manifestację choroby. Według obowiązujących kryteriów diagnostycznych jako CIS traktuje się wystąpienie ostrych lub podostrych objawów neurologicznych, utrzymujących się co najmniej 24 godziny i związanych z ogniskami demielinizacji OUN, przy braku gorączki lub infekcji. Spełnienie wymienionych powyżej warunków

klinicznych jest zarazem niezbędne do rozpoznania rzutu SM [35-37]. Istotna jest jednak świadomość, iż typowa manifestacja kliniczna CIS najczęściej przyjmuje postać jednostronnego zapalenia nerwu wzrokowego, częściowej mielopatii, jak również zespołu objawów związanych z lokalizacją ognisk demielinizacji w strukturach nadnamiotowych, mózdzku i pniu mózgu. Z kolei objawy pod postacią obustronnego zapalenia nerwów wzrokowych, całkowitej oftalmoplegii, całkowitej mielopatii, encefalopatii, bólów głowy, zaburzeń świadomości, meningismus lub izolowanego zmęczenia zawsze należy traktować jako atypowe [38].

Przebieg kliniczny SM może być rzutowo-remitujący (relapsing-remitting multiple sclerosis - RRMS) lub pierwotnie postępujący (primary progressive multiple sclerosis – PPMS). Według aktualnych kryteriów diagnostycznych RRMS definiujemy jako występowanie rzutów choroby z stabilnym stanem neurologicznym w okresie międzyrzutowym. Z kolei warunkiem koniecznym do rozpoznania postępującego przebiegu SM jest wykazanie stopniowego i nieodwracalnego narastania niepełnosprawności, niezależnie od występowania rzutów choroby. Co istotne w postępującym przebiegu SM dopuszcza się występowanie okresów stabilizacji i fluktuacji stanu neurologicznego, a także współwystępowanie rzutów choroby [35]. Jeśli przebieg postępujący obserwowany jest od początku choroby rozpoznajemy pierwotnie postępujący wariant SM, a jeśli następuje po początkowym przebiegu RRMS rozpoznajemy wtórnie postępującą postać SM (secondary progressive multiple sclerosis – SPMS) [35, 39].

Poza koniecznością właściwego zaklasyfikowania objawów klinicznych SM niezwykle istotne jest precyzyjne określenie morfologii i lokalizacji zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI. Zmiany te widoczne jako ogniska hiperintensywne w sekwencjach T2-zależnych i obrazach gęstości protonów MRI powinny mieć co najmniej 3 mm długości w osi długiej [35]. Dla wykazania radiologicznych cech DIS konieczne jest wykazanie co najmniej jednego ogniska o powyższej morfologii w przynajmniej dwóch z następujących lokalizacji: okołokomorowej, korowej lub podkorowej, podnamiotowej i w rdzeniu kręgowym. Z kolei dla wykazania radiologicznych cech DIT należy ujawnić jednoczesowe występowanie ognisk ulegających i nieulegających wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego lub nową zmianę hiperintensywną w sekwencji T2 bądź ulegającą wzmocnieniu kontrastowemu w stosunku do poprzedniego badania MRI,

niezależnie od czasu jego wykonania [35]. W Tabeli 1 przedstawiono w formie zbiorczej aktualnie kryteria diagnostyczne RRMS.

Tabela 1. Zmodyfikowane kryteria diagnostyczne SM – kryteria McDonalda 2017

Kliniczne rzuty choroby	Liczba ognisk z obiektywnymi objawami klinicznymi	Badania dodatkowe niezbędne do ustalenia rozpoznania
≥ 2 rzuty	≥ 2	Brak
≥ 2 rzuty	1 (przy istnieniu dowodów na inną różną lokalizację ognisk podczas pierwszego i drugiego rzutu)	Brak
≥ 2 rzuty	1	DIS – rzut choroby z ogniska o innej lokalizacji lub ogniska rozsiane w przestrzeni w MRI
1 rzut	≥ 2	DIT – kolejny rzut choroby lub rozsianie ognisk w czasie w MRI lub obecne prążki oligoklonalne
1 rzut	1	DIS - rzut choroby z ogniska o innej lokalizacji lub ogniska rozsiane w przestrzeni w MRI oraz DIT - kolejny rzut choroby lub rozsianie ognisk w czasie w MRI lub obecne prążki oligoklonalne

Dla rozpoznania PPMS konieczne jest retrospektywne lub prospektywne wykazanie, niezależnego od rzutów choroby, co najmniej rocznego postępu niepełnosprawności oraz spełnienie minimum dwóch z poniższych warunków:

- co najmniej 1 ognisko hiperintensywne w sekwencjach T2-zależnych w co najmniej jednej z następujących lokalizacji tj. korowa lub podkorowa, okołokomorowa i podnamiotowa,
- co najmniej 2 ogniska hiperintensywne w sekwencjach T2-zależnych w rdzeniu kręgowym,
- obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Po ustaleniu rozpoznania SM oraz identyfikacji początkowego wzorca przebiegu klinicznego istotne jest również określenie czy proces chorobowy jest aktywny (występowanie rzutów choroby i/lub dynamiki radiologicznej demielinizacyjnych) i czy jest postępujący (kliniczna ocena postępu niepełnosprawności) [35].

Najczęstszą formą klinicznej oceny niepełnosprawności jest rozszerzona skala niepełnosprawności Kurtzka'ego (Expanded Disability Status Scale - EDSS). Obejmuje ona zakres od 0 (brak objawów) do 10 punktów (zgon z powodu SM) oceniając łącznie 8 systemów funkcjonalnych - wzrokowy, pień mózgu, układ piramidowy, czuciowy, mózdzek, układ moczowo-płciowy, wyższe czynności mózgowe oraz dystans chodu. Ocena poszczególnych systemów funkcjonalnych (Functional System – FS) ma decydujące znaczenie przy ocenie niepełnosprawności do 5,0 punktów. Poczynając od niepełnosprawności równoważnej i/lub wyżej niż 5,5 punktu decydujące znaczenie ma ocena dystansu chodu, konieczności stosowania wózka inwalidzkiego oraz stopień zależności od otoczenia (Załącznik nr 1) [40, 41].

Z kolei na potrzeby wykazania skuteczności danej formy leczenia SM stosuje się algorytm oceniający brak dowodów aktywności choroby (No Evidence of Disease Activity - NEDA). W zależności od liczby parametrów, które należy spełnić najczęściej stosuje się NEDA-3 (brak rzutów choroby, brak nowych i/lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w badaniu MRI oraz brak 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w skali EDSS) lub NEDA-4 (NEDA-3 + wskaźnik rocznej atrofii mózgu w badaniu MRI $<0,4\%$) [42, 43].

Metody leczenia stwardnienia rozsianego

W farmakoterapii SM wyodrębnia się leczenie rzutów, jak również leczenie modyfikujące przebieg choroby (Disease Modifying Drugs - DMD). Łagodne rzuty SM

nie zawsze wymagają leczenia, a decyzja odnośnie rozpoczęcia terapii w tym przypadku powinna zostać podjęta na drodze porozumienia pacjenta i lekarza [44]. Leczenie rzutu SM rutynowo rozpoczyna się od zastosowania kortykosteroidów w wysokich dawkach, co przyspiesza proces powrotu do zdrowia pacjentów [45]. Jako wysokie dawki sterydów traktuje się 500 mg metyloprednizolonu lub równoważny ekwiwalent dawki innego kortykosteroidu przez co najmniej 3 kolejne dni. W przypadku rzutów SM wymagających hospitalizacji najczęściej stosuje się dożylnie wlewy 1000 mg metyloprednizolonu przez kolejne 3-5 dni [46]. Zastosowanie tego schematu nie wpływa na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza i nie wymaga tym samym zastosowania stopniowego redukcji dawki leku [47].

Poprawa kliniczna po zastosowaniu kortykosteroidów pojawia się zwykle w ciągu 5-7 dni, a jej brak w ciągu dwóch tygodni jest wskazaniem do wdrożenia leczenia II linii. Jako metody II linii leczenia rzutu SM najczęściej rozważa się powtórzenie kortykosteroidu lub zastosowanie plazmaferezy, która cechuje się wyższą skutecznością [48].

Stosowanie DMD w Polsce jest regulowane warunkami programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia, w zakresie którego dostępne preparaty zakwalifikowano jako leki I i II linii [49]. Warunkiem niezbędnym do rozpoczęcia leczenia DMD I linii jest rozpoznanie RRMS zgodnie z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi McDonald, wystąpienie co najmniej 1 rzutu klinicznego lub 1 nowego ogniska demielinizacji ulegającego wzmocnieniu kontrastowemu (w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację), jak również niepełnosprawność w skali EDSS nie przekraczająca 4,5 punktu [49]. Do dostępnych preparatów I linii zalicza się interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid. W przypadku braku klinicznej i/lub radiologicznej skuteczności preparatu I linii dopuszcza się jego zamianę na inny lek I linii o odmiennym mechanizmie działania lub zastosowanie preparatu II linii, do których zalicza się: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab i kladrybinę. Wśród powyższych jedynie okrelizumab uzyskał rejestrację w leczeniu postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego [49, 50]. Rozpoczynanie leczenia od preparatów I linii i ich zastąpienie lekami II linii w przypadku braku skuteczności określone jest mianem eskalacyjnego schematu leczenia. Z kolei u pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności

choroby zaleca się rozpoczęcie kuracji od silnego leku immunosupresyjnego (mitoksantron) lub preparatu DMD II, a po uzyskaniu poprawy klinicznej i radiologicznej ewentualne zastosowanie DMD I linii o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, co określa się mianem indukcyjnego schematu leczenia [51, 52].

W przypadku terapii interferonem beta i octanem glatirameru polski program lekowy SM nie wprowadza ograniczeń wiekowych. Peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid, natalizumab, fingolimod można stosować od 12 roku życia. Z kolei okrelizumab, kladrybina i alemtuzumab mogą być stosowane u pacjentów powyżej 18 roku życia [49].

Odmienności w epidemiologii i przebiegu stwardnienia rozsianego u kobiet

Kobiety w porównaniu do mężczyzn są bardziej narażone na wystąpienie chorób autoimmunologicznych, włączając SM [53]. W ujęciu globalnym kobiety chorują dwukrotnie częściej na SM niż mężczyźni. Ponadto obserwuje się stały wzrost zapadalności na SM u kobiet, przy niezmienniej zapadalności na tę chorobę wśród mężczyzn. Istnieją jednak regiony, gdzie wskaźnik kobiet do mężczyzn wynosi od 3:1 do 4:1 – Egipt, Iran, Palestyna i Sudan [5]. Wartość tego wskaźnika dla centralnej Polski wynosiła w 2015 roku 2,4:1 [9]. Częstsze występowania SM u kobiet tłumaczy się wpływem czynników genetycznych, środowiskowych i hormonalnych [54, 55]. W aspekcie wpływu czynników genetycznych postuluje się wpływ genów związanych z chromosomem X lub Y, jak również wpływ źródła pochodzenia drugiego chromosomu X u kobiet (od matki lub ojca). Chromosom X zawiera blisko 2000 genów, a chromosom Y zaledwie 48 genów [56]. Badania EAE u myszy ujawniły potencjalny wpływ genów zlokalizowanych na chromosomie X na odmienny przebieg procesów autoimmunologicznych (gen kodujący białko Foxp3), procesów neurodegeneracji (gen receptora Toll-podobnego 7) i regulacji odpowiedzi immunologicznej (gen Kdm6a) [54, 56, 57]. Wśród genów zlokalizowanych na chromosomie Y wpływających na ciężkość przebiegu EAE u myszy wskazuje się gen Sry (sex-determining region Y), który jest odpowiedzialny za rozwój jąder. Jak dotąd nie zidentyfikowano jednoznacznie genów odpowiedzialnych za większe ryzyko rozwoju SM u kobiet [56, 58]. Wśród czynników środowiskowych wpływających na wzrastające ryzyko zachorowania na SM u kobiet wymienia się obserwowany w ostatnich dekadach spadek diety kobiet, wzrost

odsetka kobiet palących oraz wpływ czynnika stresu zależnego od pracy zawodowej [56]. Badania, przeprowadzone w oparciu o Duński Rejestr Urodzeń, ujawniły także spadek ryzyka zachorowania na SM wraz z późniejszym wiekiem pierwszej miesiączki [59].

Przy analizie wpływu czynników hormonalnych na ryzyko wystąpienia SM uwzględniane są fizjologiczne zmiany stężeń estradiolu i progesteronu u kobiet oraz stężenia testosteronu u mężczyzn. Wykazano protekcyjny wpływ testosteronu na ryzyko rozwoju SM, jak również przebieg kliniczny choroby i postęp niepełnosprawności. Tym samym mężczyźni z niskim stężeniem testosteronu w przebiegu niedoczynności jąder mieli większe ryzyko rozwoju SM [60]. Z kolei u mężczyzn z SM niskie stężenie testosteronu było związane z większą niepełnosprawnością i gorszym funkcjonowaniem poznawczym [61]. Podjęte próby kliniczne stosowania testosteronu u mężczyzn z RRMS wpłynęły korzystnie na funkcje poznawcze i spowolnienie procesu zaniku mózgu [62]. Jednak neuroprotekcyjny wpływ testosteronu na przebieg RRMS może wynikać z bezpośredniego oddziaływania na receptor androgenowy lub być konsekwencją jego przemiany do estrogenów w OUN za pośrednictwem aromatazy [63, 64]. Tym samym wpływ estrogenów na przebieg kliniczny SM wydaje się szczególnie istotny. Prace przeprowadzone na mysich modelach EAE ujawniły zależny od dawki protekcyjny wpływ estrogenów na przebieg EAE [65, 66].

Progesteron wykazywał również neuroprotekcyjny wpływ na przebieg EAE u myszy, choć efekt ten był znacząco większy w przypadku terapii łączonej z estradiolem [67, 68].

Hipotezy z badań przedklinicznych znalazły potwierdzenie w prospektywnym badaniu, które przeprowadził Pozzilli i wsp. ujawniając korzystny wpływ doustnej antykoncepcji pod postacią dezogestrelu i wysokich dawek etynyloestradiolu na łączną liczbę zmian demielinizacyjnych ulegających wzmocnieniu kontrastowemu u pacjentek z RRMS leczonych interferonem beta 1a [69].

Bazując na powyższych badaniach przedklinicznych i klinicznych można wnioskować, że płeć wpływa nie tylko na większe ryzyko zachorowania na SM, ale także na przebieg kliniczny choroby i postęp niepełnosprawności. Z tego powodu w codziennej praktyce stwierdza się znaczące różnice przebiegu SM pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Kobiety charakteryzuje zazwyczaj młodszy wiek zachorowania i początkowy przebieg RRMS. Z kolei mężczyźni chorują później i częściej doświadczają PPMS [70, 71].

W przypadku rzutowego początku SM kobiety doświadczają większej liczby rzutów niż mężczyźni. Pomimo tego u mężczyzn obserwuje się krótszy czas konwersji do SPMS oraz bardziej dynamiczny postęp niepełnosprawności [72, 73]. Nie wykazano jednak różnicy postępu niepełnosprawności pomiędzy kobietami a mężczyznami z PPMS [74].

Macierzyństwo a stwardnienie rozsiane

Pierwsze symptomy SM przypadają zazwyczaj na czas największej zdolności rozrodczej kobiet i planowania przyszłej struktury rodziny. W przeszłości wpływ ciąży na przebieg SM był wysoce kontrowersyjny. W latach 40. XX wieku dominowały poglądy odradzające macierzyństwo kobietom z SM w obawie przed jego niekorzystnym wpływem na dalszy postęp niepełnosprawności [75]. Jak dotąd nie wykazano jednoznacznego wpływu SM na płodność kobiet, cykl miesięczkowy, budowę łożyska, nieprawidłowy przebieg ciąży, a także wzrost ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej i wad wrodzonych u dziecka [76-78]. Niemniej jednak w porównaniu do zdrowych rówieśniczek kobiety z SM mają mniej liczne potomstwo oraz częściej pozostają bezdzietne, co wskazuje na istotny wpływ diagnozy na dalsze plany macierzyńskie [79, 80]. Ponadto blisko 40% kobiet z SM odczuwa dysfunkcję seksualną wynikającą głównie ze spadku libido i gorszego nawilżenia zewnętrznych narządów płciowych [79]. Według danych pozyskanych z Północnoamerykańskiego Rejestru Komitetu Badawczego Stwardnienia Rozsianego 79,1% kobiet nie urodziło dziecka po rozpoznaniu SM. Wśród nich 1/3 badanych jako przyczynę wskazała czynniki zależne od choroby, w tym najczęściej: obawę związaną z brakiem możliwości zapewnienia dziecku należytej opieki z powodu narastającej niepełnosprawności (75%), lęk przed nadmiernym obciążeniem partnera (51,3%) oraz przekazaniem choroby potomstwu (34,7%) [81]. Ryzyko rozwoju SM u dzieci chorych rodziców jest blisko 15 krotnie wyższe niż dla populacji ogólnej [82]. W przypadku występowania SM u jednego z rodziców ryzyko to ocenia się na 2,5% [83].

Z kolei występowanie SM u obojga rodziców zwiększa ryzyko wystąpienia choroby u dziecka do 12,2% [84].

Ciąża a aktywność SM

Przeprowadzone na przełomie XX i XXI wieku badania jednoznacznie wykazały protekcyjny wpływ ciąży na przebieg EAE u samic myszy, szczurów, królików i świnek morskich [85, 86]. Wpływ ciąży na przebieg EAE wiąże się ze zmianami stężenia hormonów płciowych oraz zmianą liczebności poszczególnych subpopulacji limfocytów. W czasie ciąży obserwuje się wzrost stężenia estriolu, estradiolu i progesteronu. Jednak jedynie estriol, który jest wytwarzany przez łożysko pozostaje hormonem wysoce swoistym dla ciąży. Najwyższe stężenie estriolu obserwuje się w III trymestrze ciąży, a więc w okresie 70% redukcji częstości rzutów SM [87]. Badania kliniczne wykazały wpływ stosowania 8 mg estriolu/dobę na redukcję liczby i objętości aktywnych zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI u kobiet z RRMS [88]. Przyjmowanie estriolu wpływało również na redukcję o blisko jedną trzecią rocznego wskaźnika rzutów u kobiet z RRMS leczonych octanem glatirameru [89]. W porównaniu do stosowania innych estrogenów przyjmowanie estriolu wiązało się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście ryzyka raka piersi [90, 91].

Obserwowana w czasie ciąży zmiana liczebności poszczególnych subpopulacji limfocytów jest konsekwencją rozwoju mechanizmów tolerancji immunologicznej, które chronią rozwijający się płód przed układem odpornościowym matki. Saraste i wsp. wykazali spadek odsetka komórek NK w trzecim trymestrze ciąży i jego wzrost bezpośrednio po porodzie, co korelowało z kliniczną aktywnością choroby [92]. Zmiany w stężeniu komórek NK przekładają się prawdopodobnie na wzrost wskaźnika limfocytów Th2/limfocytów Th1, co skutkuje zmniejszeniem aktywności procesów zapalnych [93].

Ciąża a SM w badaniach klinicznych

Pierwszym prospektywnym badaniem analizującym wpływ ciąży na krótkoterminową aktywność SM było badanie PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis). W badaniu tym poddano obserwacji klinicznej przebieg 269 ciąż u 254 kobiet z SM analizując wskaźnik rzutów oraz stopień niepełnosprawności w skali EDSS. Autorzy wykazali znaczącą redukcję rocznego wskaźnika rzutów z $0,7 \pm 0,9$ w roku poprzedzającym koncepcję do odpowiednio 0,5 i 0,2 w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży. Z kolei w pierwszym trymestrze położu rzutu choroby doświadczyło 28% kobiet, a średni

wskaźnik rzutów w tym czasie wzrósł do wartości 1,2. W kolejnych 21 miesiącach obserwacji stwierdzono spadek średniego wskaźnika rzutów choroby do wartości, jakie odnotowywano w roku poprzedzającym zajście w ciążę. Niemniej jednak w okresie 33-miesięcznej obserwacji ujawniono progresję niepełnosprawności o 0,7 punktu w skali EDSS. Jako czynniki predykcyjne wystąpienia rzutu SM w pierwszym trymestrze połogu autorzy wskazywali: wysoki wskaźnik rzutów w ciągu 12 miesięcy poprzedzających ciążę, wysoki wskaźnik rzutów w czasie ciąży oraz wyższy stopień niepełnosprawności na początku ciąży [87, 94]. Powyższe wyniki zostały potwierdzone w metaanalizie łączącej dane z rejestru PRIMS wraz z innymi 12 badaniami, co pozwoliło na ocenę 1221 ciąż kobiet z SM. Autorzy ujawnili redukcję średniego wskaźnika rzutów z 0,44 w roku poprzedzającym koncepcję do 0,18 w trzecim trymestrze ciąży, wykazując większy efekt macierzyństwa niż jakiegokolwiek dostępnego wówczas preparatu DMD, na redukcję liczby rzutów choroby. Z kolei w pierwszym trymestrze połogu obserwowano wzrost średniego wskaźnika rzutów do wartości 0,7 [95].

W badaniu przeprowadzonym przez Hughes i wsp. oceniono 893 ciąż kobiet z SM uwzględniając okres 24 miesięcy przed koncepcją oraz 24 miesięcy po porodzie. Autorzy stwierdzili spadek średniego rocznego wskaźnika rzutów z 0,32 w okresie przedkoncepcyjnym do 0,13 w trzecim trymestrze ciąży, a następnie jego wzrost do 0,61 w pierwszych 3 miesiącach połogu. W odróżnieniu od badania PRIMS nie wykazano jednak postępu niepełnosprawności wśród badanych kobiet w ocenianym przedziale czasowym. Predyktorami poporodowego rzutu choroby w tej grupie były: wysoki wskaźnik rzutów w ciągu 24 miesięcy poprzedzających koncepcję, występowanie rzutów SM w czasie ciąży, niepełnosprawność równoważna co najmniej 2 punktom w skali EDSS w momencie zajścia w ciążę oraz dłuższy czas trwania choroby. Z kolei stosowanie DMD w ciągu 24 miesięcy przed zajściem w ciążę zmniejszało ryzyko poporodowego rzutu choroby o 45%. Z tego powodu autorzy sugerowali stosowanie tej formy leczenia do momentu potwierdzenia ciąży [96].

Wpływ macierzyństwa na długoterminowy postęp niepełnosprawności jest jednak wysoce kontrowersyjny. Część przeprowadzonych badań nie ujawniła wpływu urodzenia dziecka na długoterminowy postęp niepełnosprawności kobiet z SM [97, 98]. Z kolei D'hooghe i wsp. wykazali późniejsze osiągnięcie EDSS=6 u kobiet

posiadających potomstwo niż u nieródek, a efekt ten bardziej wyraźny u pacjentek, które urodziły dziecko po wystąpieniu pierwszych objawów SM [99]. Masera i wsp. stwierdzili dłuższy czas do osiągnięcia 4 i 6 punktów w skali EDSS u kobiet, które urodziły przynajmniej jedno dziecko po pierwszej manifestacji klinicznej SM w porównaniu do nieródek [100]. W obliczu wzrastającej dostępności DMD plany macierzyńskie kobiet są zależne nie tylko od przebiegu choroby, ale również od stosowanego leczenia. Rasmussen i wsp. wykazali, że 47% kobiet z SM ma poczucie niedostatecznej wiedzy na temat planowania rodziny w trakcie stosowania DMD [101]. Z tego powodu niezwykle istotne jest omówienie potencjalnego wpływu proponowanego leczenia na rozwój płodu, wybór odpowiedniego preparatu, jak również wskazanie optymalnego momentu na zajście w ciążę. W 2020 roku ukazały się rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego poświęcone problematyce opieki neurologicznej i ginekologiczno-położniczej u kobiet z SM [102]. Zgodnie z tymi rekomendacjami zaleca się: precyzyjne określenie wariantu choroby w momencie rozpoznania, dobór preparatu DMD zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, uwzględnianie planów macierzyńskich kobiety już na początku leczenia oraz planowanie ciąży z odpowiednim wyprzedzeniem i w oparciu o ścisłą współpracę prowadzącego neurologa z ginekologiem. Ponadto kobietom z SM zaleca się zajście w ciążę po przynajmniej dwóch latach od włączenia DMD i uzyskaniu stabilizacji klinicznej choroby, z uwzględnieniem okresu wypłukiwania leku z organizmu. Jeżeli jednak kobieta deklaruje plany macierzyńskie w ciągu 2 lat od planowanego rozpoczęcia terapii wskazane jest unikanie preparatów, których odstawienie przed zakończeniem pełnego cyklu leczenia może wznowić aktywność choroby (kladrybina lub alemtuzumab). W przypadku kobiet zamierzających realizować plany prokreacyjne w czasie późniejszym niż 2 lata od wdrożenia leczenia, nie przewiduje się dodatkowych obostrzeń przy wyborze preparatu DMD, pod warunkiem stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Z kolei u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, zaleca się leczenie octanem glatirameru lub interferonem beta, których stosowanie dopuszcza się podczas ciąży, po uwzględnieniu bilansu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych. W czasie leczenia pozostałymi preparatami DMD dostępnymi w ramach programu lekowego NFZ wymagane jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji. Dodatkowo dla niektórych preparatów DMD optymalny moment

poczęcia dziecka od zakończenia leczenia jest określony w charakterystyce produktu leczniczego i wynosi 2 miesiące dla fingolimodu, 3 miesiące dla natalizumabu, 4 miesiące dla alemtuzumabu, 6 miesięcy dla kladrybiny oraz 12 miesięcy dla okrelizumabu. W przypadku kobiet leczonych teriflunomidem konieczne jest stosowanie antykoncepcji w czasie leczenia, a także po jego zakończeniu przez co najmniej 1,5 miesiąca od uzyskania stężenia leku w surowicy <0.02 mcg/ml [102, 103]. Odstąpienie od kontynuacji leczenia w związku z planami prokreacyjnymi może przyczynić się do zwiększenia aktywności SM, zwłaszcza u kobiet stosujących natalizumab i fingolimod [102]. Z tego powodu świadome i zaplanowane z odpowiednim wyprzedzeniem macierzyństwo zmniejsza ryzyko wznowienia aktywności choroby w pierwszych dwóch trymestrach ciąży oraz w poroku. Dlatego w planowaniu macierzyństwa istotną rolę odgrywa skuteczna antykoncepcja, której rodzaj powinien być dobierany indywidualnie do potrzeb kobiety. Pacjentkom z SM, u których nie stwierdza się deficytów motorycznych nie zaleca się dodatkowych obostrzeń przy wyborze metody antykoncepcji. W przypadku kobiet z ograniczeniami ruchowymi wzrasta ryzyko niewłaściwego zastosowania metod barierowych, jak również powikłań zakrzepowo-zatorowych i ubytku masy kostnej po zastosowaniu antykoncepcji hormonalnej [102, 104]. Wszystkim kobietom deklarującym plany macierzyńskie zaleca się profilaktyczne przyjmowanie kwasu foliowego przez przynajmniej trzy miesiące poprzedzające koncepcję oraz suplementację witaminy D w przypadku jej niedoboru [102, 105].

Postępowanie u kobiety z SM w czasie ciąży i poroku

Żaden preparat DMD nie jest całkowicie bezpieczny dla płodu i dlatego rutynowo nie rekomenduje się leczenia modyfikującego przebieg choroby podczas ciąży. W Polsce dopuszcza się stosowanie octanu glatirameru i interferonu beta w czasie ciąży jedynie w przypadkach, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe działania niepożądane leku [114, 102]. Z powodu występujących w przebiegu choroby zaburzeń zwieraczy, kobiety ciężarne z SM mają znacząco wyższe ryzyko infekcji dróg moczowych. Z tego powodu zaleca się profilaktyczne wykonywanie badania ogólnego i posiewu moczu przynajmniej raz w miesiącu. W przypadku potwierdzenia infekcji dróg moczowych wskazana jest antybiotykoterapia zgodna z antybiogramem przez 7-10 dni. Po tygodniu od zakończenia leczenia konieczne jest wykonanie kontrolnego posiewu moczu [102].

W przypadku wystąpienia rzutu SM w I trymestrze ciąży czasie ciąży nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów z powodu zwiększonego ryzyka porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej płodu. W tym czasie najlepszą metodą leczenia rzutu SM są immunoglobuliny podawane w dawce 0,4 g/kg masy ciała przez 5 kolejnych dni. Rzut SM w drugim i trzecim trymestrze ciąży może być leczony glikokortykosteroidami. Zaleca się jednak stosowanie preparatów niefluorowanych (prednizon i metyloprednizolon), które w niewielkim stopniu przenikają przez łożysko. U ciężarnych z SM nie jest natomiast zalecane podawanie fluorowanych preparatów glikokortykosteroidów (np. deksametazonu), gdyż przenikają one przez łożysko i są wykrywane w relatywnie dużym stężeniu we krwi płodu. W przypadku braku remisji objawów rzutu SM po leczeniu steroidami należy rozważyć powtórne ich podanie lub zastosowanie dożylnych wlewów immunoglobulin [102, 106]. Okres ciąży i porodu u kobiet z SM, u których stwierdza się wtórne do choroby ograniczenia ruchowe może być związany z większym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Z tego powodu u tych pacjentek należy indywidualnie rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową [102]. SM nie stanowi przeciwwskazania do porodu siłami natury, a cięcie cesarskie powinno być rozważane w przypadku wskazań położniczych lub deficytów motorycznych obejmujących mięśnie miednicy [102, 107]. Jednak u kobiet z SM stwierdza się znacząco większy odsetek rozwiązania porodu na drodze cięcia cesarskiego niż u ich zdrowych rówieśniczek [108]. Nie wykazano wpływu znieczulenia zewnątrzoponowego na wzrost ryzyka poporodowego rzutu choroby oraz postępu niepełnosprawności kobiet z SM [87]. Zaleca się również ocenę stanu psychicznego kobiety z SM po porodzie, z uwagi na większe ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych [109]. Niezwykle istotnym aspektem jest również kwestia karmienia dziecka piersią po porodzie. Wyłącznie karmienie piersią przez pierwsze 2 miesiące życia dziecka może w niewielkim stopniu redukować aktywność rzutową SM, co prawdopodobnie wynika z podwyższonego stężenia prolaktyny – hormonu wspomagającego procesy remielinizacji w modelach eksperymentalnych [110, 111]. Jednak wpływ karmienia piersią na częstość rzutów SM jest kontrowersyjny [112]. Z tego powodu zalecana jest wczesna ocena neurologiczna kobiet z SM po porodzie (najlepiej w ciągu pierwszych 4 tygodni), z uwzględnieniem aktywności klinicznej i radiologicznej choroby. Na tej podstawie można precyzyjnie określić, które kobiety wymagają wczesnego włączenia DMD a u których leczenie to można odroczyć na czas

karmienia piersią. Z preparatów dostępnych w ramach programu lekowego, w czasie karmienia piersią, dopuszcza się stosowanie jedynie octanu glatirameru lub interferonów beta [102].

4. Założenia i cele pracy

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego przypada na wiek największych możliwości rozrodczych kobiet [113]. Z tego powodu pacjentki, które zamierzają urodzić dziecko po ustaleniu diagnozy stają wobec wyboru optymalnego momentu zajścia w ciążę. Z kolei kobiety, które po rozpoznaniu SM nie planują macierzyństwa zmuszone są stosować skuteczne metody antykoncepcji. Wyodrębnienie obu powyższych podgrup kobiet znacząco przekłada się na wybór strategii terapeutycznej i tym samym pośrednio wpływa na dalszy postęp niepełnosprawności. Wobec wzrastającej dostępności i skuteczności preparatów DMD konieczne jest ustalenie precyzyjnego planu leczenia z chwilą ustalenia diagnozy SM, uwzględniając plany macierzyńskie kobiet [114]. Słownik języka polskiego definiuje macierzyństwo jako „bycie matką i związane z tym uczucia, doznania, powinności” [115]. Tym samym termin ten oznacza coś więcej niż tylko wydanie na świat potomstwa i winien być rozważany w wymiarze indywidualnym, aczkolwiek z uwzględnieniem aspektów biologicznych, społecznych, kulturowych i psychologicznych [116]. Z tego powodu postrzeganie macierzyństwa, szczególnie w kontekście rozpoznania choroby przewlekłej jaką jest SM powinno uwzględniać kliniczne aspekty choroby na tle społeczno-ekonomicznych uwarunkowań codziennego życia kobiet.

Z tej przyczyny cele niniejszego badania obejmowały:

1. Charakterystykę kliniczną, demograficzną i socjo-ekonomiczną badanej grupy kobiet z wskazaniem czynników wpływających na postęp niepełnosprawności.
2. Określenie profilu klinicznego i socjo-ekonomicznego nieródek.
3. Określenie profilu klinicznego i socjo-ekonomicznego kobiet rodzących po rozpoznaniu SM z uwzględnieniem sposobu rozwiązania ciąży.

4. Ocenę wpływu porodów, stosowania antykoncepcji hormonalnej oraz wyłącznego karmienia piersią na długoterminowy postęp niepełnosprawności kobiet z SM.
5. Ocena wpływu macierzyństwa na społeczne i ekonomiczne aspekty przebiegu choroby.

5. Materiał i metody badawcze

Przeprowadzono badanie obserwacyjne o retrospektywnym charakterze. Materiał kliniczny stanowiło 305 kobiet z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym konsultowanych w Poradni Neurologicznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej - „Sanitas” Lekarze Specjaliści Sp. z o.o. w Bydgoszczy pomiędzy 31.10.2016 a 30.04.2020.

Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznanie stwardnienia rozsianego w oparciu o zmodyfikowane kryteria McDonald'a z 2010 roku [117],
- ukończenie 18 roku życia.

Kryteria wykluczające:

- czas trwania choroby od rozpoznania krótszy niż 6 miesięcy,
- brak świadomej i dobrowolnej zgody na udział w badaniu.

U wszystkich kobiet z grupy badanej przeprowadzono badanie podmiotowe i fizykalne. Badanie podmiotowe obejmowało analizę dostępnej dokumentacji medycznej oraz udzielanie przez pacjentki odpowiedzi na pytania zamieszczone w przygotowanej na potrzeby niniejszego przewodu doktorskiego ankiecie. Pytania zawarte w ankiecie obejmowały podstawowe dane demograficzne, wybrane aspekty macierzyństwa, przebieg kliniczny SM z uwzględnieniem rodzaju zastosowanego leczenia oraz postępu niepełnosprawności, a także społeczne i ekonomiczne aspekty przebiegu choroby (Załącznik 1). Badanie fizykalne ograniczono do badania neurologicznego ukierunkowanego na określenie stopnia zaawansowania SM w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale - EDSS), w oparciu o definicje zamieszczone na Platformie neurostatus.net (Załącznik 1) [40,118].

Ocena demograficzna badanej kohorty obejmowała: wiek, miejsce zamieszkania i wielkość gospodarstw domowych. Na potrzeby niniejszego badania jako miejsce zamieszkania traktowano miejscowość, w której pacjentka mieszkała przez co najmniej 24 miesiące w ciągu ostatnich 3 lat poprzedzających badanie. Dokonano podziału miejsca zamieszkania badanych kobiet na wieś, małe miasta (poniżej 50 tysięcy mieszkańców) oraz duże miasta (powyżej 50 tysięcy mieszkańców) [119]. Wielkość gospodarstw domowych interpretowano jako całkowitą liczbę osób (włączając osobę badaną), które mieszały z pacjentką przez co najmniej 12 miesięcy w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie. Macierzyństwo w badanej kohorcie oceniano dokonując podziału na nieródki oraz kobiety, które urodziły przynajmniej jedno dziecko. Każda kobieta była pytana o wiek pierwszej miesiączki jak również rodzaj i czas stosowania antykoncepcji. W badaniu uwzględniano jedynie stosowanie dozwolonych w Polsce nowoczesnych i skutecznych metod antykoncepcji takich jak wkładka wewnątrzmaciczna oraz preparaty hormonalne w formie iniekcji lub tabletek [120,104]. W przypadku kobiet posiadających potomstwo oceniano całkowitą liczbę porodów, wiek poszczególnych porodów, sposób rozwiązania ciąży (poród naturalny vs cięcie cesarskie), relację czasową porodów w odniesieniu do czasu wystąpienia pierwszego objawu i/lub rozpoznania SM, liczbę porodów przedwczesnych (pomiędzy 23 a 37 tygodniem ciąży) oraz czas karmienia piersią [121]. W przypadku czasu wyłącznego karmienia piersią wynoszącego mniej niż 6 miesięcy pytano o przyczynę jego skrócenia. W ankiecie zawarto również pytanie o przebyte poronienia, które definiowano jako utratę ciąży w okresie od poczęcia do 22 tygodnia ciąży [122]. Kobiety, które w momencie ustalenia rozpoznania SM były poniżej 40 roku życia były pytane o ewentualne rozważanie macierzyństwa po tym czasie. W przypadku odpowiedzi negatywnej proszono o podanie przyczyny zaniechania starań o macierzyństwo po rozpoznaniu SM.

Czas trwania SM określano od momentu wystąpienia pierwszego objawu choroby. Przy ocenie przebiegu SM wyodrębniono następujące warianty kliniczne opisane w konsensusie Lublina i Reingolda z 1996 roku: rzutowo – remitujący, wtórnie postępujący i pierwotnie postępujący. RRMS definiowano jako występowanie rzutów choroby z następczą całkowitą lub częściową remisją objawów oraz brakiem postępu niepełnosprawności pomiędzy poszczególnymi rzutami. U wszystkich kobiet o początkowym przebiegu RRMS oceniano stopień remisji objawów pierwszego rzutu.

Rzut SM definiowano jako wystąpienie nowego lub nasilenie uprzednio opisywanego deficytu neurologicznego, które utrzymywało się dłużej niż 24 godziny i nie było konsekwencją infekcji gorączkowej. Rozpoznanie SPMS ustalano po potwierdzeniu co najmniej 6 miesięcznego stopniowego i nieodwracalnego narastania niepełnosprawności u pacjentki z początkowym RRMS, niezależnie od występowania rzutów choroby [123, 124]. PPMS definiowano jako postępujące przez co najmniej 12 miesięcy od początku choroby narastanie niepełnosprawności niezależnie od występowania epizodów zaostrzeń objawów [125]. Biorąc pod uwagę wiek wystąpienia pierwszych objawów wyodrębniono następujące podgrupy: <30 lat, 30-40 lat, 40-50 lat i >50 lat. Ocenę postępu niepełnosprawności dokonywano poprzez analizę czasu od początku choroby do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS. Zastosowane powyższych punktów odcięcia stopnia niepełnosprawności w skali EDSS poparte było obiektywnymi i łatwymi do oceny wykładnikami klinicznymi tj. ograniczenie dystansu chodu do 500 metrów (EDSS=4) oraz konieczność użycia jednostronnego podparcia (EDSS=6) [118]. Stosowane przez pacjentki leczenie modyfikujące przebieg SM podzielono na preparaty I i II linii zgodnie z podziałem zastosowanym w programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia [49].

Ocena społecznych aspektów przebiegu SM obejmowała pozostawanie w związku z partnerem życiowym, wpływ rozpoznania SM na relacje z partnerem życiowym i innymi członkami najbliższej rodziny jak również analizę poziomu wykształcenia. W odniesieniu do pozostawania w związku z drugą osobą badane kobiety zakwalifikowano do następujących podgrup: związek małżeński, związek partnerski, osoby samotne lub owdowiałe. W przypadku związków małżeńskich i partnerskich zawartych przed ustaleniem rozpoznania SM oceniano wpływ choroby na relacje z partnerem życiowym jako poprawę, pogorszenie lub brak zmian. Takie same kryteria zastosowano do oceny wpływu choroby na relacje badanych kobiet z członkami najbliższej rodziny innymi niż partner życiowy. Każda badana kobieta była pytana o wskazanie osoby będącej dla niej głównym wsparciem w codziennym życiu z SM. Wśród osób mogących potencjalnie pełnić rolę głównego wsparcia w codziennym życiu pacjentek wyodrębniono: partnera życiowego, rodziców, rodzeństwo, dzieci, znajomych i prowadzącego neurologa. W przypadku braku możliwości wskazania osoby będącej głównym wsparciem istniała możliwość wyboru odpowiedzi – „nikt”. Przy analizie

poziomu wykształcenia uwzględniano jedynie edukację już ukończoną wyodrębniając: wykształcenie podstawowe, zawodowe, średnie i wyższe.

Ocena ekonomicznych aspektów przebiegu SM uwzględniała analizę aktywności zawodowej i sytuacji materialnej. W przypadku oceny aktywności zawodowej pacjentek uwzględniano czas rozpoczęcia pracy zawodowej w odniesieniu do czasu rozpoznania SM oraz wpływ choroby na dotychczasową aktywność zawodową. W opracowanej ankiecie wyodrębniono następujące świadczenia społeczne: rehabilitacyjne, rentowe i emerytalne. W przypadku świadczenia rentowego analizie poddano dodatkowo czas od rozpoznania SM do rozpoczęcia starań o pozyskanie tego świadczenia. Ocenę statusu ekonomicznego badanych kobiet przeprowadzono w oparciu o ich własną ocenę sytuacji materialnej w ciągu 3 lat poprzedzających badanie, bez analizy średniego miesięcznego przychodu przypadającego na pojedynczego członka gospodarstwa domowego.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 25.10.2016 roku (KB 664/2016).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o program komputerowy Statistica. Obliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, minimum, maksimum, medianę, kwartył dolny i górny. Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym zbadano posługując się testem Shapiro-Wilka. Dla zmiennych o rozkładzie zbliżonym do rozkładu normalnego podano liczebność grupy, średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Do porównania tych średnich wykorzystano test t-studenta dla zmiennych niezależnych oraz jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). Jednorodność wariancji oceniano testem Levene'a. W charakterze testów post-hoc wykorzystano test Tukey'a. Dla zmiennych, których rozkład różnił się istotnie od rozkładu normalnego, podano liczebność grupy, medianę oraz kwartył dolny i górny. Istotność różnic między grupami sprawdzano stosując test nieparametryczny U Manna-Whitneya oraz test nieparametryczny ANOVA Kruskala-Wallisa. Test ten był także wykorzystywany, gdy wariancje nie były jednorodne. Proporcje w grupach oceniano przy pomocy testu chi-kwadrat (χ^2). Zależność między zmiennymi oceniano przy pomocy współczynnika korelacji R Spearmana. Funkcję przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Do porównania dwóch lub wielu krzywych przeżycia zastosowano test

log-rank. W celu oceny jednoczesnego wpływu wielu zmiennych na ryzyko osiągnięcia EDSS=4 i EDSS=6 wykonano analizę wieloczynnikową w oparciu o regresyjny model proporcjonalnego hazardu Coxa. Przed wykonaniem analizy sprawdzono czy wybrane czynniki spełniają założenie o niezależności od czasu. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto poziom $p=0,05$.

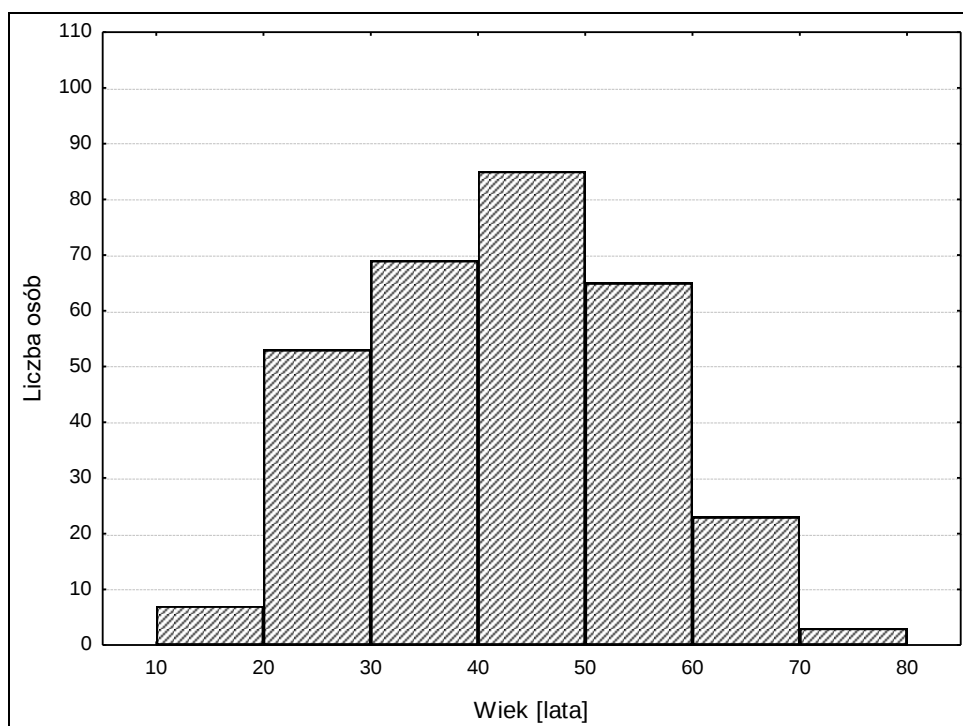
6. Wyniki

Ogólna charakterystyka badanej grupy

Liczba i wiek badanych

Do grupy badanej włączono 305 kobiet z potwierdzonym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, będących mieszkankami regionu kujawsko-pomorskiego, konsultowanych w Poradni Neurologicznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Sanitas” w Bydgoszczy pomiędzy 01.10.2017 a 28.02.2020 roku.

Kobiety w badanej grupie były w wieku od 18 do 73 lat, średni wiek wynosił $43,1 \pm 12,6$ lat. Rozkład liczby badanych względem wieku przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Rozkład liczby badanych kobiet względem wieku

W badanej grupie w wieku poniżej 30 r.ż. były 53 (17,4%) kobiety, pomiędzy 30 a 39 r.ż. - 71 (23,3%) kobiet, pomiędzy 40 a 49 r. ż. - 80 (26,2%) kobiet i powyżej 50 r.ż. - 101 (33,1%) kobiet.

Aspekty macierzyństwa w badanej grupie

Średni wiek pierwszej miesiączki w ocenianej kohorcie wynosił $13,7 \pm 1,6$ lat (zakres 8-18 lat). W badanej grupie 210 kobiet (68,9%) urodziło przynajmniej jedno dziecko. Łączna liczba żywych urodzeń wynosiła 409. Wśród ogółu badanych pacjentek odsetek nieródek wynosił 31,1%. Najczęściej (47,1%) kobiety rodziły 2 razy (Tabela 1).

Tabela 2. Liczba i wiek porodów w badanej grupie

Liczba porodów	Liczba kobiet (%)	Wiek porodu (lata)
1	68 (32,4)	$24,2 \pm 3,6$
2	99 (47,1)	$27,3 \pm 4,1$
3	32 (15,2)	$29,2 \pm 4,0$
4	8 (3,8)	$32,9 \pm 4,6$
5	3 (1,4)	$39,7 \pm 3,2$

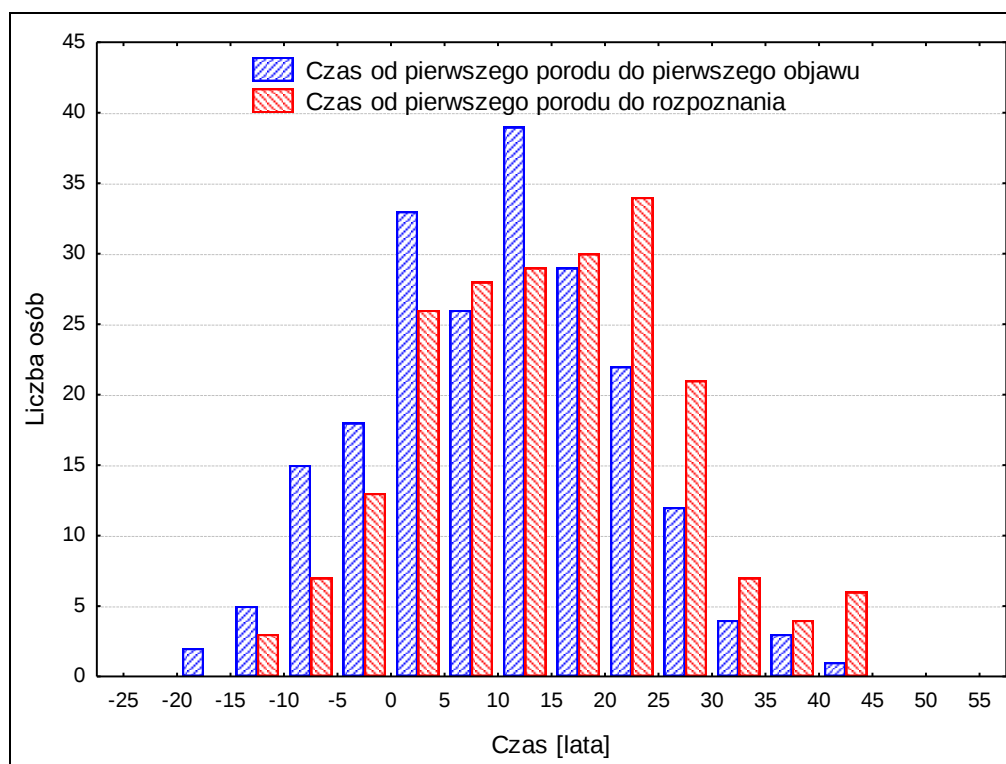
Średni wiek nieródek był istotnie i statystycznie niższy od średniego wieku kobiet posiadających potomstwo ($34,4 \pm 12,2$ lata vs $47,1 \pm 10,7$ lat) ($p < 0,0001$).

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę wieku pierwszej miesiączki pomiędzy kobietami posiadającymi potomstwo a nieródkami (odpowiednio $14,0 \pm 1,6$ vs $13,2 \pm 1,6$ lat, $p = 0,0004$).

W badanej grupie siłami natury dziecko urodziło 168 kobiet, a rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego przeprowadzono u 42 pacjentek ($p < 0,0001$). 191 pacjentek, co stanowi 91% kobiet posiadających potomstwo, urodziła pierwsze dziecko przed ustaleniem rozpoznania SM. Łączna liczba porodów w ocenianej kohorcie przed ustaleniem rozpoznania choroby wynosiła 377. Po rozpoznaniu SM dziecko urodziły 24 kobiety, w tym 19 po raz pierwszy. Wśród rodzących po rozpoznaniu SM pierwsiastek 11 (57,9%) kobiet urodziło jedno dziecko, a 8 (42,1%) kobiet dwoje dzieci. W badanej grupie 5 kobiet urodziło dziecko zarówno przed jak i po ustaleniu diagnozy SM, przy czym po ustaleniu rozpoznania każda z tych kobiet rodziła jeden raz. Łączna liczba żywych urodzeń po rozpoznaniu SM wynosiła 32.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę częstości zakończenia porodu cięciem cesarskim u badanych kobiet w odniesieniu do czasu rozpoznania SM. Przed rozpoznaniem SM ciążę rozwiązano cięciem cesarskim w przypadku 28 spośród 186 rodzących kobiet (15,1%), po rozpoznaniu choroby u 12 spośród 19 rodzących kobiet (63,2%) oraz w przypadku 2 spośród 5 kobiet rodzących zarówno przed jak i po ustaleniu diagnozy (40,1%). Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Ze wskazań ginekologicznych wykonano 27 (96,4%) cięć cesarskich przed rozpoznaniem SM i 7 (50%) cięć cesarskich po rozpoznaniu SM. Niepełnosprawność związana z SM była powodem cięcia cesarskiego u 8 kobiet, w tym u 7 z nich po rozpoznaniu SM.

Rozkład czasu od pierwszego porodu do wystąpienia pierwszego objawu oraz ustalenia rozpoznania SM przedstawiono na Rycinie 2. Największa liczba badanych pierwszego objawu SM doświadczyła po upływie 10 - 15 lat od pierwszego porodu. Rozpoznanie SM u największej liczby pacjentek ustalono po upływie 20 - 25 lat od pierwszego porodu.



Rycina 2. Rozkład czasu od pierwszego porodu do pierwszego objawu i rozpoznania SM

Wśród 210 kobiet posiadających potomstwo zdecydowana większość (185 osób, 88.1%) przynajmniej raz karmiła dziecko wyłącznie piersią przez co najmniej pierwsze 6 miesięcy życia. Wśród tych kobiet 66 karmiło piersią jedno dziecko, 88 kobiet - dwoje, 23 kobiety - troje, 7 kobiet - czworo a 1 badana pięcioro dzieci. Przed rozpoznaniem SM karmienie piersią deklarowało 168 z 191 kobiet (88%). Z 24 kobiet, które urodziły dziecko po rozpoznaniu SM 23 (95,8%) zdecydowały się na wyłączone karmienie dziecka piersią bezpośrednio po porodzie. Wśród nich ostatecznie 20 (83,3%) kobiet karmiło dziecko piersią przez co najmniej 6 miesięcy (w tym 17 pierwiastek). Średni czas karmienia piersią po ustaleniu diagnozy SM wynosił $6,5 \pm 4,2$ miesięcy dla wszystkich rodzących w tym czasie kobiet, a w podgrupie pierwiastek $5,3 \pm 3,8$ miesiąca. Rzut choroby w okresie połogu wystąpił u 4 kobiet, z których wszystkie były pierwiastkami. Dwie z tych kobiet doświadczyły rzutu SM po upływie 2 miesięcy karmienia piersią, trzecia po 3 miesiącach karmienia, a u czwartej z tych kobiet wystąpienie rzutu bezpośrednio po porodzie uniemożliwiło rozpoczęcie karmienia piersią.

W badanej grupie odnotowano łącznie 11 porodów przedwczesnych u 10 kobiet, w tym jeden poród przedwczesny po ustaleniu rozpoznania SM.

W badanej grupie odnotowano łącznie 41 poronień – w tym 1 poronienie u 27 kobiet, 2 poronienia u 5 kobiet oraz 4 poronienia u 1 badanej. Przed rozpoznaniem SM poronienia wystąpiły u 30 pacjentek, w tym u 24 kobiet – 1 poronienie, a u 6 kobiet – 2 poronienia. Po rozpoznaniu SM poronienia wystąpiły u 4 kobiet, w tym 1 poronienie u 3 kobiet i 2 poronienia u 1 kobiety.

Planowanie macierzyństwa w badanej grupie po rozpoznaniu SM

Po ustaleniu rozpoznania SM macierzyństwo planowały 82 (26,9%) kobiety, z których ostatecznie dziecko urodziły 23 osoby. Wśród tych kobiet w momencie rozpoznania SM 12 osób miało mniej niż 25 lat, wiek 8 osób zawierał się w przedziale 25-30 lat, a pozostałych 3 osób w przedziale 30-35 lat.

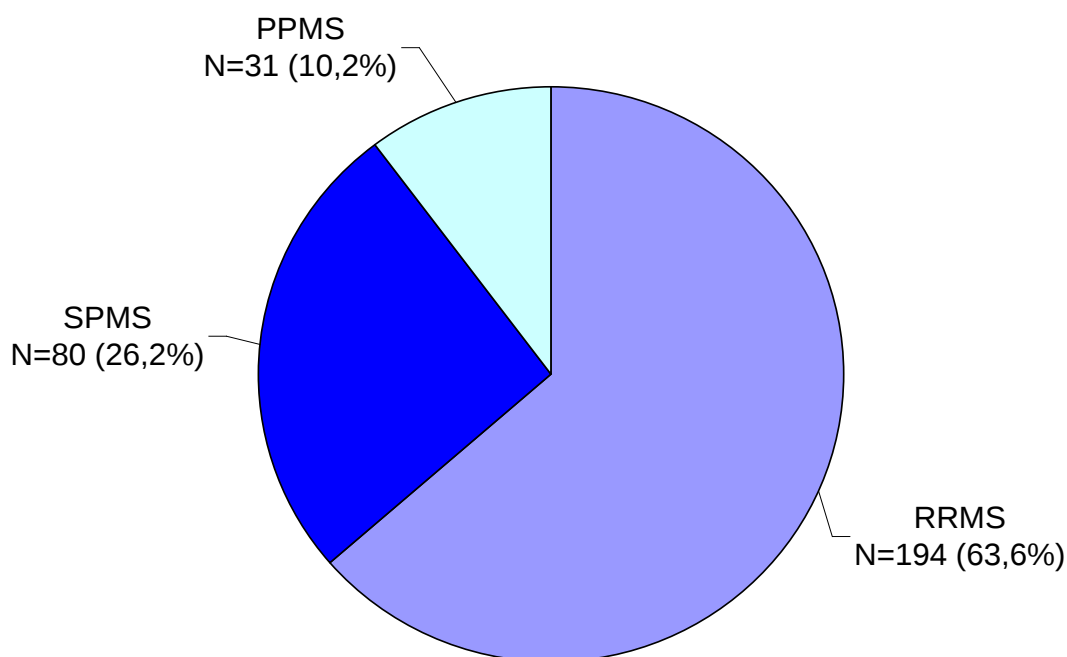
Kobiety, które nie urodziły dziecka po rozpoznaniu SM deklarowały następujące przyczyny zaniechania starań o zajście w ciążę w tym czasie: wiek powyżej 40 r.ż. (113 osoby), wystarczająca liczność potomstwa (52 osoby), obawa przed niepełnosprawnością utrudniającą wychowanie dzieci (20 osób), brak stałego partnera (14 osób), lęk związany z koniecznością dyskontynuacji leczenia

immunomodulacyjnego (12 osób), pogorszenie relacji i/lub rozpad związku z partnerem życiowym po rozpoznaniu SM (4 osoby), wcześniej stwierdzona niepłodność (3 osoby), oczekiwanie na leczenie immunomodulacyjne (2 osoby), choroba psychiczna, konsekracja zakonna oraz stan po usunięciu macicy (odpowiednio po 1 osobie).

Charakterystyka przebiegu stwardnienia rozsianego w badanej grupie

Warianty kliniczne stwardnienia rozsianego

U zdecydowanej większości kobiet (89,8%) stwierdzono początkowy rzutowo-remitujący przebieg SM. Przebieg pierwotnie postępujący choroby obserwowano u co dziesiątej pacjentki. Na Rycinie 3 przedstawiono podział pacjentek ze względu na wariant kliniczny choroby w momencie badania.

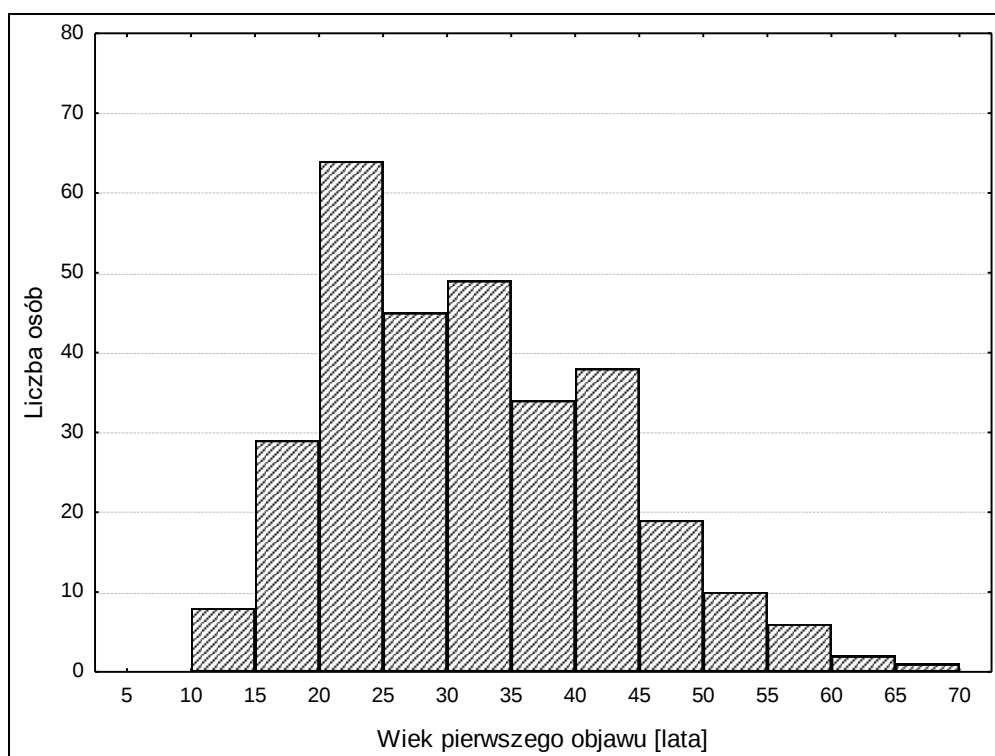


Rycina 3. Postacie kliniczne stwardnienia rozsianego w badanej grupie

Aspekty kliniczne początkowego przebiegu SM w badanej grupie

Średni wiek wystąpienia pierwszej manifestacji klinicznej SM w badanej grupie wynosił $32,4 \pm 10,9$ lata. W przypadku początkowego przebiegu RRMS wiek pierwszego objawu wynosił $31,2 \pm 10,4$ lat, a u kobiet z PPMS $43,2 \pm 9,4$ lata.

Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p < 0.0001$). Rozkład wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Rozkład wieku wystąpienia pierwszych objawów SM w badanej grupie

Średni wiek rozpoznania SM w badanej grupie wynosił $36,4 \pm 11,6$ lat i był istotnie statystycznie wyższy u kobiet z PPMS niż u kobiet z RRMS ($47,1 \pm 10,1$ lat vs $35,2 \pm 11,1$ lat; $p < 0.0001$).

Do najczęstszych początkowych objawów choroby w badanej grupie należały zaburzenia czucia (38%), deficyt ruchowy (32,1%) oraz pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (24,9%). Rozkład pierwszych, izolowanych objawów SM względem częstości ich występowania przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Pierwsze objawy SM w badanej grupie wg częstości występowania

Charakter objawu	N	Procent grupy (N=305)
Zaburzenia czucia	116	38,0%
Deficyt ruchowy	98	32,1%
Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego	76	24,9%
Zaburzenia równowagi	52	17,0%
Zawroty głowy	35	11,5%
Diplopia	23	7,5%
Uszkodzenie nerwów czaszkowych	14	4,6%
Zaburzenia zwieraczy	7	2,3%
Nerwobóle	6	2,0%
Zaburzenia chodu	5	1,6%
Zaburzenia koordynacji ruchowej	4	1,3%

Charakter pierwszego objawu zależał od początkowego przebiegu klinicznego choroby. U pacjentek z początkowym rzutowym przebiegiem SM jako pierwszą manifestację kliniczną istotnie statystycznie częściej stwierdzano pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Z kolei u badanych z PPMS istotnie statystycznie częściej stwierdzano deficyty ruchowe, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu, uszkodzenie nerwów czaszkowych i zaburzenia zwieraczy (Tabela 4).

Tabela 4. Początkowe objawy SM w zależności od postaci choroby

Rodzaj pierwszego objawu	PPMS N=31		RRMS N=274		P
	N	%	N	%	
Zaburzenia czucia	7	22,6%	109	39,8%	p=0,0615
Deficyt ruchowy	24	77,4%	74	27,4%	p<0,0001
Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego	0	0,0%	76	27,7%	p=0,0007
Zaburzenia równowagi	10	32,3%	42	15,3%	p=0,0175
Zawroty głowy	5	16,1%	30	10,9%	p=0,3912
Diplopia	0	0,0%	23	8,4%	p=0,0934
Uszkodzenie nerwów czaszkowych	5	16,1%	9	3,3%	p=0,0012
Zaburzenia zwieraczy	3	9,7%	4	1,5%	p=0,0038
Nerwobóle	0	0,0%	6	2,2%	p=0,4053
Zaburzenia chodu	2	6,5%	3	1,1%	p=0,0260
Zaburzenia koordynacji ruchowej	0	0,0%	4	1,5%	p=0,4983

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego

U 206 (67,5%) kobiet początek choroby był monosymptomatyczny a u 99 (32,5%) polisymptomatyczny. Stwierdzono istotne statystycznie różnice liczby początkowych objawów SM względem wariantu klinicznego choroby (Tabela 5). Monosymptomatyczny początek SM istotnie statystycznie częściej występował u kobiet z RRMS a polisymptomatyczny początek choroby u pacjentek z PPMS.

Tabela 5. Liczba początkowych objawów SM względem postaci choroby

Postać choroby	Liczba objawów początkowych				p
	1	2	3	4	
RRMS	195 (71,2%)	61 (22,3%)	13 (4,7%)	5 (1,8%)	p=0,001
PPMS	11 (35,5%)	16 (51,6%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego

Lokalizacja pierwszych, objawowych ognisk demielinizacji u badanych kobiet różniła się względem początkowego przebiegu klinicznego SM. U pacjentek z PPMS istotnie częściej stwierdzano objawy będące konsekwencją zajęcia rdzenia kręgowego. Pierwsze objawy RRMS najczęściej były konsekwencją lokalizacji ognisk demielinizacji zlokalizowanych w strukturach nadnamiotowych i nerwach wzrokowych (Tabela 6).

Tabela 6. Lokalizacja pierwszych, objawowych ognisk demielinizacji w zależności początkowego przebiegu klinicznego choroby

Lokalizacja ognisk demielinizacji	Ogółem		PPMS N=31		RRMS N=274		p
	N	%	N	%	N	%	
Pień mózgu	31	10,2%	3	9,7%	28	10,2%	p=0,9247
Mózdzek	42	13,8%	7	22,6%	35	12,8%	p=0,1331
Rdzeń	96	31,5%	23	74,2%	73	26,3%	p<0,0001
Struktury nadnamiotowe i nerwy wzrokowe	153	50,2%	3	9,7%	150	54,7%	p<0,0001

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego

W badanej grupie 219 (71,8%) kobiet z RRMS doświadczyło pełnej remisji objawów pierwszego rzutu. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy wiekiem wystąpienia pierwszych objawów SM a stopniem remisji objawów pierwszego rzutu (Tabela 7).

Tabela 7. Wiek pierwszego objawu u kobiet z RRMS w odniesieniu do stopnia remisji objawów pierwszego rzutu.

Wiek	Pełna remisja objawów		Niepełna remisja objawów	
	N	% wiersza	N	% wiersza
<30 lat	116	86,6%	18	13,4%
30-39	62	82,7%	13	17,3%
40-49	37	69,8%	16	30,2%
>50 lat	4	33,3%	8	66,7%

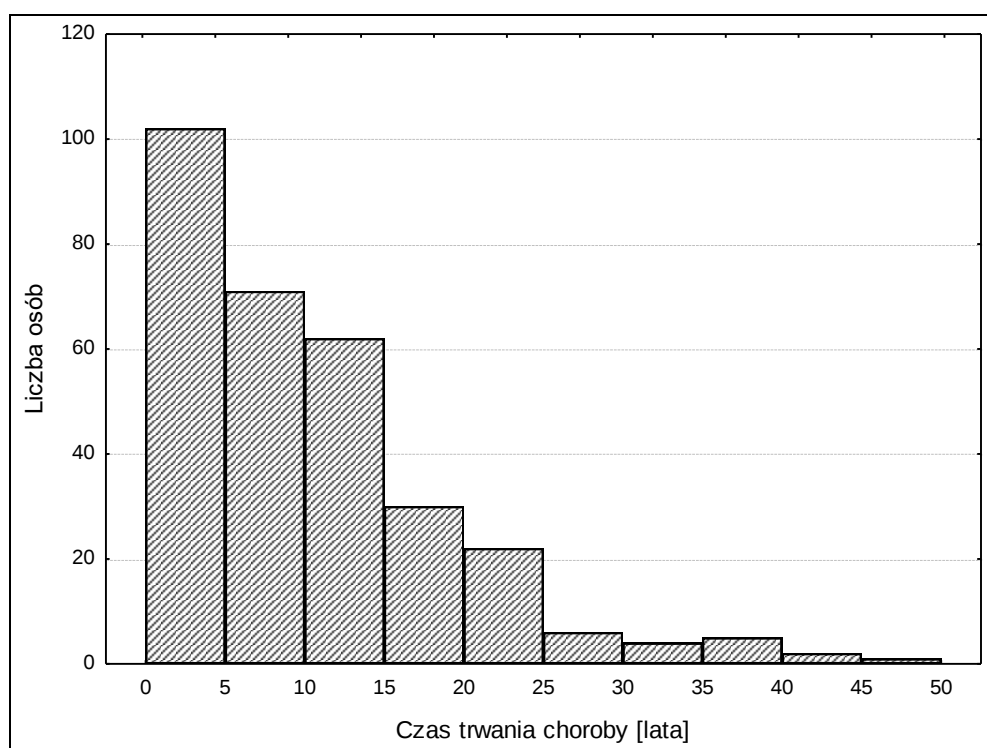
p<0,0001

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetku kobiet z pełną remisją objawów pierwszego rzutu SM pomiędzy nieródkami a kobietami posiadającymi potomstwo (80,5% vs 79,7%; $p=0,8806$). W badanej grupie kobiet nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy całkowitą liczbą porodów a stopniem remisji objawów pierwszego rzutu ($p=0,4631$).

Czas trwania stwardnienia rozsianego w badanej grupie

Czas trwania SM w grupie badanej wynosił od 0,5 do 50 lat, mediana czasu trwania choroby wynosiła 8,0 lat ($Q1=4,0$ lat, $Q3=15,0$ lat). Rozkład liczby badanych względem czasu trwania choroby przedstawiono na Rycinie 5.



Rycina 5. Rozkład liczby badanych względem czasu trwania choroby

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy medianą czasu trwania choroby u pacjentek z SPMS (15,5 lat, zakres 5-50 lat) i RRMS (6 lat, zakres 0,5-42 lat) ($p<0,0001$). Mediana czasu trwania choroby kobiet z PPMS wynosiła 10 lat (zakres 1,5-25 lat) i różniła się istotnie od mediany czasu trwania choroby kobiet z SPMS

($p=0,0052$). Różnica pomiędzy czasem trwania SM u pacjentek z RRMS i PPMS nie różniła się istotnie statystycznie ($p=0,0537$).

Mediana czasu trwania choroby od rozpoznania wynosiła 2 lata (zakres 0,5-35,5 lat) u kobiet z RRMS, 11 lat (zakres 0,5-38 lat) z SPMS oraz 6 lat (zakres 0,5-21,5 lat) z PPMS. Statystyczną istotność stwierdzono przy porównywaniu czasu trwania choroby od diagnozy pomiędzy SPMS i RRMS ($p<0,0001$) jak również pomiędzy SPMS i PPMS ($p=0,0114$). Nie stwierdzono istotnej różnicy czasu trwania choroby od rozpoznania pomiędzy RRMS i PPMS ($p=0,1400$).

Macierzyństwo w badanej grupie w aspekcie parametrów klinicznych przebiegu choroby

Uwzględniając początkowy przebieg kliniczny SM wśród kobiet, które rodziły odnotowano 89% pacjentek z RRMS i 11% z PPMS. W podgrupie nieródek 91,6% stanowiły kobiety z początkowym rzutowo-remitującym wariantem choroby, a 8,4% kobiety z PPMS ($p=0,4981$).

Wiek pierwszej miesiączki wynosił $13,6 \pm 1,6$ lat w podgrupie pacjentek z RRMS, $14,0 \pm 1,8$ lat w SPMS i $13,8 \pm 1,2$ lat w PPMS. Stwierdzone różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,1293$). Stwierdzono słabą korelację pomiędzy wiekiem wystąpienia pierwszej miesiączki a wiekiem pierwszego objawu SM ($r=0,16$; $p=0,005$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wiekiem kolejnych porodów u kobiet z początkowym rzutowo-remitującym i pierwotnie postępującym przebiegiem choroby (Tabela 8).

Tabela 8. Wiek porodów w odniesieniu do początkowego przebiegu klinicznego SM

Porody	RRMS		PPMS		p
	N	Wiek	N	Wiek	
I poród	186	$24,3 \pm 3,7$	23	$23,7 \pm 2,9$	0,4845
II poród	123	$27,4 \pm 4,3$	19	$26,1 \pm 2,7$	0,1727
III poród	37	$29,3 \pm 4,2$	6	$28,8 \pm 2,7$	0,7938
IV poród	7	$34,1 \pm 4,8$	4	$30,8 \pm 3,8$	0,2613
V poród	1	$41,0 \pm 0$	2	$39,0 \pm 4,2$	0,7661

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego

Stwierdzono istotne statystycznie różnice średniego wieku wystąpienia pierwszych objawów SM pomiędzy kobietami, które przed tym czasem urodziły przynajmniej jedno dziecko a nieródkami ($36,6 \pm 9,7$ lat vs $27,1 \pm 10,2$ lat; $p < 0,0001$).

Obserwowano różnice wieku wystąpienia pierwszych objawów SM w odniesieniu do czasu porodu (Tabela 9). Średni wiek rodzących przed rozpoznaniem był istotnie statystycznie wyższy od średniego wieku kobiet, które nie rodziły ($p < 0,0001$) i które rodziły po rozpoznaniu ($p < 0,0001$).

Tabela 9. Wiek pierwszego objawu SM w zależności od czasu porodu (N=305)

Czas porodu	Wiek pierwszego SM objawu [lata]				
	N	Średnia	Odch.Std.	Minimum	Maksimum
Nie rodziły	95	27,1	10,2	12,0	55,5
Porody przed rozpoznaniem	186	36,6	9,7	15,0	66,0
Porody przed i po rozpoznaniu	5	24,2	4,3	18,0	28,0
Porody po rozpoznaniu	19	20,9	3,7	13,0	25,0

W grupie kobiet posiadających potomstwo obserwowano wzrost średniego wieku wystąpienia pierwszych objawów SM wraz ze wzrostem liczby porodów przed rozpoznaniem (Tabela 10). Średni wiek pierwszych objawów SM u kobiet nierodzących przed rozpoznaniem istotnie statystycznie różnił się od średniego wieku kobiet rodzących przed rozpoznaniem 1 raz ($p = 0,0001$), 2 razy ($p < 0,0001$), 3 razy ($p < 0,0001$) i 4 razy ($p = 0,0002$).

Tabela 10. Średni wiek pierwszego objawu SM w zależności od liczby porodów przed rozpoznaniem (N=210)

Liczba porodów przed rozpoznaniem	Wiek pierwszego objawu SM [lata]				
	N	Średnia	Odch.Std.	Minimum	Maksimum
0	19	20,9	3,7	13,0	25,0
1	60	34,3	9,4	19,0	61,0
2	90	35,7	9,7	15,0	58,0
3	30	40,2	10,3	23,0	66,0
4	8	41,3	4,4	35,0	47,0
5	3	39,3	14,4	23,0	50,0

Różnica pomiędzy średnim wiekiem wystąpienia pierwszych objawów SM u pacjentek, które urodziły dziecko po rozpoznaniu choroby a średnim wiekiem pierwszych objawów SM u nieródek nie była istotna statystycznie ($20,9 \pm 3,7$ vs $27,1 \pm 10,2$ lat; $p=0,0859$).

W badanej grupie kobiet obserwowano wzrost średniego wieku wystąpienia pierwszych objawów SM wraz ze wzrostem całkowitej liczby porodów ($p=0,0096$) (Tabela 11).

Tabela 11. Średni wiek pierwszego objawu w zależności od całkowitej liczby porodów (N=210)

Liczba porodów	Wiek pierwszego objawu [lata]				
	N	Średnia	Odch.Std.	Minimum	Maksimum
1	68	32,5	10,3	13,0	61,0
2	99	34,5	10,1	15,0	58,0
3	32	39,1	10,9	18,0	66,0
4	8	41,3	4,4	35,0	47,0
5	3	39,3	14,4	23,0	50,0

Mediana czasu trwania choroby u pacjentek z RRMS posiadających potomstwo wynosiła 11 lat (zakres 0,5-50 lat) a u kobiet z RRMS, które nie rodziły 5,5 lat (zakres 0,5-42 lata). Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p=0,0012$). Mediana czasu trwania choroby u pacjentek z SPMS posiadających potomstwo wynosiła 17 lat (zakres 5-50 lat) i nie różniła się istotnie statystycznie od mediany czasu trwania choroby bezdzietnych kobiet z tym wariantem SM wynoszącej 13,5 lat (zakres 7-28 lat) ($p=0,1648$). Mediana czasu trwania choroby u kobiet z PPMS posiadających potomstwo wynosiła 11 lat (zakres 1,5-25 lat) a u pacjentek z PPMS, które nie rodziły 7,5 lat (zakres 1,5-16 lat). Stwierdzone różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,1363$).

Czas trwania choroby od rozpoznania był istotnie statystycznie dłuższy u kobiet, które urodziły przynajmniej jedno dziecko niż u nieródek jedynie w podgrupie RRMS (Tabela 12).

Tabela 12. Czas trwania SM od momentu rozpoznania w odniesieniu do postaci choroby i posiadania potomstwa

Wariant kliniczny SM	Mediana czasu trwania SM od rozpoznania w latach (zakres)		p
	Porody TAK	Porody NIE	
RRMS	5.5 (0,5-38)	1.5 (0,5-22,5)	0,0100
SPMS	11 (0,5-38)	9 (1-13)	0,1813
PPMS	6 (0,5-21.5)	5.5 (0,5-14)	0,4428

Czas i rodzaj porodu w odniesieniu do postaci choroby

W badanej grupie rodziło 120 z 200 kobiet z RRMS (61,9%), 67 z 80 kobiet z SPMS (83,6%) i 23 z 31 kobiet z PPMS (74,2%). Zależność odsetka kobiet rodzących od postaci choroby jest istotna statystycznie ($p=0,0014$).

Przed rozpoznaniem rodziło 186 (88,6%) kobiet, po rozpoznaniu 19 (9,0%) kobiet, a przed i po rozpoznaniu 5 (2,4%) kobiet. W Tabeli 13 przedstawiono rozkład liczby kobiet rodzących przed rozpoznaniem, po rozpoznaniu oraz przed i po rozpoznaniu w poszczególnych wariantach klinicznych SM.

Tabela 13. Liczba kobiet rodzących w różnym czasie względem rozpoznania w zależności od wariantu klinicznego SM

Wariant kliniczny SM	Przed rozpoznaniem N (% wiersza)	Po rozpoznaniu N (% wiersza)	Przed i po rozpoznaniu N (% wiersza)
RRMS	102 (85%)	15 (12.5%)	3 (2.5%)
SPMS	61 (91%)	4 (6%)	2 (3%)
PPMS	23 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
RAZEM	186 (88,6%)	19 (9,0%)	5 (2,4%)

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórną postępującą postać stwardnienia rozsianego

Większość kobiet (78,9%), które nie rodziły przed rozpoznaniem SM miało w momencie badania postać RRMS. Także kobiety, które przed rozpoznaniem rodziły jeden lub dwa razy należały do podgrupy RRMS. Natomiast kobiety, które rodziły trzy

lub cztery razy w większości w momencie badania miały postać SPMS. Wszystkie kobiety z PPMS urodziły dzieci przed rozpoznaniem choroby (Tabela 14).

Tabela 14. Liczba porodów przed rozpoznaniem w zależności od przebiegu klinicznego choroby (N=210)

	Liczba kobiet					
	RRMS (N=120)		SPMS (N=67)		PPMS (N=23)	
	N	%	N	%	N	%
0	15	78,9%	4	21,1%	0	0,0%
1	39	65,0%	17	28,3%	4	6,7%
2	54	60,0%	23	25,6%	13	14,4%
3	11	36,7%	17	56,7%	2	6,7%
4	1	12,5%	5	62,5%	2	25,0%
5	0	0,0%	1	33,3%	2	66,7%

p=0.0002

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W grupie 191 kobiet rodzących przed rozpoznaniem porody naturalne deklarowało 161 (84,3%) osób, cesarskie cięcie 18 (9,4%), a porody naturalne i cesarskie cięcie 12 (6,3%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości zakończenia ciąży porodem naturalnym w tej grupie kobiet w różnych postaciach klinicznych SM (p=0,1133) (Tabela 15).

Tabela 15. Rodzaj porodu przed rozpoznaniem w zależności od postaci klinicznej SM

Postać	Liczba kobiet						
	N	Porody naturalne		Cesarskie cięcia		Porody naturalne i cesarskie cięcia	
		N	%	N	%	N	%
RRMS	105	84	80,0%	13	12,4%	8	7,6%
SPMS	63	54	85,7%	5	7,9%	4	6,4%
PPMS	23	23	100%	0	0,0%	0	0,0%
RAZEM	191	161	84,3%	18	9,4%	12	6,3%

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Nie stwierdzono zależności pomiędzy liczbą cięć cesarskich przed rozpoznaniem a wariantem klinicznym choroby ($p=0,4895$). W podgrupie PPMS nie odnotowano cięcia cesarskiego u żadnej kobiety (Tabela 16).

Tabela 16. Liczba cięć cesarskich przed rozpoznaniem SM w zależności od przebiegu klinicznego choroby

Liczba cięć cesarskich	Liczba kobiet					
	RRMS (N=30)		SPMS (N=12)		PPMS (N=0)	
	N	%	N	%	N	%
1	14	77,8%	4	22,2%	0	0,0%
2	5	55,6%	4	44,4%	0	0,0%
3	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%

$p=0,4895$

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Po rozpoznaniu rodziły 24 kobiety, w tym 19 po raz pierwszy. Nie stwierdzono zależności pomiędzy liczbą porodów po rozpoznaniu a wariantem klinicznym SM ($p=0,2993$) (Tabela 17). Żadna kobieta z PPMS nie urodziła dziecka po rozpoznaniu choroby.

Tabela 17. Liczba porodów po rozpoznaniu w zależności od przebiegu klinicznego choroby

Liczba porodów	Liczba kobiet					
	RRMS (N=18)		SPMS (N=6)		PPMS (N=0)	
	N	%	N	%	N	%
1	12	75,0%	4	25,0%	0	0,0%
2	6	75,0%	2	25,0%	0	0,0%

p=0,2993

PPMS - przewlekle postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Nie stwierdzono zależności pomiędzy liczbą porodów oraz cięć cesarskich po ustaleniu diagnozy SM a wariantem klinicznym choroby (Tabele 18 i 19).

Tabela 17. Liczba porodów naturalnych po rozpoznaniu w zależności od przebiegu klinicznego choroby

Liczba porodów	Liczba kobiet					
	RRMS (N=9)		SPMS (N=3)		PPMS (N=0)	
	N	%	N	%	N	%
1	8	72,7%	3	27,3%	0	0,0%
2	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%

p=0.5465

PPMS - przewlekle postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Tabela 19. Liczba cięć cesarskich po rozpoznaniu w zależności od przebiegu klinicznego choroby

Liczba cięć cesarskich	Liczba kobiet					
	RRMS (N=10)		SPMS (N=4)		PPMS (N=0)	
	N	%	N	%	N	%
1	6	66,7%	3	33,3%	0	0,0%
2	4	80,0%	1	20,0%	0	0,0%

p=0.5967

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnice postępująca postać stwardnienia rozsianego

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy liczby poronień względem wariantu klinicznego choroby (p=0,0756) (Tabela 19).

Tabela 19. Rozkład liczby poronień w badanej grupie względem wariantu klinicznego choroby

Wariant kliniczny SM	Poronienia			
	TAK		NIE	
	N	%	N	%
RRMS (N=194)	17	8.8%	177	91.2%
SPMS (N=80)	14	17.5%	66	82.5%
PPMS (N=31)	2	6.5%	29	93.5%

p=0.0756

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnice postępująca postać stwardnienia rozsianego

Leczenie immunomodulacyjne

Leczenie immunomodulacyjne I linii (DMD I) stosowały 92 (30,2%) kobiety z badanej grupy w tym 22 osoby przyjmowały w odstępach czasowych dwa różne preparaty, a 2 osoby trzy różne preparaty. Łącznie interferon beta przyjmowało 86 kobiet z badanej grupy, octan glatirameru 30 osób a fumaran dimetylu 2 osoby. DMD I stosowało 59 z 210 kobiet posiadających potomstwo (28,1%) oraz 33 z 95 nieródek (34,7%). Stwierdzone różnice nie były istotne statystycznie (p=0,2419). Mediana czasu od rozpoznania SM do wdrożenia DMD I wynosiła 1 rok (zakres 0-15 lat). Podobnie w

grupie kobiet posiadających potomstwo mediana czasu wynosiła 1 rok (zakres 0-15 lat). W grupie nieródek mediana tego czasu wynosiła 0 lat (zakres 0-12 lat). Kobiety nierodzące istotnie statystycznie wcześniej rozpoczynały kurację DMD I ($p=0,0015$). Średni wiek kobiet stosujących DMD I w badanej grupie był istotnie statystycznie niższy od wieku kobiet nieleczonych ($38,1 \pm 10,1$ lat vs $45,3 \pm 13$ lat; $p<0,0001$). Stwierdzono istotnie statystycznie niższy średni wiek kobiet stosujących DMD I w porównaniu do osób nieleczonych zarówno wśród badanych posiadających potomstwo ($42,5 \pm 8,5$ lat vs $48,8 \pm 10,9$ lat; $p<0,0001$), jak i wśród nieródek ($30,1 \pm 7,7$ lat vs $36,7 \pm 13,6$ lat; $p=0,0117$). Wśród kobiet posiadających potomstwo DMD I stosowało 25 z 68 osób (36,8%), które rodziły jeden raz oraz u 34 z 142 osób (23,9%), które rodziły co najmniej dwa razy ($p=0,0531$). Mediana czasu leczenia DMD I w badanej grupie wynosiła 3 lata (zakres 0,2-19 lat) i nie różniła istotnie się pomiędzy kobietami posiadającymi potomstwo a nieródkami ($p=0,9643$), jak również pomiędzy kobietami posiadającymi jedno dziecko i co najmniej dwoje dzieci ($p=0,9206$). Wśród kobiet posiadających potomstwo stosujących DMD I u 52 (88,1%) leczenie rozpoczęło po porodzie. Mediana czasu od porodu do rozpoczęcia DMD I wynosiła 9 lat. Wśród badanych, które urodziły dziecko po rozpoznaniu SM 7 (28%) kobiet stosowało DMD I przed porodem, z czego na późniejszą kontynuację leczenia zdecydowały się 3 badane. W podgrupie tej było 6 pierwsiatek o średnim czasie stosowania DMD I wynoszącym 3 lata oraz jedna wieloródka, która stosowała DMD I przez 4 lata przed porodem. Z 19 pierwsiatek rodzących po rozpoznaniu SM u 11 kobiet kurację DMD wdrożono w ciągu roku od rozwiązania ciąży, jednak żadna z nich nie rozpoczęła leczenia w ciągu pierwszych 6 miesięcy od porodu. W momencie badania 110 (36,1%) kobiet z grupy badanej oczekiwało na DMD I po uzyskaniu pozytywnej kwalifikacji do tego leczenia. Kwalifikację do DMD I uzyskało 64 z 210 (30,5%) kobiet posiadających potomstwo oraz 46 z 95 (48,4%) nieródek. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p=0,0025$). Wśród kobiet posiadających potomstwo na DMD I oczekiwało 29 z 68 (42,7%) badanych posiadających jedno dziecko oraz 35 z 142 (24,7%) badanych posiadających co najmniej dwoje dzieci ($p=0,00801$). Mediana czasu od rozpoznania SM do obecnej kwalifikacji do DMD I dla całej badanej grupy wynosiła 0,5 roku (zakres 0-19 lat). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy mediany tego czasu pomiędzy kobietami posiadającymi potomstwo a nieródkami (odpowiednio 0,65 roku vs 0,5 roku; $p=0,1906$). Wśród 4 kobiet, które doświadczyły rzutu SM podczas porodu

tylko jedna stosowała DMD I przed porodem. U wszystkich tych kobiet wdrożono DMD I w ciągu roku od porodu.

Leczenie immunomodulacyjne II linii stosowało 11 (3,6%) kobiet z grupy badanej, w tym 5 osób przyjmowało natalizumab i 7 osób fingolimod. Jedna osoba stosowała w odstępie czasowym oba leki. Leczenie DMD II stosowało 7 z 210 kobiet (3,3%) rodzących dzieci i 4 z 95 nieródek (4,2%). Mediana czasu od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia DMD II wynosiła 4 lata, dla kobiet rodzących dzieci 2 lata (od 1 do 15 lat), dla nieródek 4,75 lat (od 4 do 6 lat) ($p=0.2008$).

Żadna z badanych kobiet nie deklarowała narażenia na jakikolwiek preparat DMD podczas ciąży jak również nie karmiła piersią podczas stosowania DMD.

Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM względem postaci choroby

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w planowaniu macierzyństwa po rozpoznaniu SM względem wariantu klinicznego choroby. Największy odsetek kobiet planujących macierzyństwo po rozpoznaniu choroby stwierdzono wśród pacjentek z RRMS (Tabela 20).

Tabela 20. Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM względem wariantu klinicznego choroby

Wariant kliniczny SM	Planowanie ciąży po rozpoznaniu	
	TAK (N, %)	NIE (N, %)
RRMS	70 (36,1%)	124 (63,9%)
SPMS	12 (15%)	68 (85%)
PPMS	0 (0%)	31 (100%)

$p<0,0001$

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Statystycznie istotne różnice w planowaniu macierzyństwa po rozpoznaniu SM względem wariantu klinicznego choroby stwierdzono zarówno u kobiet posiadających potomstwo, jak i u nieródek (Tabele 21 i 22). U kobiet z RRMS macierzyństwo po rozpoznaniu MS planowało 22,5% kobiet posiadających potomstwo oraz 58,1% nieródek ($p<0,0001$). U kobiet z SPMS macierzyństwo po rozpoznaniu MS planowało

13,4% posiadających potomstwo oraz 23,1% nieródek ($p=0,3728$). Żadna kobieta z PPMS nie planowała ciąży po rozpoznaniu choroby.

Tabela 21. Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM u kobiet posiadających potomstwo

Wariant kliniczny SM	Planowanie ciąży po rozpoznaniu	
	TAK (N, %)	NIE (N, %)
RRMS	27 (22,5%)	93 (77,5%)
SPMS	9 (13,4%)	58 (86,6%)
PPMS	0 (0%)	23 (100%)

$p=0,0199$

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Tabela 22. Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM u nieródek

Wariant kliniczny SM	Planowanie ciąży po rozpoznaniu	
	TAK (N, %)	NIE (N, %)
RRMS	43 (58,1%)	31 (41,9%)
SPMS	3 (23,1%)	10 (76,9%)
PPMS	0 (0%)	8 (100%)

$p=0,0011$

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Stwierdzono istotne statystycznie różnice planowania macierzyństwa po rozpoznaniu SM w odniesieniu do wieku kobiet w momencie ustalenia diagnozy. Zdecydowanie najczęściej ciążę po rozpoznaniu SM planowały kobiety będące w tym czasie poniżej 25 roku życia (Tabela 23).

Tabela 23. Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu
SM względem wieku rozpoznania

Wiek rozpoznania SM	Planowanie ciąży po rozpoznaniu	
	TAK (N, %)	NIE (N, %)
< 25 lat	39 (75,0%)	13 (25%)
25-30 lat	27 (58,7%)	19 (41,3%)
30-35 lat	12 (24,5%)	37 (75,5%)
35-40 lat	4 (10,3%)	35 (89,7%)
> 40 lat	0 (0%)	119 (100%)

p<0,0001

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Metody antykoncepcji w badanej grupie

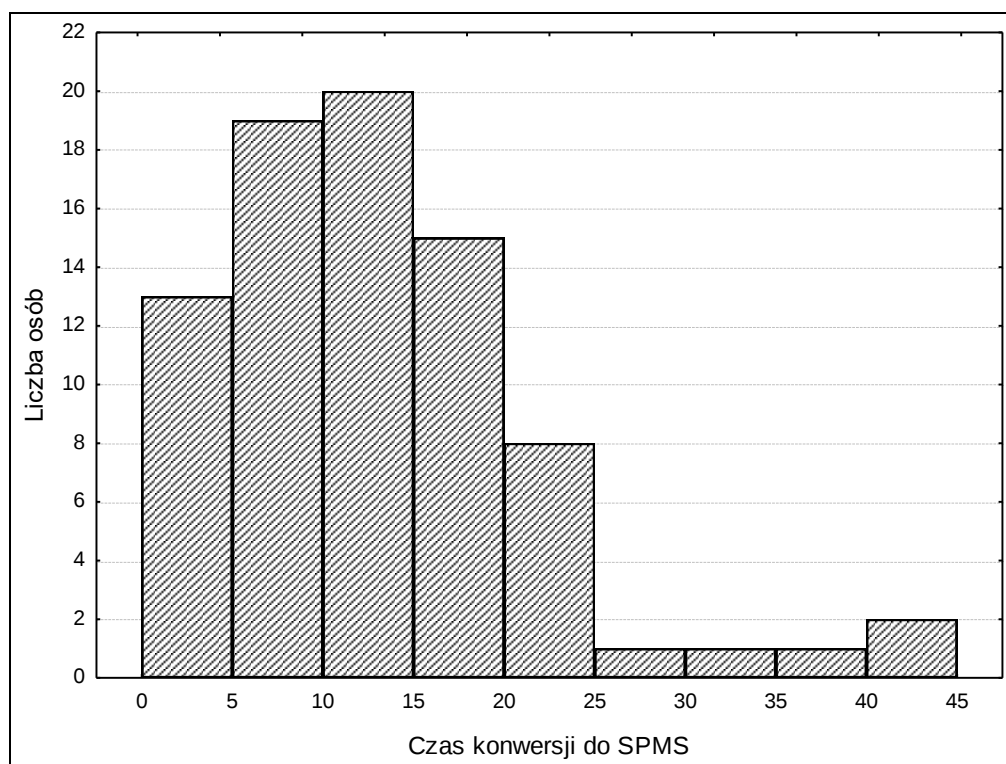
Stosowanie antykoncepcji deklarowało 127 (41,6%) kobiet z grupy badanej. Wśród tych pacjentek zdecydowana większość (103 osoby, 81,1%) stosowała antykoncepcję hormonalną. Posiadanie potomstwa odnotowano u 85 z 127 (66,9%) kobiet stosujących antykoncepcję oraz 125 z 178 (70,2%) badanych, które nigdy nie stosowały antykoncepcji. Stwierdzone różnice nie były istotne statystycznie (p=0,5401). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą porodów a stosowaniem antykoncepcji. Wśród kobiet, które rodziły jeden raz 44,1% stosowało antykoncepcję, a wśród kobiet rodzących co najmniej dwa razy odsetek ten wynosił 38,7% (p=0,4569). Statystycznie istotnej różnicy nie stwierdzono porównując odsetek kobiet stosujących antykoncepcję wśród rodzących raz (44,1%), dwa razy (45,5%), trzy razy (25%) i cztery razy (18,2%) (p=0,0771).

Antykoncepcję stosowało 98 (50,5%) kobiet z RRMS, 24 (30%) kobiet z SPMS i 5 (16,1%) kobiet z PPMS. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie (p<0,0001).

Konwersja postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego do postaci wtórnie postępującej choroby

W badanej grupie u 80 (29,2%) kobiet z początkowym RRMS rozwinęła się postać wtórnie postępująca. Mediana czasu konwersji RRMS do SPMS wynosiła 13 lat (zakres

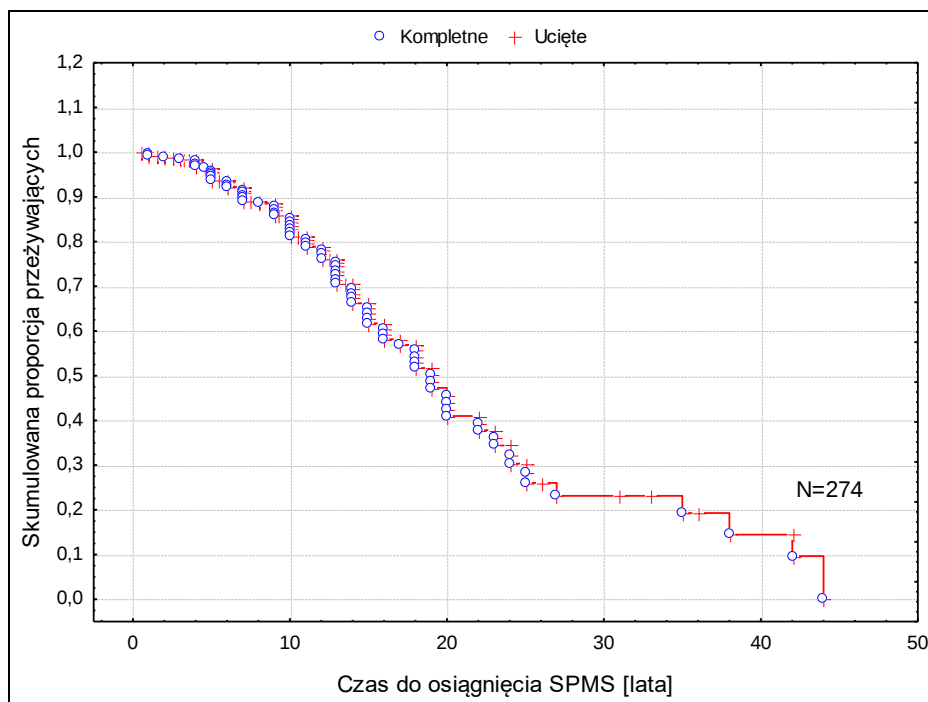
1-44 lata). U największego odsetka badanych początek SPMS odnotowano pomiędzy 5 a 15 rokiem od początku choroby (Rycina 6).



Rycina 6. Rozkład liczby kobiet z RRMS względem czasu konwersji do SPMS

RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Wykres Kaplana-Meiera obrazujący czas konwersji RRMS do SPMS w badanej grupie przedstawiono na Rycinie 7.



Rycina 7. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca czas konwersji RRMS do SPMS w badanej grupie

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Czas konwersji RRMS do SPMS zależał od liczby i charakteru początkowych objawów MS. Statystycznie istotnie dłuższy czas konwersji RRMS do SPMS stwierdzono dla początkowego objawu choroby pod postacią pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Także początek SM pod postacią deficytu ruchowego wiązał się z istotnie statystycznie krótszym czasem konwersji RRMS do SPMS. W badanej grupie u żadnej kobiety z SPMS nie stwierdzono pierwszego objawu choroby pod postacią nerwobólów oraz zaburzeń koordynacji ruchowej (Tabela 24).

Tabela 24. Czas konwersji RRMS do SPMS w zależności od charakteru pierwszego objawu (N=80)

Charakter pierwszego objawu	Czas konwersji do SPMS [lata]				p
	Objawy obecne		Objawy nieobecne		
	N	Mediana (Q1, Q3)	N	Mediana (Q1, Q3)	
Objawy ruchowe	29	9 (5,13)	51	15 (10,20)	p=0,0011
Objawy czuciowe	29	14 (8,20)	51	10 (6,16)	p=0,1071
Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego	18	19 (13,23)	62	11 (7,15)	p=0,0021
Zaburzenia równowagi	19	11 (7,15)	61	13 (7,19)	p=0,4624
Zawroty głowy	11	11 (7,25)	69	13 (7,18)	p=0,6003
Diplopia	4	6,5 (4,5;16)	76	13 (8,5;18)	p=0,2745
Dysfunkcja nerwów czaszkowych	2	12.5 (10,15)	78	13 (7,19)	p=0,9754
Zaburzenia zwieraczy	1	7 (7,7)	79	13 (7,19)	p=0,4202
Zaburzenia koordynacji ruchowej	0		80	13 (7;18,5)	
Nerwobóle	0		80	13 (7;18,5)	

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Mediana czasu konwersji RRMS do SPMS u 55 kobiet z monosymptomatycznym początkiem choroby wynosiła 14 lat (Q1=9, Q3=20), a u 25 kobiet z polisymptomatycznym początkiem SM 10 lat (Q=6, Q3=13). Stwierdzone różnice były istotne statystycznie (p=0.016).

Lokalizacja pierwszych, objawowych ognisk demielinizacji u badanych kobiet wpływała na czas konwersji RRMS do SPMS. Pacjentki z ogniskami demielinizacji zlokalizowanymi w rdzeniu kręgowym istotnie statystycznie wcześniej doświadczały konwersji do SPMS. Lokalizacja pierwszych, objawowych ognisk demielinizacji w nerwach wzrokowych i/lub strukturach nadnamiotowych mózgowia wiązała się z istotnie późniejszym czasem konwersji do SPMS (Tabela 25).

Tabela 25. Czas konwersji RRMS do SPMS w zależności od lokalizacji pierwszych objawowych ognisk demielinizacji

Lokalizacja ognisk demielinizacji	Czas do SPMS [lata]				P
	Lokalizacja obecna		Brak lokalizacji		
	N	Mediana (Q1, Q3)	N	Mediana (Q1, Q3)	
Pień mózgu	6	8 (6,10)	74	13 (8,19)	p=0,0664
Móżdżek	16	12 (10,15)	64	13 (7,19)	p=0,9808
Rdzeń	20	7.5 (5,13.5)	60	14 (10,20)	p=0,0019
Struktury nadnamiotowe i nerwy wzrokowe	43	16 (10,22)	37	10 (7,15)	p=0,0079

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Mediana czasu konwersji RRMS do SPMS wynosiła 15 (Q1=10, Q3=20) lat u 57 kobiet, które doświadczyły pełnej remisji objawów pierwszego rzutu choroby oraz 6 (Q1=4.5, Q3=13) lat u 23 badanych z niepełną remisją pierwszego rzutu SM. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p<0.0001$).

Wśród kobiet z SPMS 67 (83.7%) posiadało potomstwo, a 13 (16.3%) było bezdzietnych. Czas konwersji RRMS do SPMS u kobiet, które urodziły przynajmniej jedno dziecko wynosił 13 (Q1=8; Q3=19) lat a u nieródek 10 lat (Q1=5; Q3=13). Stwierdzone różnice nie były istotne statystycznie ($p=0.0900$). Mediany czasów konwersji RRMS do SPMS w odniesieniu do liczby porodów przed rozpoznaniem SM nie różniły się istotnie statystycznie ($p=0.5672$) (Tabela 26).

Tabela 26. Mediany czasów konwersji RRMS do SPMS w zależności od liczby porodów przed rozpoznaniem SM (N=67)

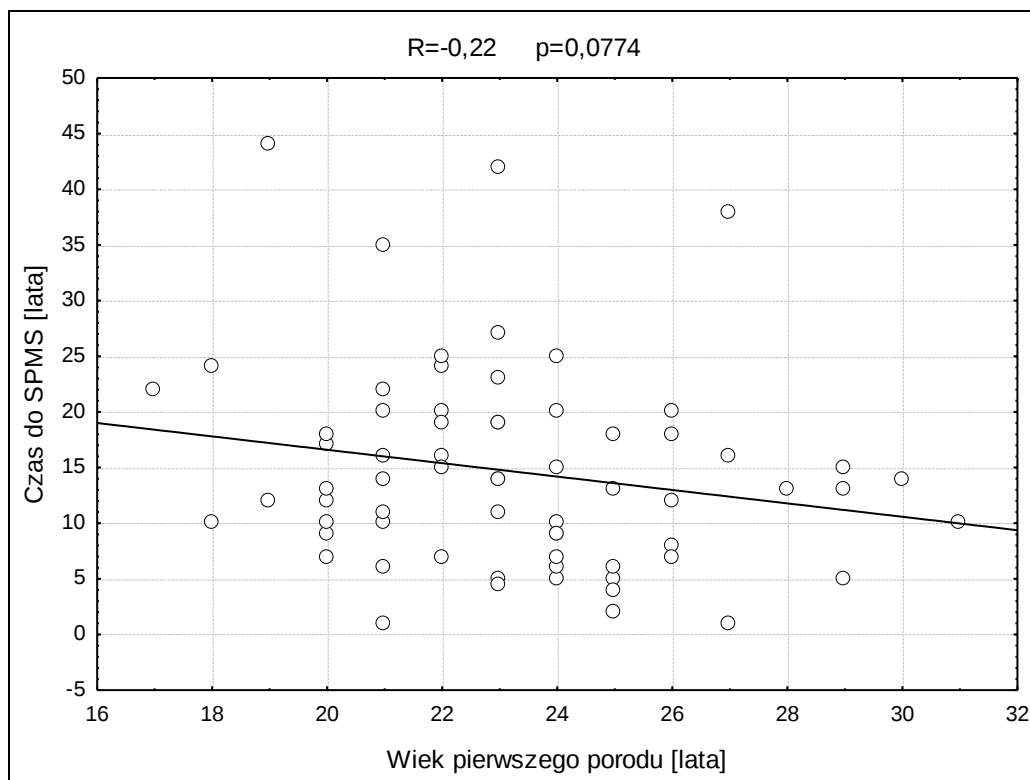
Liczba porodów przed rozpoznaniem	Czas do SPMS [lata]			
	N	Mediana	Q25	Q75
0	4	17,5	14,5	20,0
1	17	13,0	10,0	18,0
2	23	12,0	6,0	18,0
3	17	12,0	9,0	20,0
4	5	10,0	7,0	18,0
5	1	22,0	22,0	22,0

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

U pacjentek z RRMS nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy liczbą porodów przed rozpoznaniem SM a czasem konwersji do SPMS ($R=-0.06$, $p=0.6015$).

Biorąc pod uwagę łączną liczbę porodów mediana czasu konwersji RRMS do SPMS w badanej grupie wynosiła 13 ($Q1=8$, $Q3=19$) lat u kobiet, które urodziły jedno dziecko oraz 12.5 ($Q1=7$, $Q3=19$) lat u kobiet rodzących co najmniej dwa razy. Stwierdzone różnice nie były istotne statystycznie ($p=0.5177$).

U kobiet, które urodziły co najmniej jedno dziecko nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji wieku pierwszego porodu z czasem konwersji RRMS do SPMS (Rycina 9).



Rycina 9. Zależność czasu konwersji RRMS do SPMS od wieku pierwszego porodu

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Statystycznie istotnych różnic nie stwierdzono pomiędzy medianami czasów do rozwoju SPMS po uwzględnieniu łącznej liczby porodów u badanych kobiet z RRMS (Tabela 27).

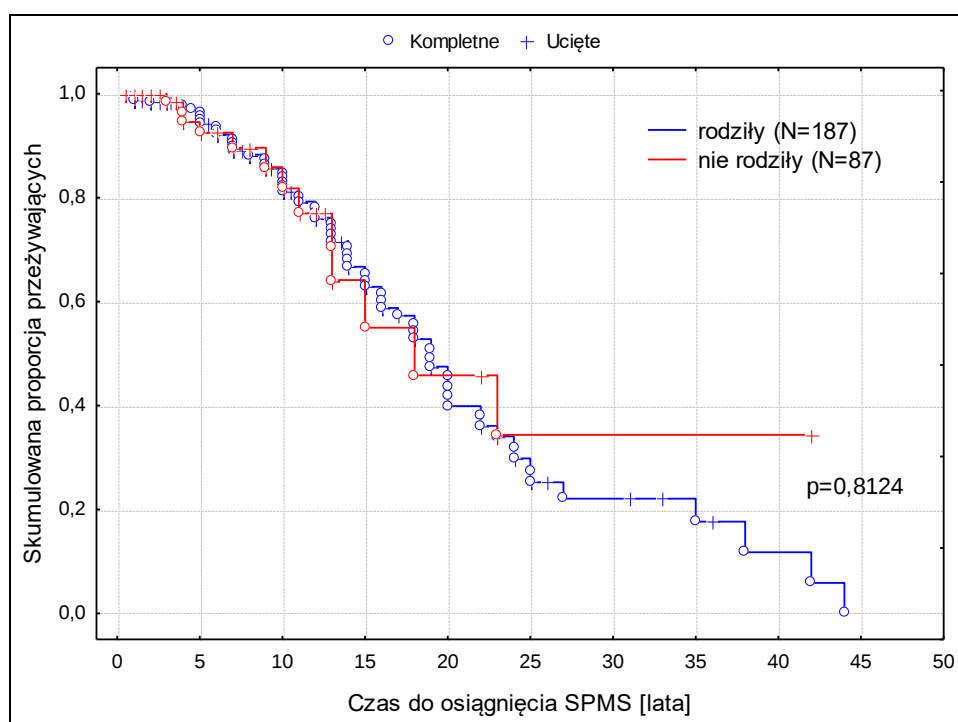
Tabela 27. Mediany czasów konwersji RRMS do SPMS w zależności od łącznej liczby porodów (N=80)

Liczba porodów	Czas do SPMS [lata]			
	N	Mediana	Q25	Q75
0	13	10,0	5,0	13,0
1	19	14,0	10,0	20,0
2	23	12,0	6,0	18,0
3	19	14,0	9,0	22,0
4 i 5	6	14,0	7,0	22,0

p=0.3586

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

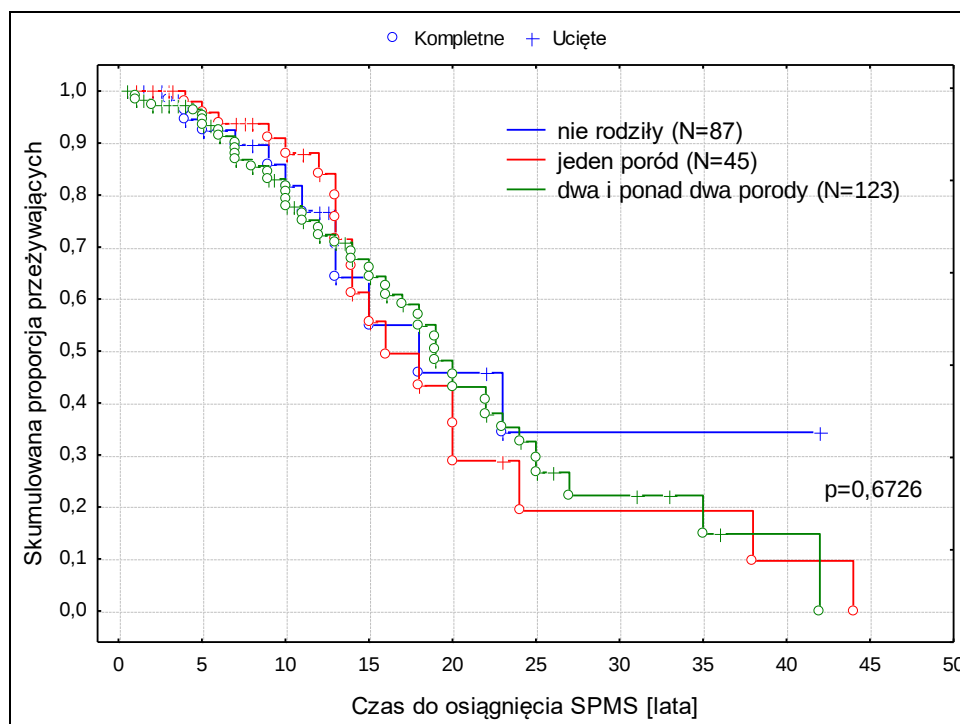
Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy czasu konwersji RRMS do SPMS pomiędzy nieródkami a kobietami posiadającymi potomstwo (Rycina 10).



Rycina 10. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do konwersji RRMS do SPMS w odniesieniu do posiadania potomstwa

RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Statystycznie istotnych różnic w czasach konwersji RRMS do SPMS nie stwierdzono również porównując podgrupy kobiet, które nie rodziły, urodziły jedno lub dwoje i więcej dzieci (Rycina 11).



Rycina 11. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do konwersji RRMS do SPMS w odniesieniu do liczby porodów

RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Stwierdzono istotny statystycznie wpływ stosowania antykoncepcji hormonalnej na czas konwersji RRMS do SPMS. Kobiety stosujące antykoncepcję przed pierwszym objawem SM miały istotnie statystycznie krótszy czas konwersji RRMS do SPMS. Z kolei kobiety stosujące antykoncepcję po pierwszej manifestacji klinicznej SM doświadczały istotnie statystycznie późniejszej konwersji RRMS do SPMS (Tabela 28).

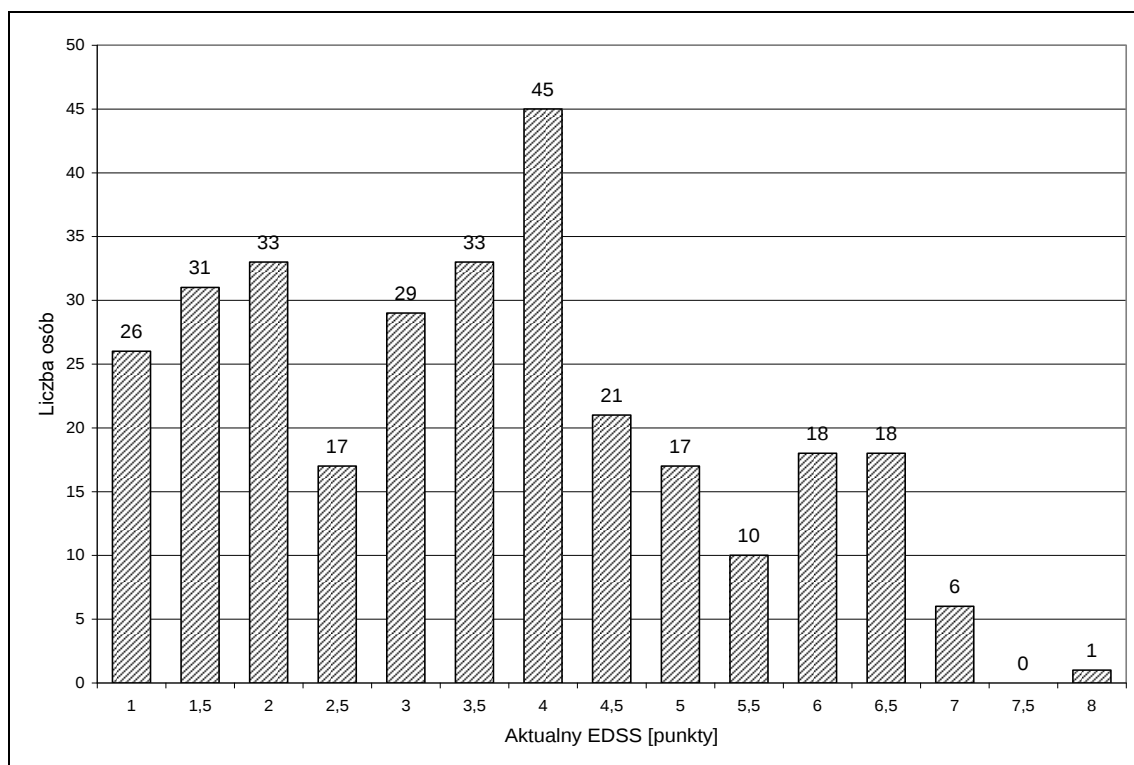
Tabela 28. Czas konwersji RRMS do SPMS względem czasu stosowania antykoncepcji hormonalnej

Antykoncepcja hormonalna	Czas do SPMS [lata]				p
	TAK		NIE		
	N	Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1, Q3)	
Przed pierwszym objawem SM	9	6 (5; 10)	15	18 (10; 20)	p=0.0397
Po pierwszym objawie SM	16	17.5 (11; 20)	8	6 (5; 9.5)	p=0.0235

RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Niepełnosprawność pacjentek w momencie badania

Niepełnosprawność kobiet w momencie badania oceniana w skali EDSS wynosiła od 1 do 8 punktów. Średnia niepełnosprawność w badanej grupie wynosiła $3.5 \pm 1,69$ punktów, a u największego odsetka badanych niepełnosprawność oceniono na 4 punkty w skali EDSS (Rycina 12).

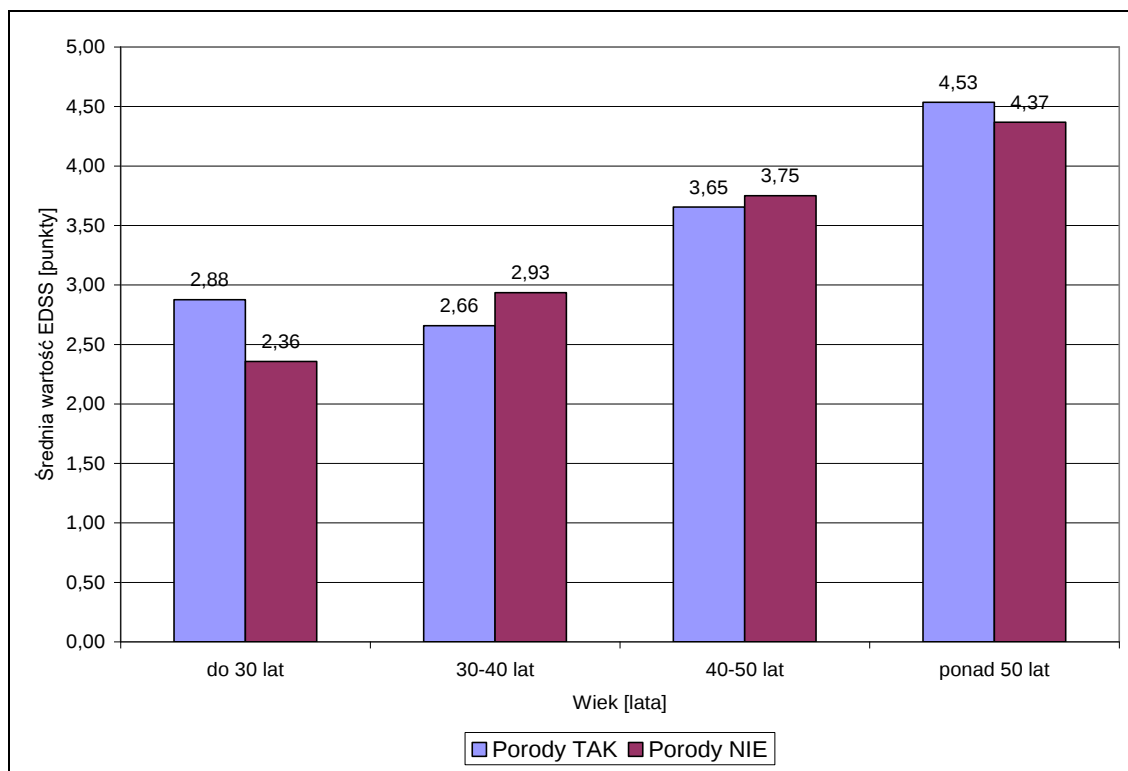


Rycina 12. Rozkład niepełnosprawności pacjentek ocenianej w skali EDSS w momencie badania

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Średnia niepełnosprawność kobiet z RRMS wynosiła $2,52 \pm 1,09$ punktów w skali EDSS i była istotnie statystycznie mniejsza od niepełnosprawności kobiet z SPMS wynoszącej $5,18 \pm 1,05$ ($p < 0,0001$) oraz kobiet z PPMS wynoszącej $5,45 \pm 1,12$ ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy niepełnosprawnością kobiet z PPMS i SPMS w momencie badania ($p = 0,5695$). Wartość EDSS dla kobiet, które rodziły dzieci wahała się od 1 do 8 punktów, a dla kobiet, które nie rodziły od 1 do 6,5 punktów. Średnia niepełnosprawność kobiet, które urodziły przynajmniej jedno dziecko w momencie badania wynosiła $3,76 \pm 1,69$ w skali EDSS i była istotnie statystycznie wyższa niż niepełnosprawność nieródek wynosząca $2,99 \pm 1,59$ ($p = 0,0002$). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy średnimi wartościami EDSS w grupach kobiet, które rodziły i nie rodziły w poszczególnych przedziałach wiekowych ($p = 0,2898$ dla < 30 lat;

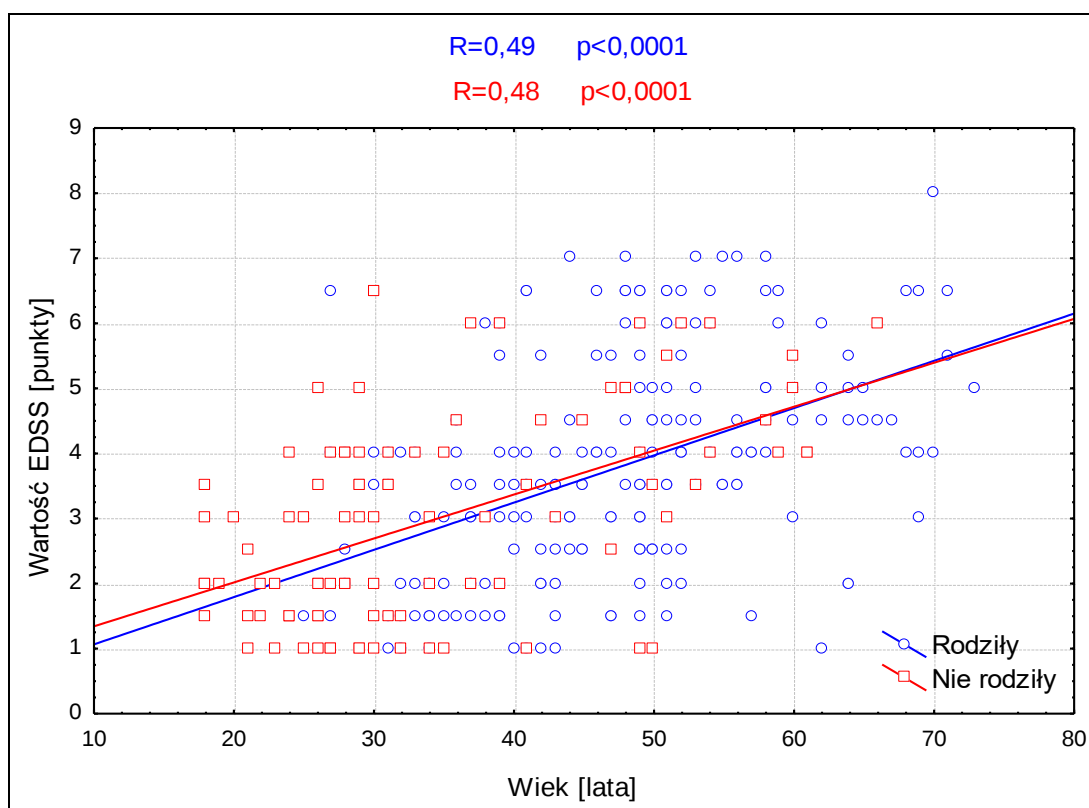
$p=0,4554$ dla 30-40 lat; $p=0,8530$ w przedziale 40-50 lat i $p=0,6839$ w przedziale >50 lat) (Rycina 13).



Rycina 13. Średnie wartości EDSS w grupach kobiet, które rodziły i nie rodziły dla poszczególnych przedziałów wiekowych

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Obserwowano zbliżoną liniową zależność wartości EDSS w momencie badania od wieku kobiet, które rodziły jak i nie rodziły (odpowiednio: $R=0,49$, $p<0,0001$ i $R=0,48$, $p<0,0001$) (Rycina 14).



Rycina 14. Zależność wartości EDSS od wieku w grupach kobiet, które rodziły i nie rodziły

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

W badanej grupie nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy wiekiem wystąpienia pierwszych objawów choroby a punktacją EDSS w momencie badania zarówno u kobiet posiadających potomstwo ($R=0,11$; $p=0,1099$), jak i u kobiet bezdzietnych ($R=0,20$; $p=0,0535$). W badanej grupie stwierdzono istotną korelację pomiędzy czasem trwania choroby a wartością EDSS ($R=0,53$, $p<0,0001$). Siła tej zależności była nieznacznie większa u kobiet bezdzietnych niż u kobiet, które rodziły (odpowiednio $R=0,57$, $p<0,0001$ i $R=0,47$, $p<0,0001$).

W badanej grupie stwierdzono słabą istotną korelację pomiędzy liczbą lat od pierwszego objawu SM do rozpoznania choroby a wartością EDSS w momencie badania ($R=0,19$, $p=0,0008$). Statystyczną istotność tej zależności wykazano dla kobiet posiadających potomstwo ($R=0,15$, $p=0,0309$) ale nie dla osób bezdzietnych ($R=0,19$, $p=0,0689$). Wiek rozpoznania SM istotnie statystycznie korelował z wartością EDSS w momencie badania ($R=0,29$, $p<0,0001$). Zależność tę obserwowano zarówno u kobiet posiadających potomstwo ($R=0,18$, $p=0,0102$) jak i pacjentek bezdzietnych ($R=0,29$,

$p=0.0049$). Niepełnosprawność w momencie badania, wyrażona w skali EDSS, korelowała istotnie z czasem trwania choroby od rozpoznania w całej badanej grupie ($R=0.54$, $p<0.0001$), u kobiet posiadających potomstwo ($R=0.49$, $p<0.0001$) jak również u nieródek ($R=0.57$, $p<0.0001$).

Postęp niepełnosprawności w badanej grupie w kontekście macierzyństwa i wybranych parametrów klinicznych

W badanej grupie czas trwania choroby wynoszący co najmniej 5 lat odnotowano u 216 kobiet. Średnia wartość EDSS po 5 latach trwania SM wynosiła 2.3 ± 1.4 punktu. W podgrupie kobiet z RRMS i PPMS wartość ta wynosiła odpowiednio 2.0 ± 1.2 punktu i 4.2 ± 1.1 punktu. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p<0.0001$). Obserwowano istotne statystycznie różnice średniej wartości EDSS po 5 latach trwania SM w zależności od liczby porodów przed rozpoznaniem choroby. Wraz ze wzrostem liczby porodów przed rozpoznaniem SM obserwowano wyższe średnie wartości EDSS po 5 latach trwania choroby ($p=0.0362$) (Tabela 29).

Tabela 29. Średnia wartość EDSS po 5 latach trwania SM w zależności od liczby porodów przed rozpoznaniem choroby (N=161)

Liczba porodów przed rozpoznaniem	Wartość EDSS po 5 latach				
	N	Średnia	Odch.Std.	Minimum	Maksimum
0	16	1,28	0,58	0,00	2,50
1	45	2,20	1,33	0,00	6,00
2	67	2,46	1,58	0,00	7,50
3	23	2,48	1,16	1,00	5,50
4	7	2,57	1,46	1,00	4,50
5	3	2,67	2,36	0,00	4,50

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

W badanej grupie stwierdzono istotny statystycznie wzrostu średniej wartości EDSS po 5 latach trwania choroby wraz ze wzrostem łącznej liczby porodów do tego czasu (Tabela 30).

Tabela 30. Średnia wartość EDSS po 5 latach w zależności od liczby porodów (N=161)

Liczba porodów	Wartość EDSS po 5 latach				
	N	Średnia	Odch.Std.	Minimum	Maksimum
0	20	1,15	0,56	0,00	2,50
1	45	2,24	1,29	0,00	6,00
2	63	2,54	1,59	0,00	7,50
3	24	2,38	1,24	0,00	5,50
4	7	2,57	1,46	1,00	4,50
5	2	4,00	0,71	3,50	4,50

p=0.0005

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy średnią wartością EDSS po 5 latach od początku choroby pomiędzy kobietami, które w tym czasie nie rodziły a kobietami, które rodziły przed i po ustaleniu rozpoznania SM. Wśród kobiet posiadających potomstwo najniższe średnie wartości EDSS po 5 latach od wystąpienia pierwszych objawów SM stwierdzono u osób, które w tym czasie urodziły dziecko zarówno przed jak i po ustaleniu rozpoznania (Tabela 31).

Tabela 31. Wartość EDSS po 5 latach choroby w odniesieniu do czasu porodu

Porody	Wartość EDSS po 5 latach				
	N	Średnia	Odch.Std.	Minimum	Maksimum
Brak	20	1.15	0.56	0.00	2.50
Przed rozpoznaniem SM	116	2.56	1.43	0.00	7.50
Po rozpoznaniu SM	14	2.21	1.30	1.00	6.00
Przed i po rozpoznaniu SM	11	1.41	1.18	0.00	4.00

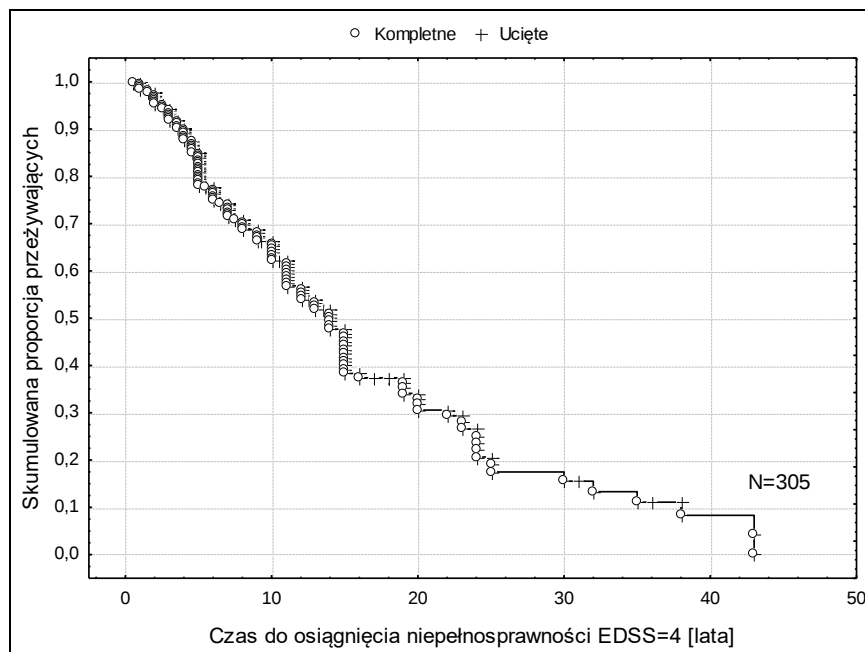
p<0.0001

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Poziom niepełnosprawności odpowiadający 4 punktom w skali EDSS osiągnęło 137 (44,9%) kobiet z grupy badanej, w tym 105 kobiet posiadających potomstwo. Mediana czasu do osiągnięcia tego poziomu niepełnosprawności wynosiła 7,5 lat (Q1=4.5 roku; Q3=14 lat). Posiadanie potomstwa nie wpływało na przebieg krzywych. Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy liczbą porodów przed rozpoznaniem SM a czasem do osiągnięcia EDSS=4 (R=0.00; p=0.9969).

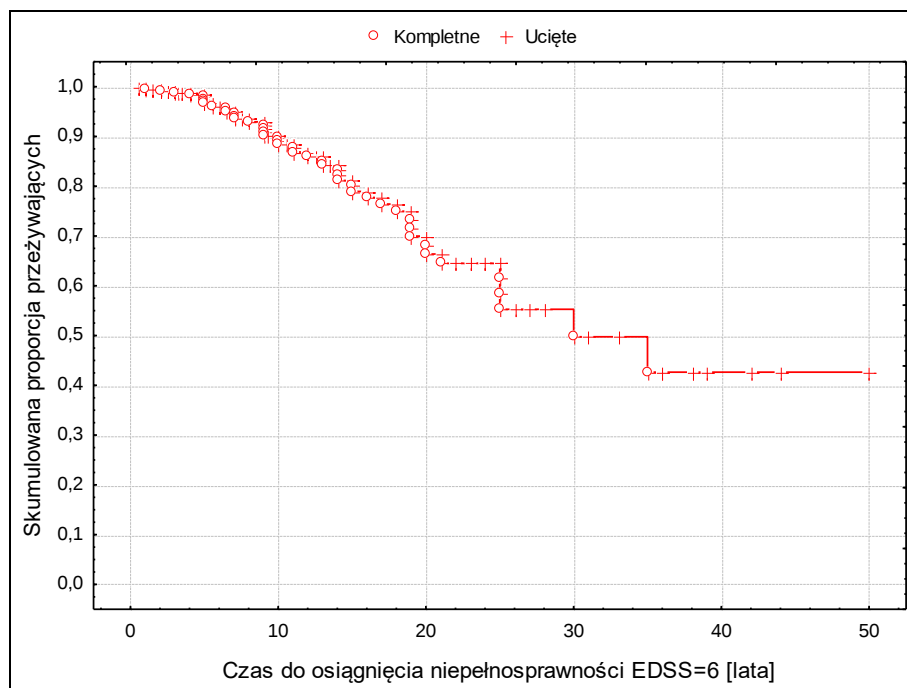
Niepełnosprawność równoważną 6 punktom w skali EDSS osiągnęło 46 (15,1%) kobiet. Mediana czasu do osiągnięcia tego poziomu niepełnosprawności wynosiła 11 lat (Q1=7 lat; Q3=18 lat). Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy liczbą porodów przed rozpoznaniem a czasem do osiągnięcia EDSS=6 ($R=-0.11$; $p=0.5005$).

Czas do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS dla całej badanej grupy w postaci krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na Rycinach 15 i 16. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy przebiegiem krzywych Kaplana-Meiera obrazujących czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 ($p=0.2522$) oraz EDSS=6 ($p=0.7024$) pomiędzy kobietami posiadającymi potomstwo i nieródkami.



Rycina 15. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 od wystąpienia pierwszego objawu

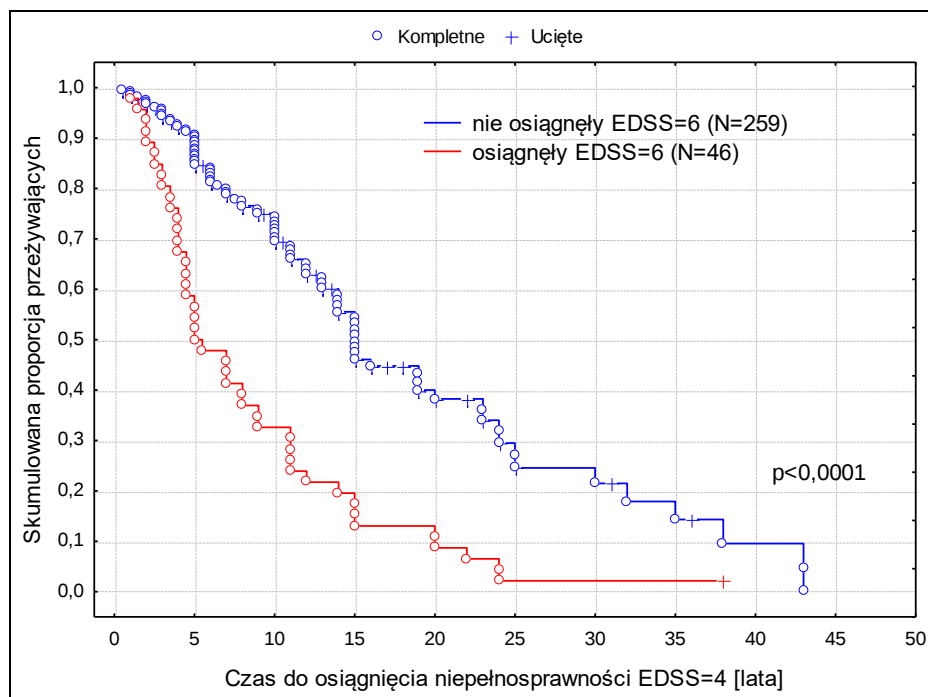
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 16. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 od wystąpienia pierwszego objawu

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

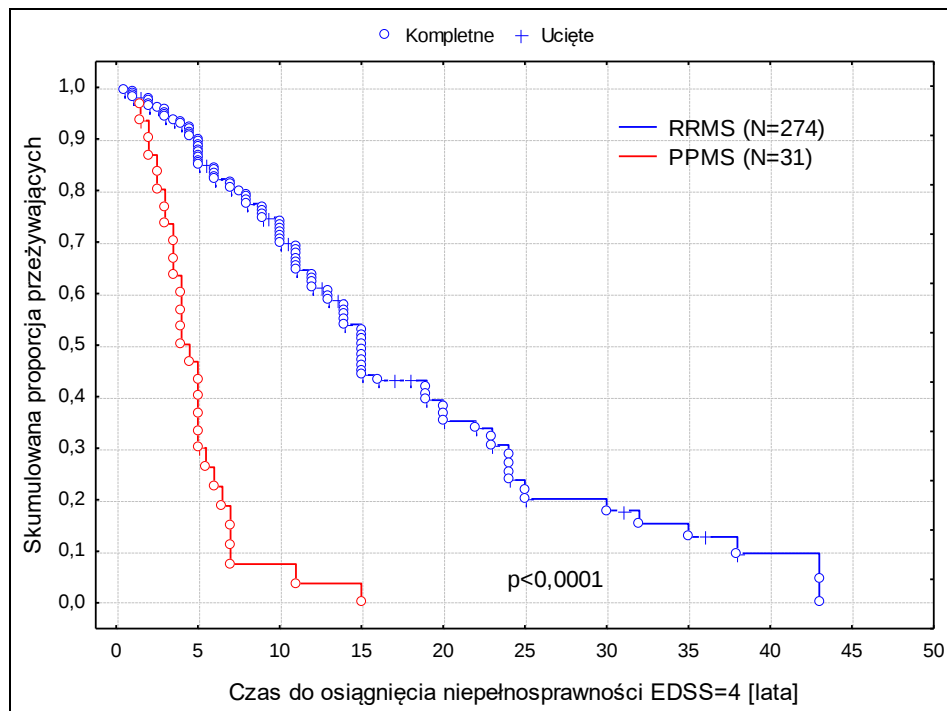
Analizując funkcję przeżycia dla czasu do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 u kobiet, których niepełnosprawność w momencie oceniano na mniej niż 6 punktów w skali EDSS stwierdzono istotnie statystycznie wolniejszy jej spadek w porównaniu z funkcją przeżycia dla kobiet, które osiągnęły EDSS=6 (Rycina 17). Posiadanie potomstwa nie wpływało na przebieg krzywych.



Rycina 17. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do niepełnosprawności < lub ≥ 6 w momencie badania

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

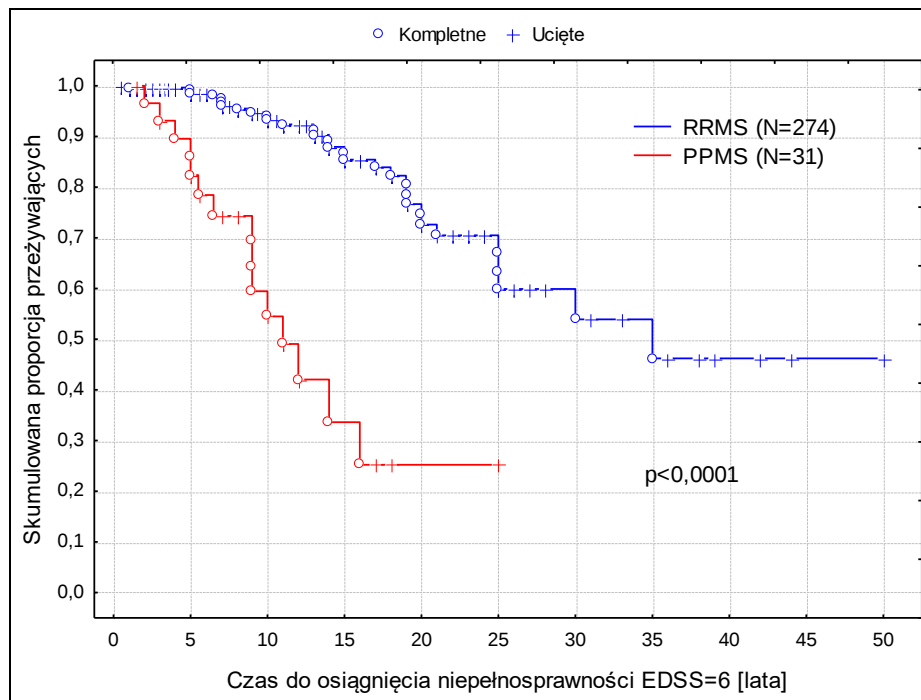
Niepełnosprawność EDSS=4 osiągnęło 108 (39,4%) kobiet z początkowym wariantem RRMS i 29 (93,5%) kobiet z PPMS. W podgrupie kobiet z RRMS mediana czasu do osiągnięcia EDSS=4 wynosiła 10 lat (Q1=5, Q3=15 lat), a u kobiet z PPMS 4 lata (Q1=3; Q3=5.5 lat). Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p < 0.0001$). Ma to także odzwierciedlenie na wykresach Kaplana-Meiera przedstawionych na Rycinie 18.



Rycina 18. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do początkowego wariantu klinicznego SM

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

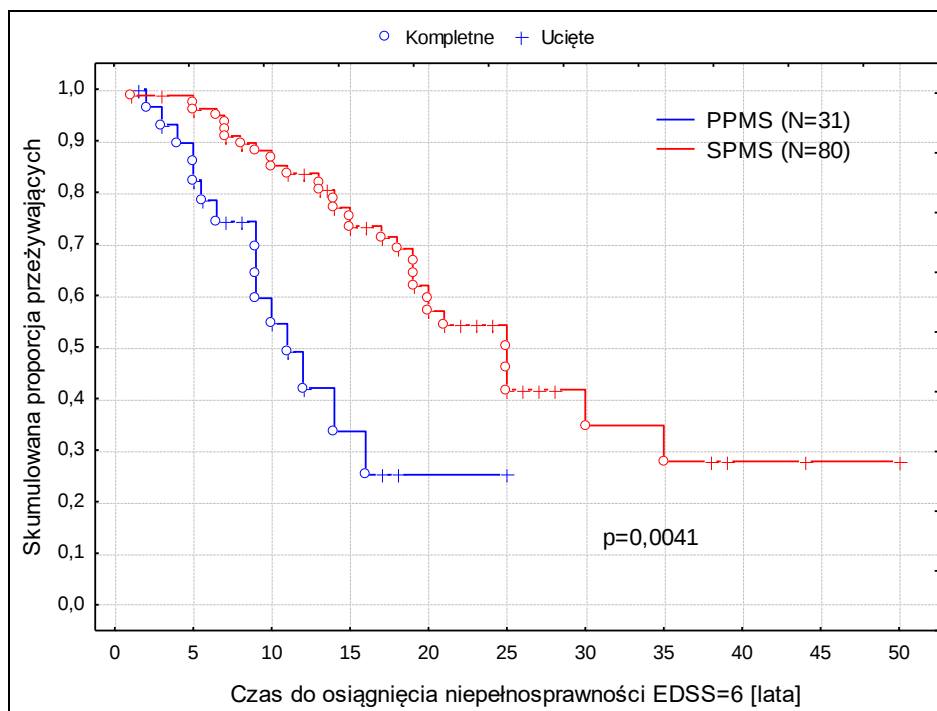
Niepełnosprawność EDSS=6 osiągnęło 31 (11,3%) kobiet z początkowym wariantem RRMS i 15 (48,4%) kobiet z początkowym wariantem PPMS. W podgrupach pacjentek z RRMS i PPMS mediana czasu do EDSS=6 wynosiła odpowiednio 14 lat (Q1=8; Q3=20 lat) oraz 9 lat (Q1=5; Q3=11 lat). Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p=0,0029$). Funkcje przeżycia dla tych dwóch podgrup obliczone metodą Kaplana-Meiera przedstawiono na Rycinie 19.



Rycina 19. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do początkowego wariantu klinicznego SM

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

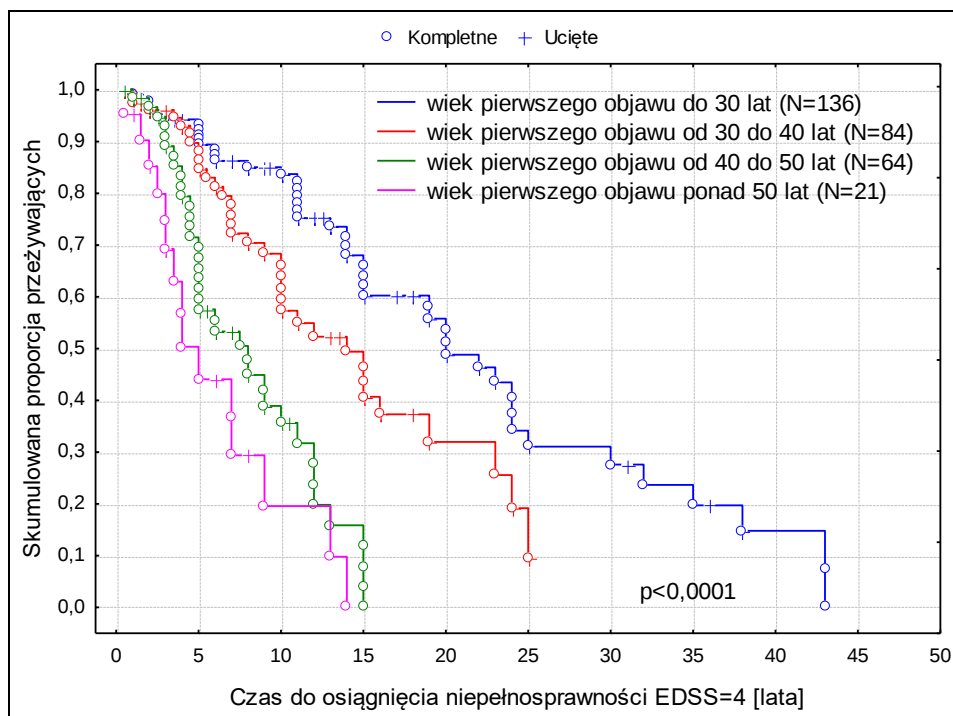
Różnice czasu do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 pomiędzy kobietami z postępującymi wariantami SM (SPMS i PPMS) pozostawały istotnie statystycznie (Rycina 20). Niepełnosprawność równoważną 4 i 6 punktom w skali EDSS istotnie statystycznie szybciej osiągały kobiety z PPMS.



Rycina 20. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w przewlekłych postaciach SM

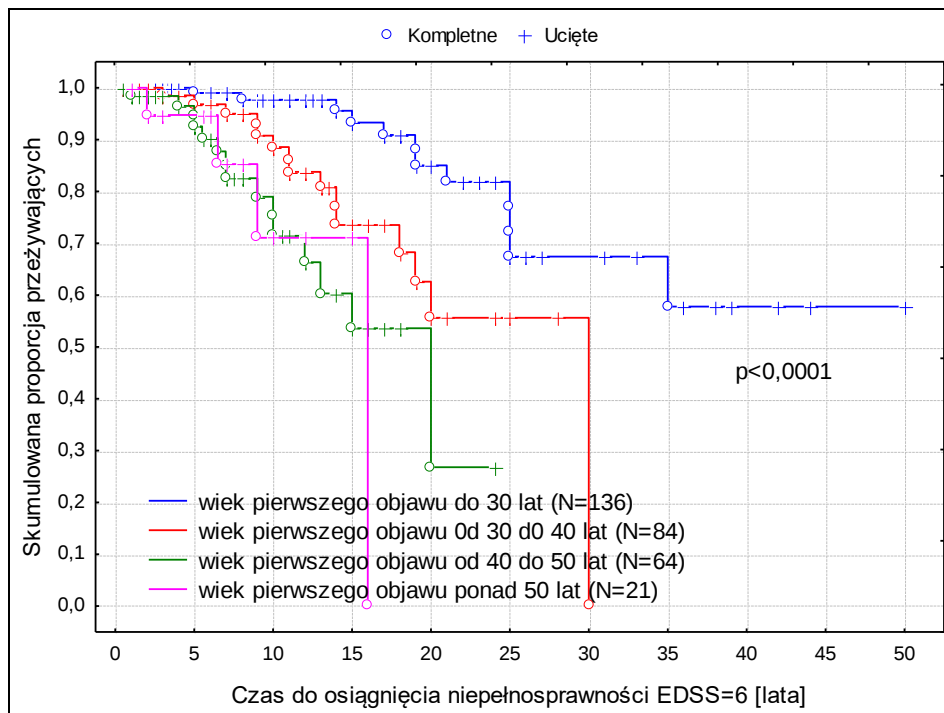
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Stwierdzono istotne statystycznie różnice czasu do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 i EDSS=6 w odniesieniu do wieku wystąpienia pierwszego objawu SM. Najmniej intensywny postęp niepełnosprawności obserwowano u kobiet, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły przed 30 rokiem życia (Ryciny 21 i 22).



Rycina 21. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do wieku wystąpienia pierwszych objawów SM

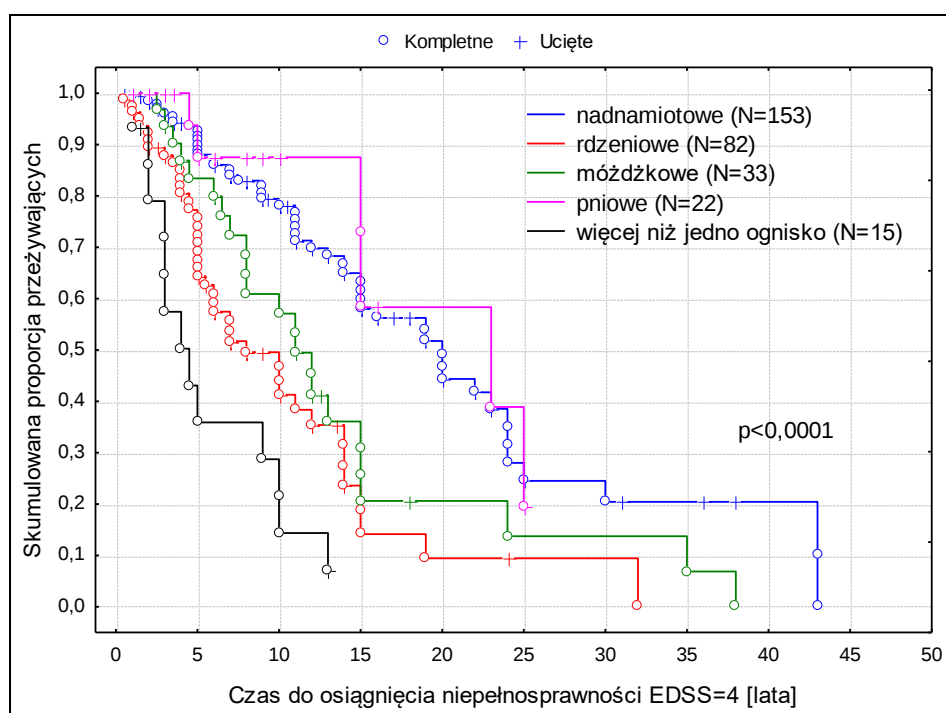
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 22. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do wieku wystąpienia pierwszych objawów SM

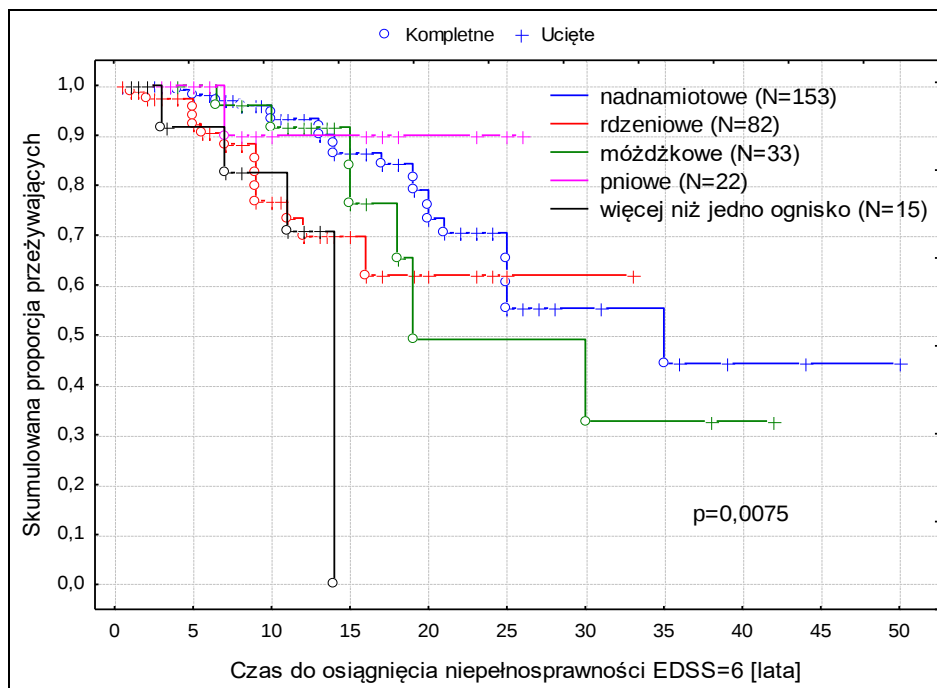
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Stwierdzono istotne statystycznie różnice czasu do osiągnięcia niepełnosprawności odpowiadającej 4 i 6 punktom w skali EDSS względem lokalizacji pierwszych, objawowych ognisk demielinizacji. Największą dynamikę narastania niepełnosprawności obserwowano u kobiet z lokalizacją rdzeniową pierwszych ognisk demielinizacji jak również z obecnością więcej niż jednego ogniska w dwóch różnych lokalizacjach (Ryciny 23 i 24).



Rycina 23. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do lokalizacji pierwszych, objawowych ognisk demielinizacji

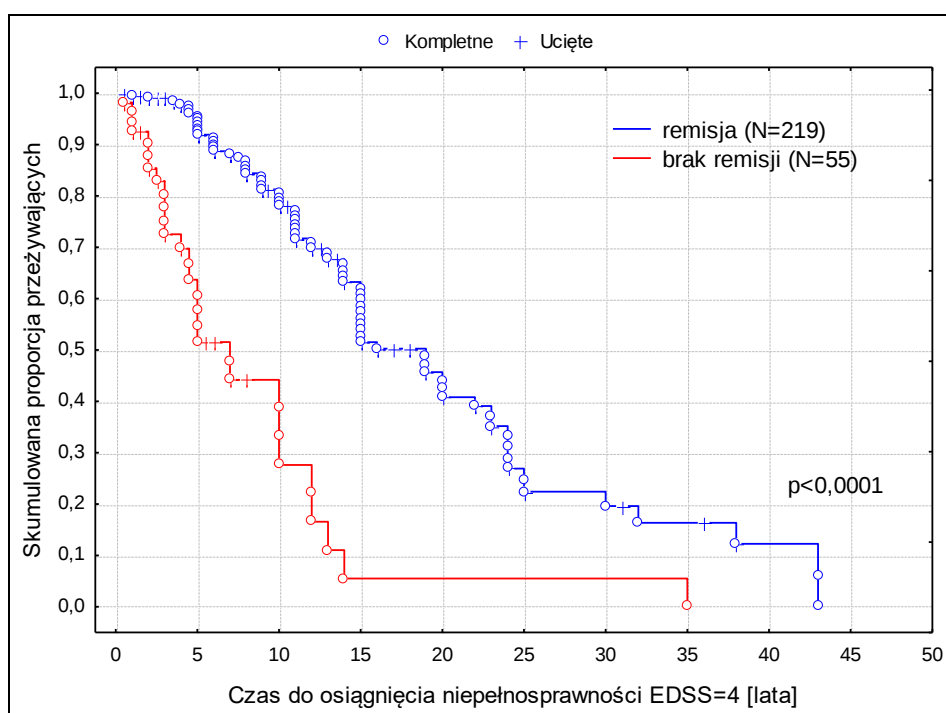
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 24. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do lokalizacji pierwszych, objawowych ognisk demielinizacji

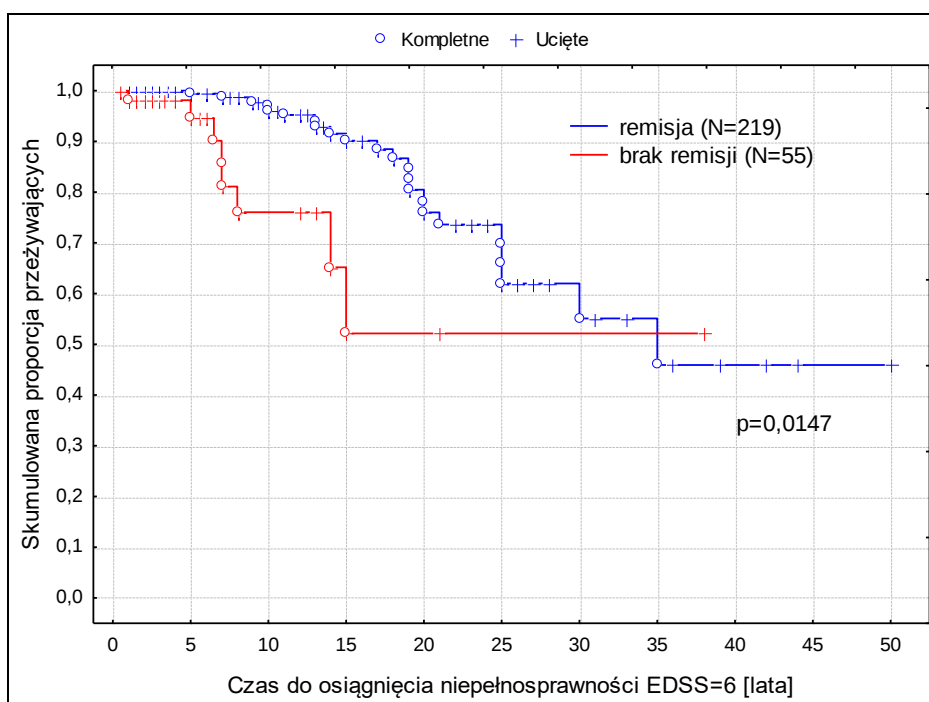
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Kobiety, które doświadczyły pełnej remisji objawów pierwszego rzutu SM istotnie statystycznie później osiągały niepełnosprawność równoważną odpowiednio 4 i 6 punktom w skali EDSS niż kobiety z niepełną remisją pierwszych objawów choroby (Ryciny 25 i 26).



Rycina 25. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do stopnia remisji objawów pierwszego rzutu SM

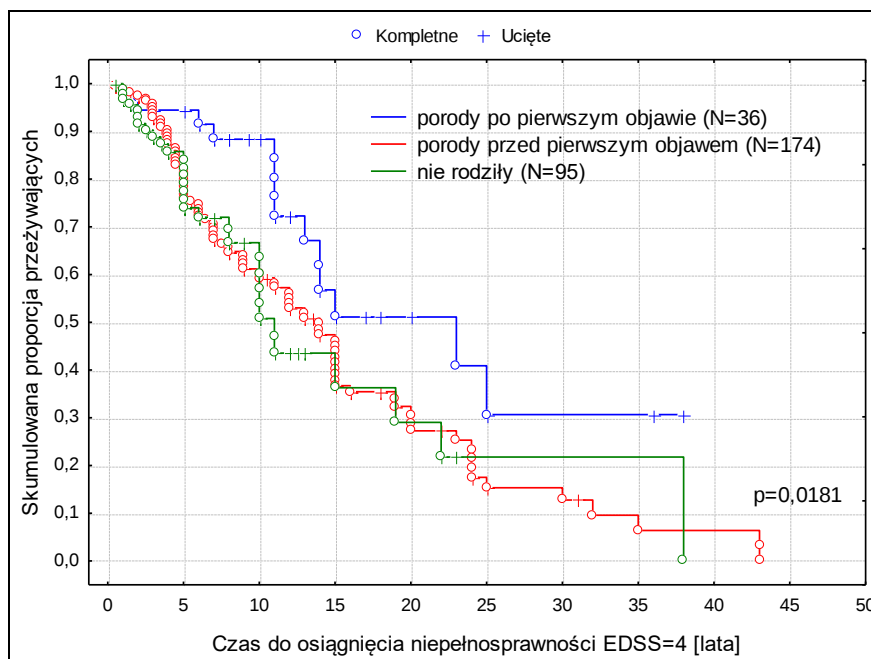
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 26. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do stopnia remisji objawów pierwszego rzutu SM

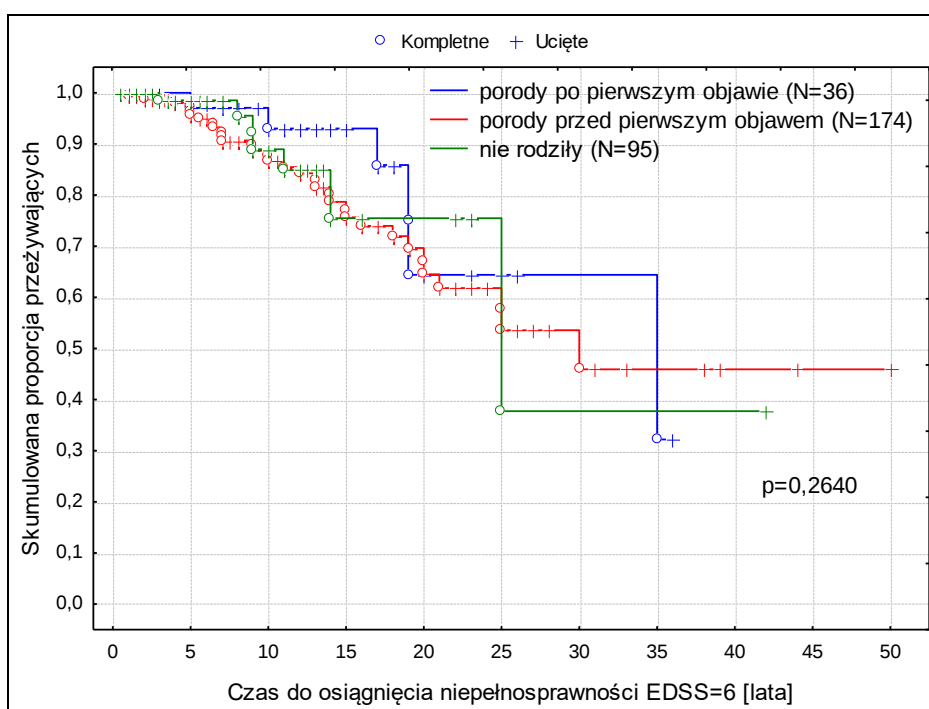
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Kobiety, które urodziły dziecko po wystąpieniu pierwszych objawów SM istotnie statystycznie później doświadczały niepełnosprawności odpowiadającej 4 punktom w skali EDSS niż pacjentki, które urodziły dzieci przed tym czasem i nieródki. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic czasu do osiągnięcia EDSS=6 pomiędzy wyżej wymienionymi podgrupami kobiet (Ryciny 27 i 28).



Rycina 27. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do posiadania potomstwa i czasu porodu od pierwszego objawu SM

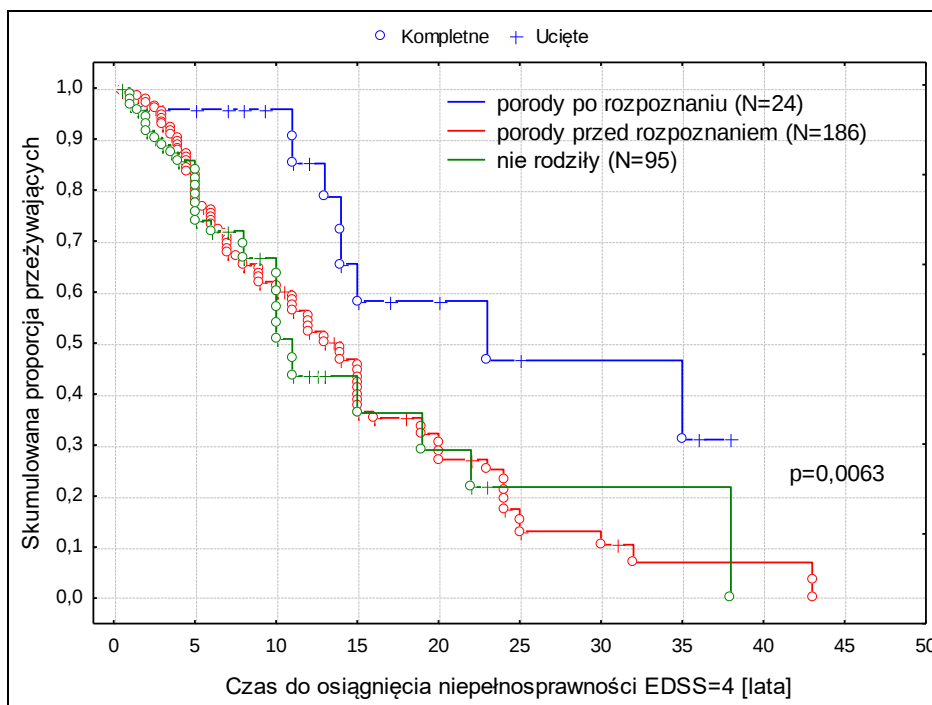
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 28. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do posiadania potomstwa i czasu porodu od pierwszego objawu SM.

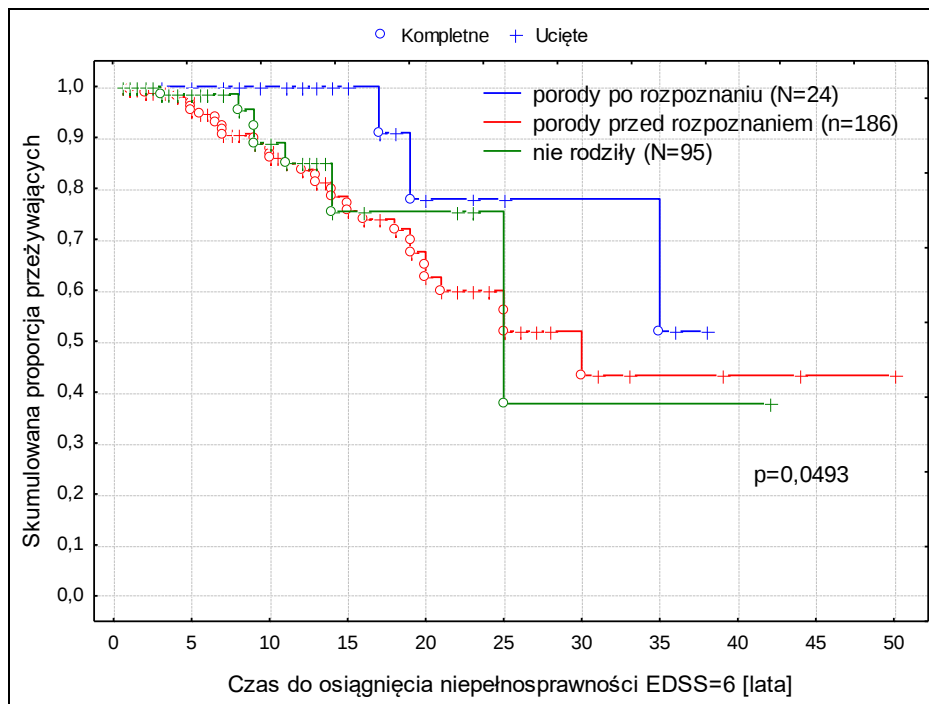
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

U kobiet, które urodziły dziecko po ustaleniu rozpoznania SM stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy czas do osiągnięcia EDSS=4 i EDSS=6 niż u nieródek oraz kobiet, które urodziły dziecko przed rozpoznaniem (Ryciny 29 i 30). Mediana czasu od rozpoznania do porodu u pacjentek, które urodziły dziecko po ustaleniu diagnozy SM wynosiła 6 lat, a mediana EDSS po 5 latach trwania choroby w tej podgrupie wynosiła 1,5 punktu.



Rycina 29. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do posiadania potomstwa i czasu porodu od rozpoznania SM .

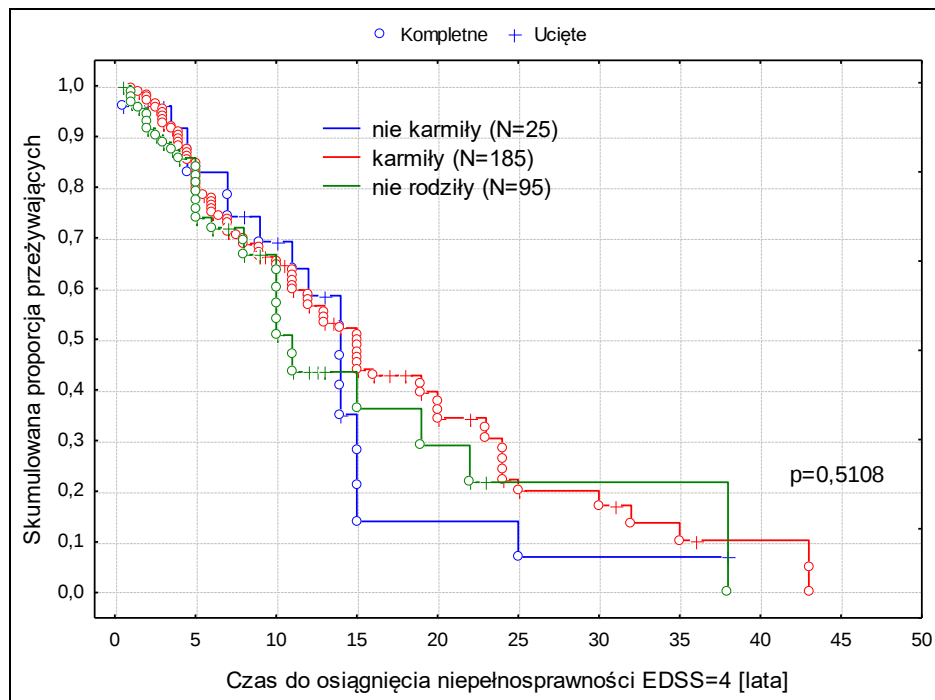
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 30. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do posiadania potomstwa i czasu porodu od rozpoznania SM

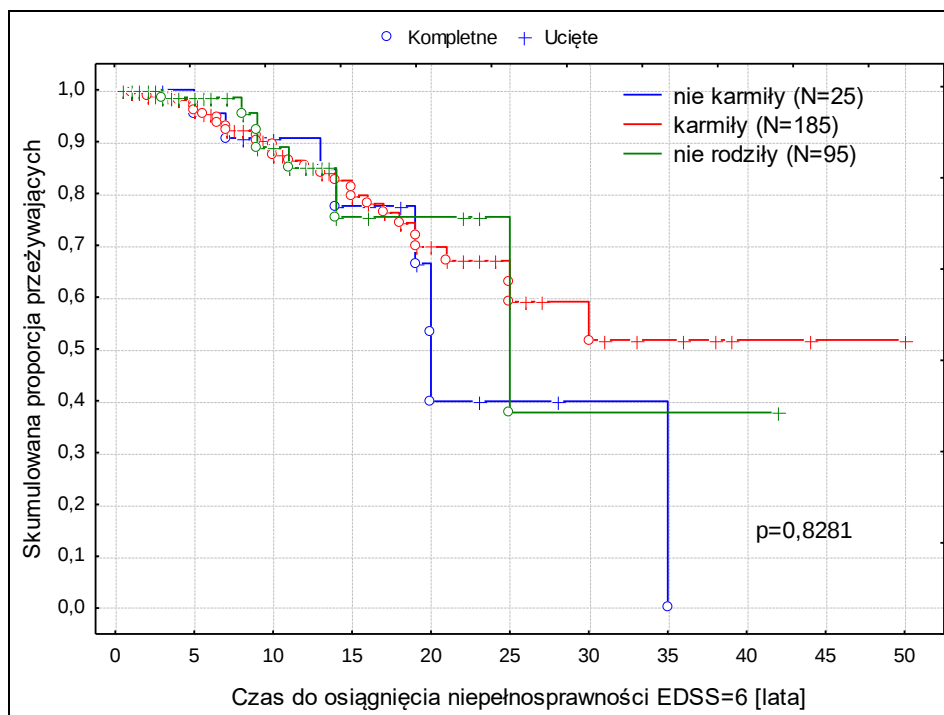
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy czasu do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS pomiędzy kobietami posiadającymi potomstwo, które karmiły i nie karmiły piersią a nieródkami (Ryciny 31 i 32).



Rycina 31. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do posiadania potomstwa i karmienia piersią

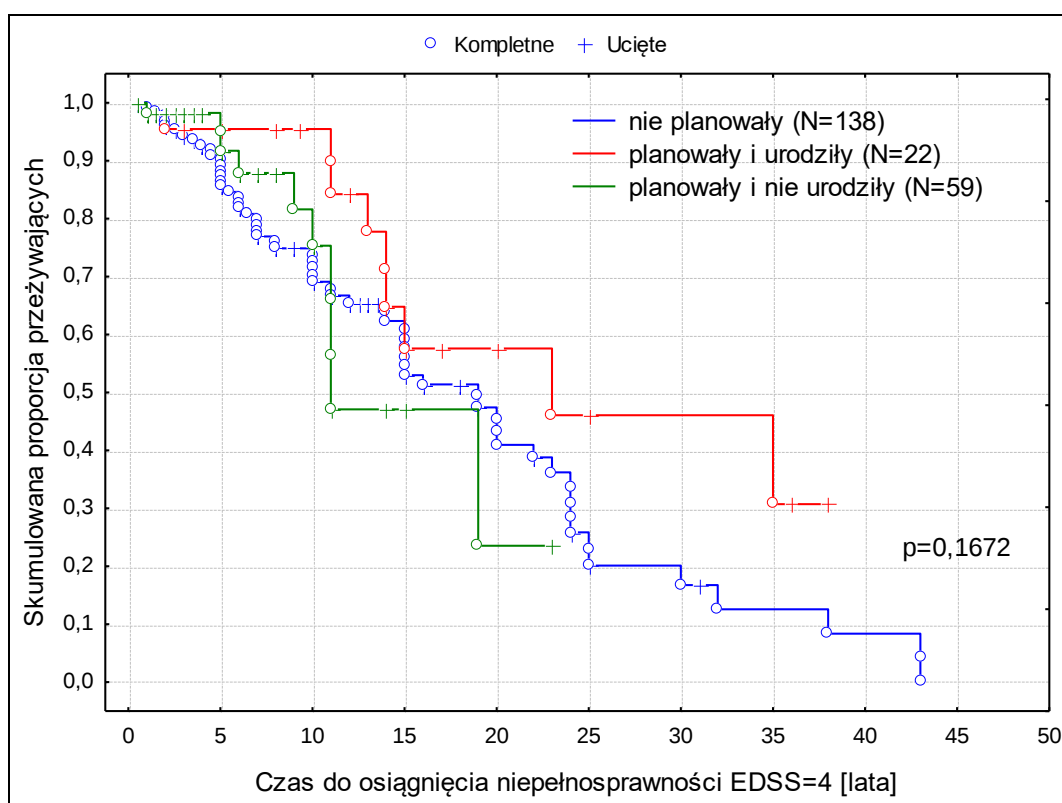
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 32. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do posiadania potomstwa i karmienia piersią

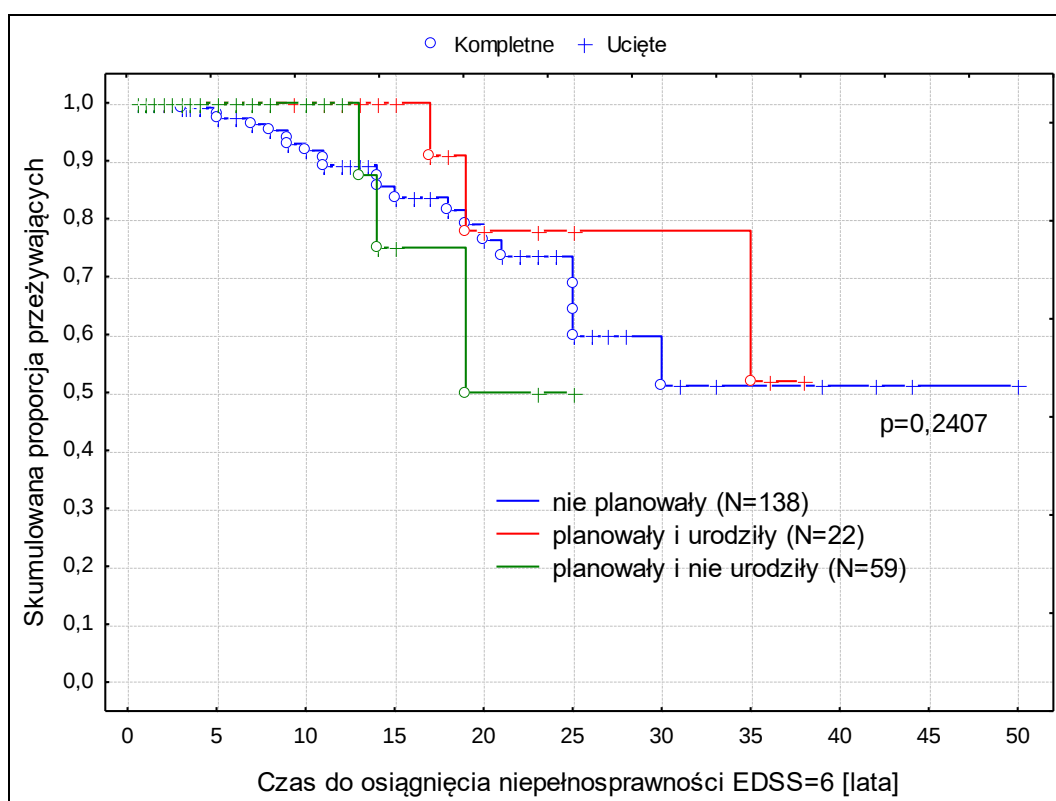
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM nie wpływało istotnie statystycznie na czas do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS (Ryciny 33 i 34).



Rycina 33. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do planowania macierzyństwa po rozpoznaniu SM

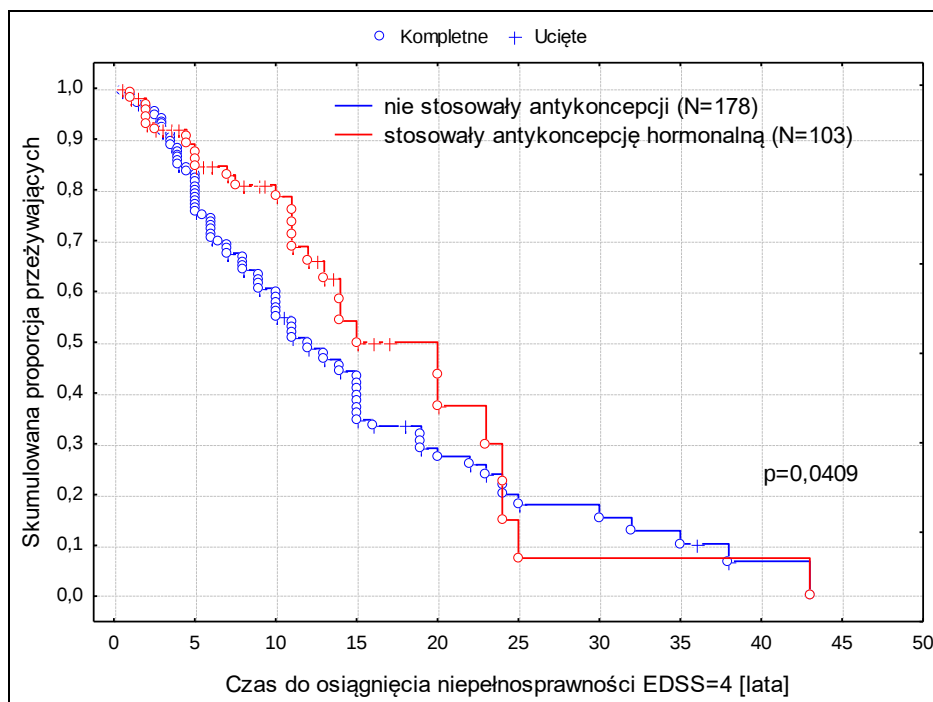
EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 34. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do planowania macierzyństwa po rozpoznaniu SM

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

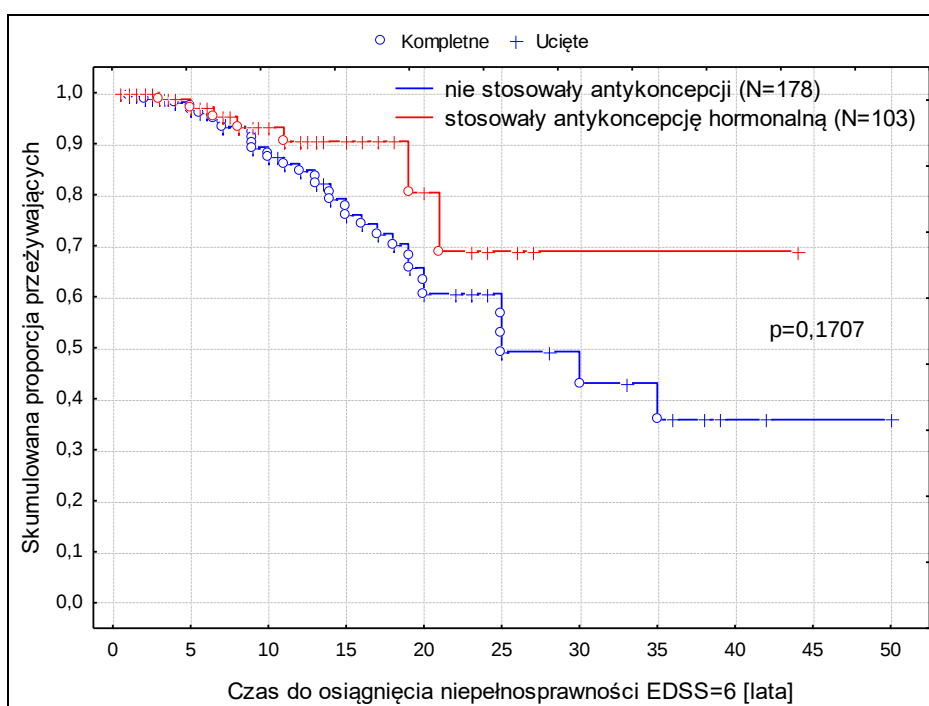
Stwierdzono istotną statystycznie różnicę czasu do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 pomiędzy kobietami, które stosowały i nie stosowały antykoncepcję hormonalną. Czas progresji choroby do EDSS=4 u kobiet, które stosowały antykoncepcję hormonalną wykazuje wolniejszy spadek po 5 latach od pierwszego objawu SM w porównaniu do badanych, które nie stosowały antykoncepcji (Rycina 35).



Rycina 35. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do stosowania antykoncepcji hormonalnej

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Nie stwierdzono istotnie statystycznego wpływu stosowania antykoncepcji hormonalnej na przebieg funkcji przeżycia badanych kobiet do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 (Rycina 36).



Rycina 36. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do stosowania antykoncepcji hormonalnej

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

W badanej grupie stosowanie antykoncepcji pod postacią wkładek wewnątrzmacicznych nie wpływało na czas do osiągnięcia zarówno 4 jak i 6 punktów w skali EDSS.

Spoleczne aspekty macierzyństwa w przebiegu stwardnienia rozsianego

Miejsce zamieszkania

Większość badanych kobiet była mieszkankami miast liczących powyżej 50 tysięcy mieszkańców. Podział badanej grupy względem miejsca zamieszkania przedstawiono w Tabeli 32.

Tabela 32. Podział badanej grupy ze względu na miejsce zamieszkania

Miejsce zamieszkania	N	%
Wieś	95	31,1
Miasto do 50 tys.	83	27,2
Miasto powyżej 50 tys.	127	41,6

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy miejscem zamieszkania badanych kobiet a przebytymi porodami ($p=0.0073$). Największy odsetek nieródek odnotowano wśród mieszkanek dużych miast (Tabela 33).

Tabela 33. Posiadanie potomstwa w odniesieniu do miejsca zamieszkania

Miejsce zamieszkania	Rodziły (N, %)		Nie rodziły (N, %)	
	N	%	N	%
Wieś	73	76,8%	22	23,2%
Miasto do 50 tys.	62	74,7%	21	25,3%
Miasto powyżej 50 tys.	75	59,1%	52	40,9%

Wśród kobiet posiadających potomstwo nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą porodów a miejscem ich zamieszkania ($p=0,2593$) (Tabela 34).

Tabela 34. Liczba porodów względem miejsca zamieszkania

Miejsce zamieszkania	Jeden poród		Dwa i więcej porodów	
	N	%	N	%
Wieś	19	26,03%	54	73,97%
Miasto do 50 tys.	20	32,26%	42	67,74%
Miasto powyżej 50 tys.	29	38,67%	46	61,33%

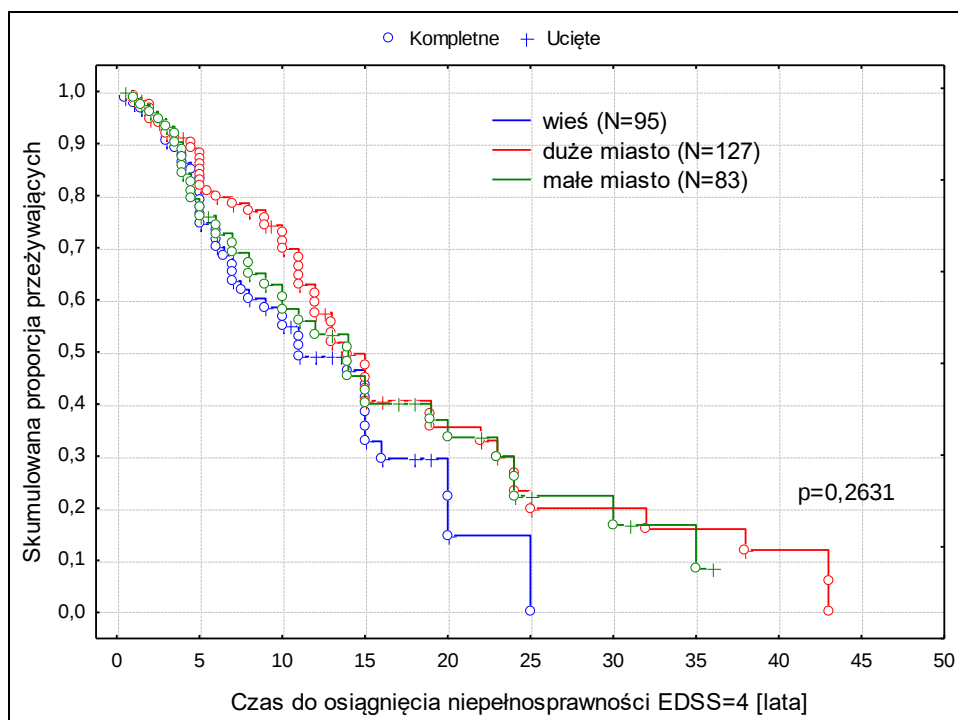
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku kolejnych porodów w badanej grupie względem miejsca zamieszkania (Tabela 35).

Tabela 35. Wiek porodu w odniesieniu do miejsca zamieszkania

Numer porodu	Miejsce zamieszkania						p
	Wieś		Małe miasto		Duże miasto		
	N	Wiek [lata]	N	Wiek [lata]	N	Wiek [lata]	
I poród	72	24,2 ±3.8	62	24,1 ±3,0	75	24,3 ±3,9	0,9401
II poród	54	27,2 ±4.7	42	27,1 ±3,4	46	27,5 ±4,2	0,9111
III poród	18	27,5 ±4.1	15	30,7 ±3,3	10	30,1 ±3,8	0,0441
IV poród	6	32,5 ±5.3	4	35 ±2,6	1	27	0,1589
V poród	3	39,7 ±3.2	0		0		

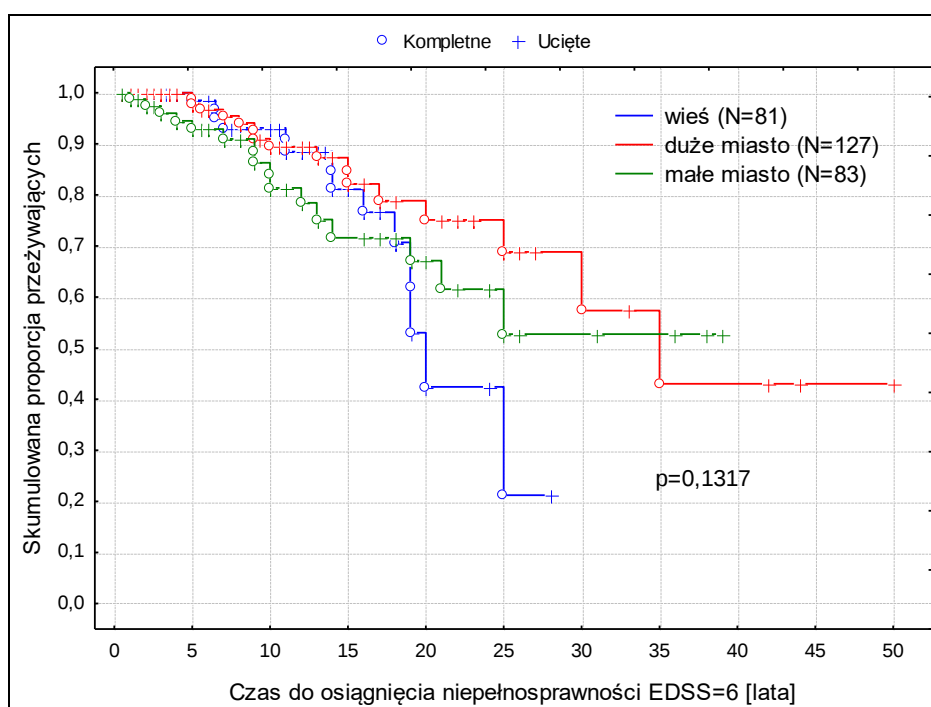
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku ($p=0,0258$) i częstości stosowania DMD I ($p=0,2095$) względem miejsca zamieszkania badanych kobiet. Obserwowano zależne od miejsca zamieszkania różnice w korzystaniu z DMD II. Leczenie to stosowało 1,1% mieszkańców wsi, 2,4% mieszkańców dużych miast i 8,4% mieszkańców małych miast ($p=0,0195$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic czasu do osiągnięcia niepełnosprawności odpowiadającej 4 i 6 punktom w skali EDSS pomiędzy kobietami mieszkającymi na wsi, w małym mieście i dużym mieście (Ryciny 37 i 38).



Rycina 37. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do miejsca zamieszkania

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 38. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do miejsca zamieszkania

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Stwierdzono statystycznie istotne różnice w planowaniu macierzyństwa po rozpoznaniu SM względem miejsca zamieszkania badanych kobiet (Tabela 36). Największy odsetek kobiet planujących ciążę po rozpoznaniu SM odnotowano wśród mieszkanek dużych miast.

Tabela 36. Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM w odniesieniu do miejsca zamieszkania badanych kobiet

Miejsce zamieszkania	Planowanie ciąży po rozpoznaniu	
	TAK	NIE
Wieś (N, %)	21 (22,1%)	74 (7,9%)
Małe miasto (N, %)	17 (20,5%)	66 (79,5%)
Duże miasto (N, %)	44 (34,6%)	83 (65, %)

$p=0.0346$

Relacje z partnerem życiowym

W związku z drugą osobą pozostawały 262 (85,9%) kobiety, w tym w związku małżeńskim 226 (74,1%) kobiet i w związku partnerskim 36 (11,8%) kobiet. W badanej grupie wśród ogółu związków 225 (w tym 23 partnerskie) zostały zawarte przed ustaleniem rozpoznania, a 37 związków (w tym 13 partnerskich) zawarto po diagnozie SM. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p < 0.0001$).

Średni wiek kobiet pozostających w związku małżeńskim (46.4 ± 10.9 lat) był istotnie statystycznie wyższy od średniego wieku kobiet pozostających w związku partnerskim (29.0 ± 6.7 lat; $p < 0.0001$) jak również średniego wieku kobiet samotnych (37.5 ± 14.8 lat; $p = 0.0006$). Stwierdzono także istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnim wiekiem pacjentek pozostających w związku partnerskim a średnim wiekiem kobiet samotnych ($p = 0.0034$).

Średni czas związku w grupie badanej wynosił 19 ± 12.9 lat. Średni czas trwania związków małżeńskich był istotnie statystycznie dłuższy niż związków partnerskich (21.1 ± 12.5 lat vs 5.9 ± 6.5 ; $p < 0.0001$). Wśród kobiet pozostających w związku z drugą osobą 203 (77,5%) urodziły przynajmniej jedno dziecko. Średni czas związku z drugą osobą wynosił 22 ± 12.2 lata u kobiet posiadających potomstwo oraz 8.9 ± 9.8 lat w przypadku nieródek ($p < 0.0001$).

Posiadanie potomstwa deklarowało 197 (87,2%) kobiet pozostających w związkach małżeńskich, 6 (16,7%) kobiet w związkach partnerskich oraz 7 (16,3%) kobiet samotnych. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie ($p < 0.0001$). Mediana liczby porodów wynosiła 2 dla kobiet pozostających w związkach małżeńskich oraz 1 zarówno dla pacjentek w związkach partnerskich jak również kobiet samotnych. Rozkład liczby porodów względem pozostawania w związku z drugą osobą przedstawiono w Tabeli 37.

Tabela 37. Liczba porodów w odniesieniu do pozostawania w związku z drugą osobą

Liczba porodów	Kobiety w związku małżeńskim	Kobiety w związku partnerskim	Kobiety samotne	Cała grupa badana
1	58 (85,2%)	5 (7,4%)	5 (7,4%)	68 (100%)
2	97 (98%)	1 (1%)	1 (1%)	99 (100%)
3	31 (96,9%)	0 (0%)	1 (3,1%)	32 (100%)
4	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
5	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)

U większości badanych (158 osób, 60.3%) nie stwierdzono wpływu choroby na relacje z partnerem życiowym po ustaleniu rozpoznania SM, poprawę tych relacji stwierdzono w przypadku 46 (17.6%) kobiet, a ich pogorszenie u 42 (16%) kobiet. U 16 (6.1%) pacjentek odnotowano zgon partnera przed obecnym badaniem. Wśród ogółu analizowanych związków posiadanie potomstwa nie miało istotnego statystycznie wpływu na relacje badanych kobiet z partnerem życiowym ($p=0.9323$). Nie obserwowano istotnej statystycznie zależności pomiędzy posiadaniem potomstwa a relacjami pacjentek z partnerem życiowym zarówno w przypadku związków małżeńskich ($p=0.5407$) jak i partnerskich ($p=0.8607$) (Tabela 38).

Tabela 38. Rozkład zmian relacji z partnerem życiowym po rozpoznaniu SM
(wykluczono zgony partnera życiowego w związkach małżeńskich).

Rodzaj zmiany relacji z partnerem	Związek małżeński		Związek partnerski	
	Kobiety po porodzie	Nieródki	Kobiety po porodzie	Nieródki
Poprawa	34 (18,8%)	8 (27,6%)	1 (16,7%)	3 (10%)
Pogorszenie	30 (16,6%)	4 (13,8%)	1 (16,7%)	7 (23,3%)
Bez zmian	117 (64,6%)	17 (58,6%)	4 (66,6%)	20 (66,7%)
	$p=0,54075$		$p=0,86071$	

W przypadku związków, w których relacje pacjentek z partnerem życiowym uległy pogorszeniu 20 ostatecznie uległo rozpadowi z powodu choroby. Mediana czasu od rozpoznania do rozpadu związku z partnerem życiowym wynosiła 2 lata. Rozpadowi uległo łącznie 15 związków małżeńskich i 5 związków partnerskich ($p=0.12805$). Do rozpadu związku z powodu choroby istotnie statystycznie częściej dochodziło u kobiet, które nie posiadały potomstwa (Tabela 39).

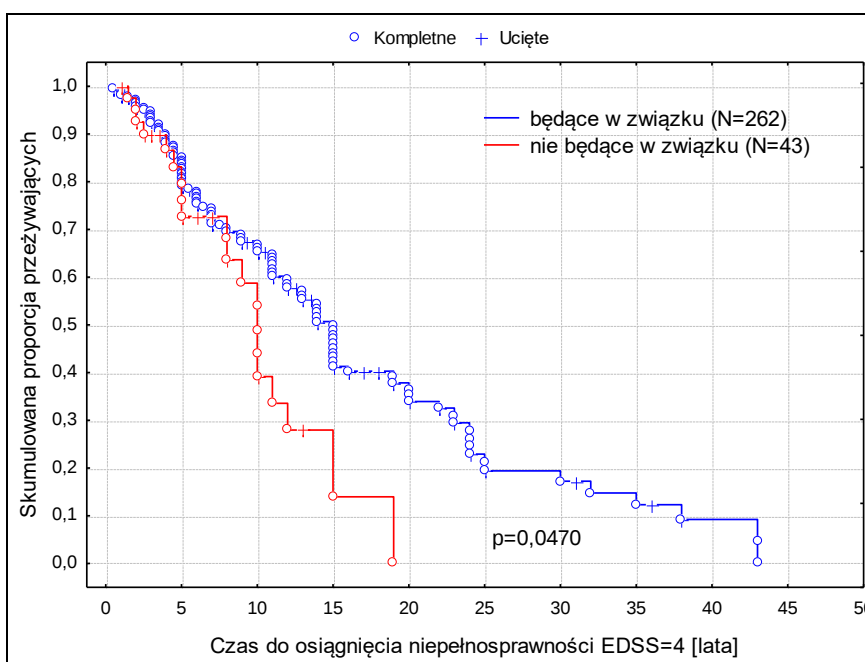
Tabela 39. Rozpad związków z powodu choroby a posiadanie potomstwa

Porody	Bez rozpadu związku		Rozpad związku	
	N	%	N	%
Tak	192	94,6	11	5,4
Nie	50	85%	9	15%

p=0.0123

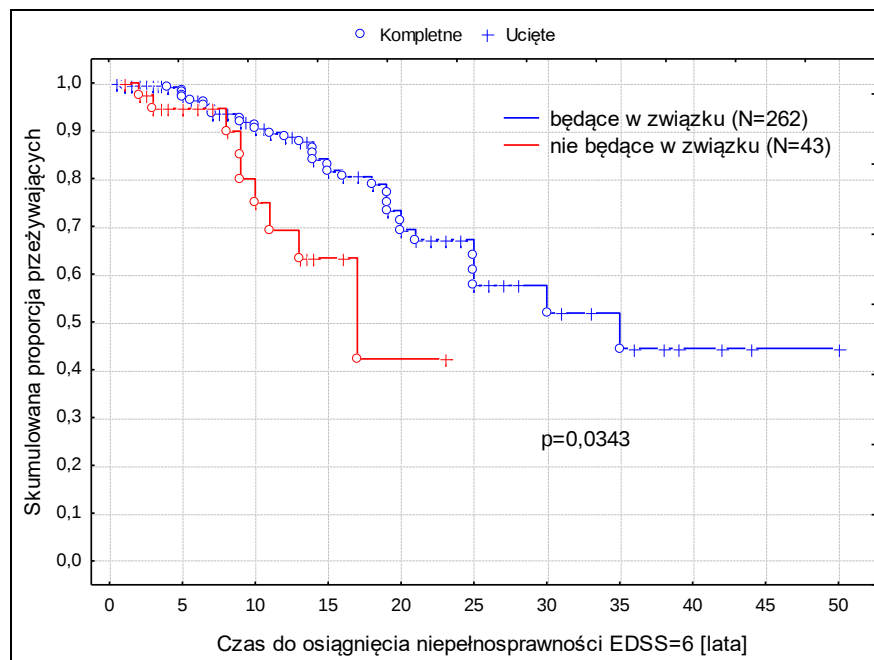
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy średniego wieku oraz stopnia niepełnosprawności pomiędzy kobietami, których związki z partnerem życiowym uległy rozpadowi a kobietami bez rozpadu związku (wiek: $41,1 \pm 10,3$ lat vs $44,3 \pm 12,1$ lat, $p=0,248981$ oraz EDSS: $3,9 \pm 1,7$ punktu vs $3,4 \pm 1,6$ punktu, $p=0,2140$).

Stwierdzono istotne statystycznie różnice czasu do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej odpowiednio 4 i 6 punktom w skali EDSS pomiędzy kobietami samotnymi a pozostającymi w związku z drugą osobą. Oba stopnie niepełnosprawności istotnie szybciej osiągały pacjentki nie będące w związku małżeńskim bądź partnerskim, a obserwowane różnice zwiększały się wraz z dłuższym czasem trwania choroby (Ryciny 39 i 40).



Rycina 39. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 względem pozostawania w związku z drugą osobą

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

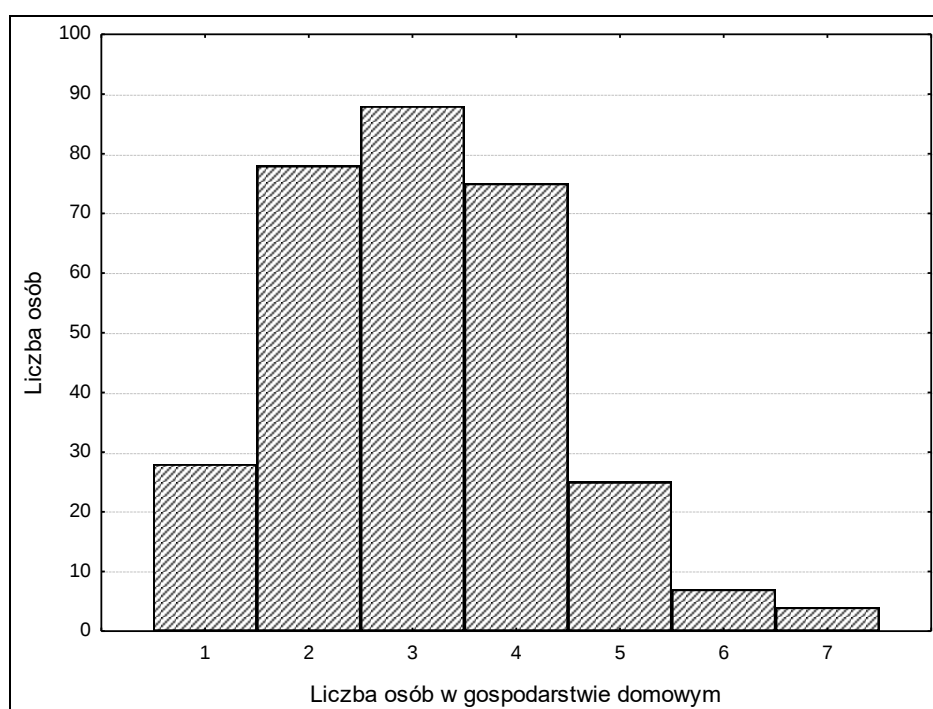


Rycina 40. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 względem pozostawania w związku z drugą osobą

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Relacje badanych kobiet z najbliższą rodziną

Gospodarstwa domowe badanych kobiet liczyły od 1 do 7 osób. Największy odsetek pacjentek pochodził z gospodarstw domowych liczących od 2 do 4 osób (Rycina 41).



Rycina 41. Rozkład liczby chorych względem liczebności gospodarstw domowych

U większości badanych kobiet (225 osób, 73,8%) nie stwierdzono wpływu choroby na ich relacje z członkami rodziny innymi niż partner życiowy. Poprawę tych relacji odnotowano u 70 (22,9%) pacjentek a ich pogorszenie u 10 (3,3%) badanych. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę mediany EDSS w momencie badania u kobiet, których relacje z innymi członkami rodziny uległy pogorszeniu w porównaniu do kobiet, u których te relacje nie uległy zmianie (5,0 punktu vs 3,5 punktu; $p=0,0376$). Mediana EDSS kobiet, których relacje z innymi członkami rodziny uległy poprawie wynosiła 3.75 i nie różniła się istotnie statystycznie od mediany EDSS u kobiet zarówno z brakiem zmian jak i pogorszeniem tych relacji (odpowiednio $p=0,3710$ i $p=0,2337$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy relacjami badanych kobiet z innymi członkami rodziny a posiadaniem potomstwa ($p=0,7136$), licznością potomstwa ($p=0,6528$), pozostawaniem w związku z partnerem życiowym ($p=0,9102$), miejscem ich zamieszkania ($p=0,3847$) jak również aktualnym wariantem klinicznym SM ($p=0,1074$).

Wśród osób będących głównym wsparciem w codziennym zmaganiu się z SM badane kobiety wskazywały: partnera życiowego (138 osób, 45,2%), rodziców (71 osób,

23,3%), dzieci (53 osoby, 17,4%), rodzeństwo (11 osób, 3,6%) oraz znajomych (10 osób, 3,3%). W badanej grupie 22 (7,2%) pacjentki deklarowały brak osoby będącej głównym wsparciem w chorobie. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w pochodzeniu wsparcia względem średniego wieku pacjentek, pozostawania w związku partnerskim/małżeńskim oraz posiadania potomstwa (Tabela 41). Wsparcie ze strony dzieci najczęściej otrzymywały kobiety powyżej 50 roku życia. Rodzice byli głównym wsparciem dla kobiet przed 40 rokiem życia, pacjentek samotnych jak również pozostających w związkach partnerskich. Kobiety posiadające potomstwo oraz pozostające w związkach małżeńskich najczęściej wskazywały partnera życiowego jako główne wsparcie w codziennym życiu z SM.

Tabela 40. Osoba będąca głównym wsparciem w codziennym zmaganiu się z SM w grupie badanej względem wybranych parametrów demograficznych i socjologicznych.

Oceniane parametry	Osoba, od której pochodziło wsparcie						p
	Partner życiowy	Nikt	Dzieci	Rodzice	Rodzeństwo	Znajomi	
Wiek kobiet (lata)	44,3	42,4	54.5	32.4	46.4	41.1	<0.0001
Kobiety posiadające dzieci	111 (52,9%)	15 (7,1%)	53 (25,2%)	21 (10%)	4 (1,9%)	6 (2,9%)	<0.0001
Nieródki	27 (28,4%)	7 (7,4%)	0 (0%)	50 (52,6%)	7 (7,4%)	4 (4,2%)	
Związek małżeński	129 (57%)	16 (7%)	46 (20%)	22 (10%)	6 (3%)	7 (3%)	<0.0001
Związek partnerski	9 (25%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)	21 (58,3%)	2 (5,6%)	0 (0%)	
Kobiety samotne	0 (0%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	28 (66,1%)	3 (7%)	3 (7%)	

W badanej grupie 46 (15,1%) kobiet deklarowało posiadanie w najbliższej rodzinie osoby, u której rozpoznano SM. Spośród nich w przypadku 36 kobiet była to 1 osoba, w przypadku 9 dwie, a u jednej z badanych kobiet 3 osoby z najbliższej rodziny miały rozpoznane SM.

Wykształcenie kobiet z grupy badanej

W badanej grupie 122 (40%) osób deklarowało wykształcenie średnie, 116 (38%) wykształcenie wyższe, 53 (17,4%) wykształcenie zawodowe i 14 (4,6%) wykształcenie podstawowe. Stwierdzono istotne statystycznie różnice średniego wieku kobiet w momencie badania względem poziomu ich wykształcenia. Średni wiek kobiet z wykształceniem podstawowym wynosił $52,4 \pm 13,9$ lat, zawodowym $48,7 \pm 10,6$ lat, średnim $44 \pm 13,6$ lat i wyższym $38,5 \pm 10,3$ lat ($p < 0,0001$). Obserwowano istotny statystycznie wzrost odsetka nieródek wraz ze wzrostem poziomu wykształcenia (Tabela 41).

Tabela 41. Posiadanie potomstwa w badanej grupie względem poziomu wykształcenia

Wykształcenie	Kobiety posiadające dzieci (N, %)	Nieródki (N, %)
Podstawowe	13 (92,9%)	1 (7,1%)
Zawodowe	44 (83,0%)	9 (17,0%)
Średnie	83 (68,0%)	39 (32,0%)
Wyższe	70 (60,3%)	46 (39,7%)

$p=0,0054$

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy poziomem wykształcenia badanych kobiet a liczbą porodów, które przebyły (Tabela 42). Kobiety z wykształceniem podstawowym rodziły najczęściej 3 razy. Kobiety, które nie zakończyły edukacji na poziomie podstawowym rodziły najczęściej 2 razy.

Tabela 42. Liczba porodów w grupie badanych kobiet względem poziomu ich wykształcenia

Wykształcenie	Liczba porodów							
	1		2		3		4 i 5	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Podstawowe	4	30,8%	2	15,4%	5	38,5%	2	15,4%
Zawodowe	12	27,3%	17	38,6%	11	25,0%	4	9,1%
Średnie	26	31,3%	42	50,6%	10	12,0%	5	6,0%
Wyższe	26	37,1%	38	54,3%	6	8,6%	0	0,0%

p=0,0061

Stwierdzono istotne statystycznie różnice czasu pierwszego i drugiego porodu względem poziomu wykształcenia badanych kobiet (Tabela 43). W ocenianej kohorcie pierwsze i drugie dziecko najpóźniej urodziły kobiety z wykształceniem wyższym.

Tabela 43. Rozkład wieku porodu względem poziomu wykształcenia badanych kobiet

Numer porodu	Wykształcenie								p
	Podstawowe		Zawodowe		Średnie		Wyższe		
	N	Wiek	N	Wiek	N	Wiek	N	Wiek	
I poród	13	22,3 ±3.9	43	22,4 ±2,7	83	24,0 ±3,3	70	26,0 ±3,6	<0,0001
II poród	9	24,8 ±5.1	32	24,8 ±3,2	57	27,8 ±3,7	44	28,9 ±4,1	<0,0001
III poród	7	28,1 ±5.9	15	28,9 ±3,1	15	29,3 ±3,9	6	31,2 ±3,9	0,5680
IV poród	2	27,5 ±0.7	4	34,3 ±3,5	5	34,0 ±5,1	0		0,1279
V poród	0		1	41,0	2	39,0 ±4,2	0		

U kobiet, które urodziły przynajmniej jedno dziecko nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy poziomem ich wykształcenia a czasem porodu w odniesieniu do momentu rozpoznania choroby (Tabela 44).

Tabela 44. Poziom wykształcenia badanych kobiet względem przebytych porodów w odniesieniu do czasu ustalenia rozpoznania.

Wykształcenie	Czas porodu					
	Przed rozpoznaniem		Po rozpoznaniu		Przed i po rozpoznaniu	
	N	%	N	%	N	%
Podstawowe	12	92,3%	1	7,7%	0	0,0%
Zawodowe	40	90,9%	3	6,8%	1	2,3%
Średnie	76	91,6%	5	6,0%	2	2,4%
Wyższe	58	82,9%	10	1,3%	2	2,9%

p=0,6770

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy poziomem wykształcenia badanych kobiet a wariantem klinicznym choroby w momencie badania (Tabela 45). U największego odsetka pacjentek z wykształceniem średnim i wyższym stwierdzono rzutowo-remitujący wariant SM.

Tabela 45. Wykształcenie kobiet z grupy badanej względem wariantu klinicznego choroby.

Wykształcenie	Wariant kliniczny SM		
	RRMS (N, %)	SPMS (N, %)	PPMS (N, %)
Podstawowe	6 (42,9%)	7 (50%)	1 (7,1%)
Zawodowe	23 (43,4%)	23 (43,4%)	7 (13,2%)
Średnie	73 (59,8%)	33 (27,1%)	16 (13,1%)
Wyższe	92 (79,3%)	17 (14,7%)	7 (6%)

p=0.0001

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Największy odsetek kobiet z wykształceniem podstawowym i średnim, które urodziły przynajmniej jedno dziecko w momencie badania był we wtórnie postępującej fazie choroby.

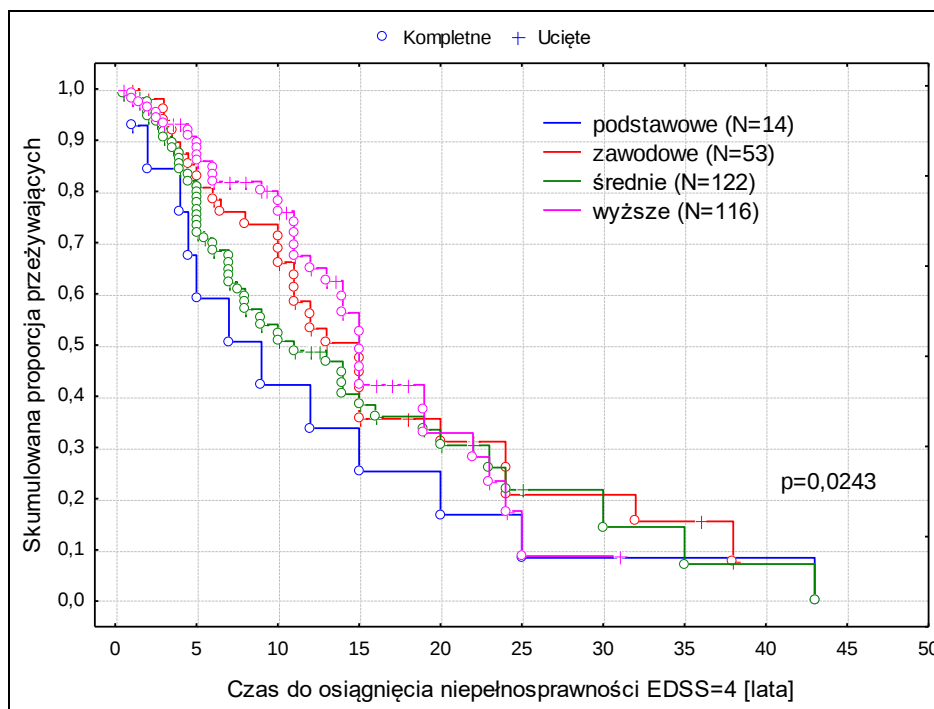
Z kolei wśród kobiet z wykształceniem średnim i wyższym, które urodziły przynajmniej jedno dziecko największy odsetek stanowiły osoby z RRMS. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie (Tabela 46). Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy poziomem wykształcenia i wariantem klinicznym SM wśród nieródek (Tabela 46).

Tabela 46. Porody u pacjentek z grupy badanej względem poziomu wykształcenia i postaci klinicznej choroby

Wykształcenie	Rodziły			Nie rodziły		
	RRMS N (%)	SPMS N (%)	PPMS N (%)	RRMS N (%)	SPMS N (%)	PPMS N (%)
Podstawowe	5 (38,5%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Zawodowe	17 (38,6%)	21 (47,7%)	6 (13,7%)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
Średnie	46 (55,4%)	26 (31,3%)	11 (13,3%)	27 (69,2%)	7 (18%)	5 (12,8%)
Wyższe	52 (74,3%)	13 (18,6%)	5 (7,1%)	40 (87,0%)	4 (8,7%)	2 (4,3%)
	p=0.00589			p=0.54324		

PPMS - przewlekłe postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS - rzutowo-remitująca postać stwardnienia rozsianego, SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

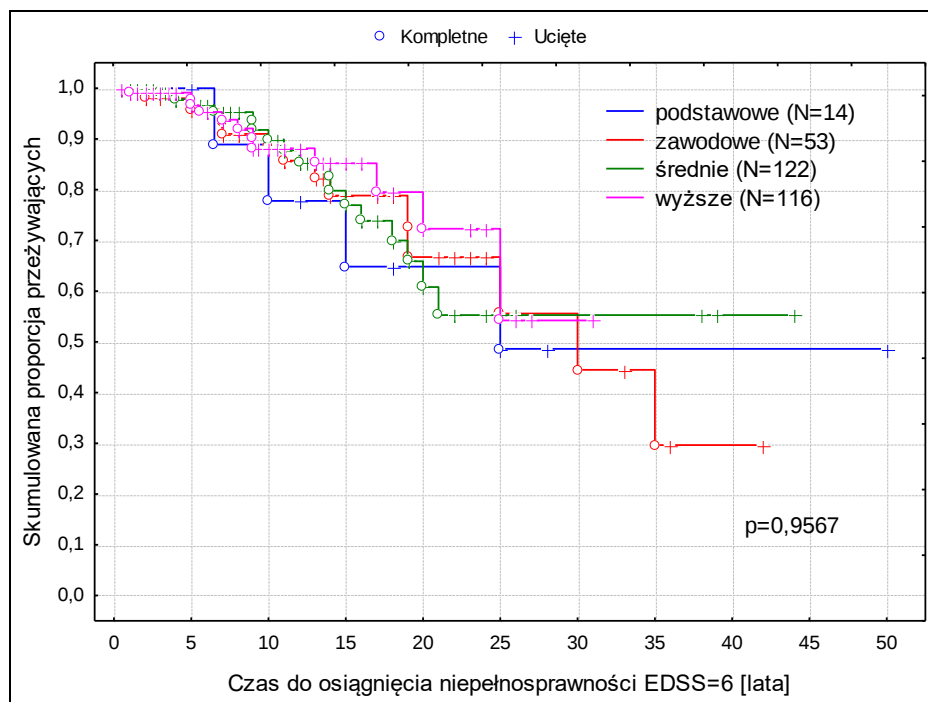
Stwierdzono istotne statystycznie różnice czasu do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 punktom w skali EDSS pomiędzy kobietami z różnymi poziomami wykształcenia (Rycina 42). Najwcześniej ten stopień niepełnosprawności osiągały kobiety z wykształceniem podstawowym.



Rycina 42. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do poziomu wykształcenia

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poziomem wykształcenia badanych kobiet a czasem do osiągnięcia EDSS=6 (Rycina 43).



Rycina 43. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do poziomu wykształcenia

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w planowaniu macierzyństwa po rozpoznaniu SM względem poziomu wykształcenia badanych kobiet. Najwyższy odsetek kobiet deklaruujących plany macierzyńskie po rozpoznaniu SM odnotowano wśród osób z wykształceniem wyższym (Tabela 47).

Tabela 47. Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM w odniesieniu do poziomu wykształcenia badanych kobiet

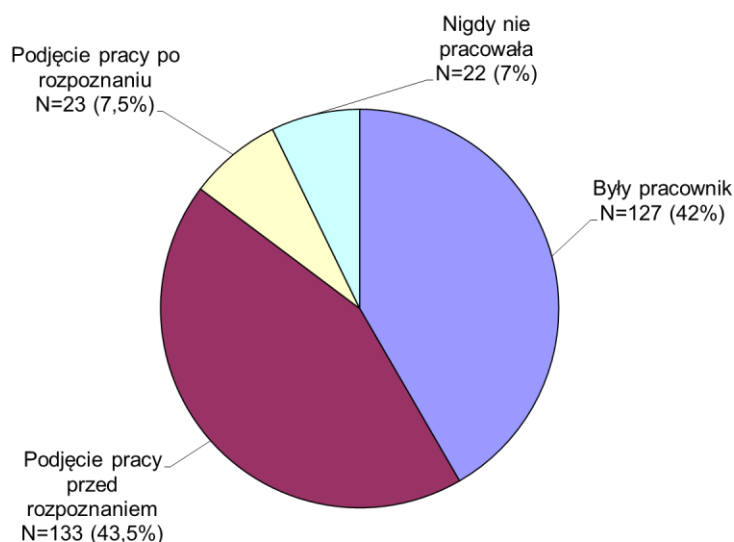
Wykształcenie	Planowanie ciąży po rozpoznaniu	
	TAK (N. %)	NIE (N, %)
Podstawowe	2 (14,3%)	12 (85,7%)
Zawodowe	7 (13,2%)	46 (86,8%)
Średnie	32 (26,2%)	90 (73,8%)
Wyższe	41 (35,3%)	75 (64,7%)

p=0,0153

Ekonomiczne aspekty macierzyństwa w badanej grupie

Aktywność zawodowa badanych kobiet

Odsetek osób aktywnych zawodowo i niepracujących w momencie badania był porównywalny (odpowiednio 51% vs 49%) (Rycina 44). W grupie aktywnej zawodowo dominowały pacjentki, które pracę zawodową rozpoczęły przed rozpoznaniem SM. W grupie osób niepracujących zdecydowaną większość stanowiły kobiety, które zakończyły aktywność zawodową przed obecnym badaniem. Po rozpoznaniu SM pracę zawodową rozpoczęły 23 (7.5%) kobiety z grupy badanej. Wśród kobiet, które kiedykolwiek były aktywne zawodowo 209 (68.5%) pracowało w zawodzie zgodnym z kierunkiem wykształcenia.



Rycina 44. Rozkład aktywności zawodowej pacjentów w momencie badania

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy poziomem wykształcenia pacjentek a ich aktywnością zawodową w momencie badania (Tabela 48). Wśród osób z wykształceniem wyższym największy odsetek (63.8%) stanowiły osoby czynne zawodowo, które pracę zawodową rozpoczęły przed rozpoznaniem SM. Wśród osób z wykształceniem podstawowym, zawodowym i średnim największy odsetek stanowiły pacjentki, które swoją aktywność zawodową zakończyły przed obecnym badaniem (odpowiednio 78.6%, 66% i 45.1%).

Tabela 48. Aktywność zawodowa badanych kobiet w momencie badania względem poziomu ich wykształcenia.

Wykształcenie	Były pracownik		Podjęcie pracy przed rozpoznaniem		Podjęcie pracy po rozpoznaniu		Nigdy nie pracowała	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Podstawowe	11	78,6%	1	7,1%	0	0,0%	2	14,3%
Zawodowe	35	66,0%	11	20,8%	2	3,8%	5	9,4%
Średnie	55	45,1%	47	38,5%	9	7,4%	11	9,0%
Wyższe	26	22,4%	74	63,8%	12	10,3%	4	3,4%

p<0,0001

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy aktywnością zawodową kobiet w momencie badania pomiędzy kobietami posiadającymi potomstwo a nieródkami (Tabela 49). Zarówno wśród byłych pracowników jak również osób aktywnych

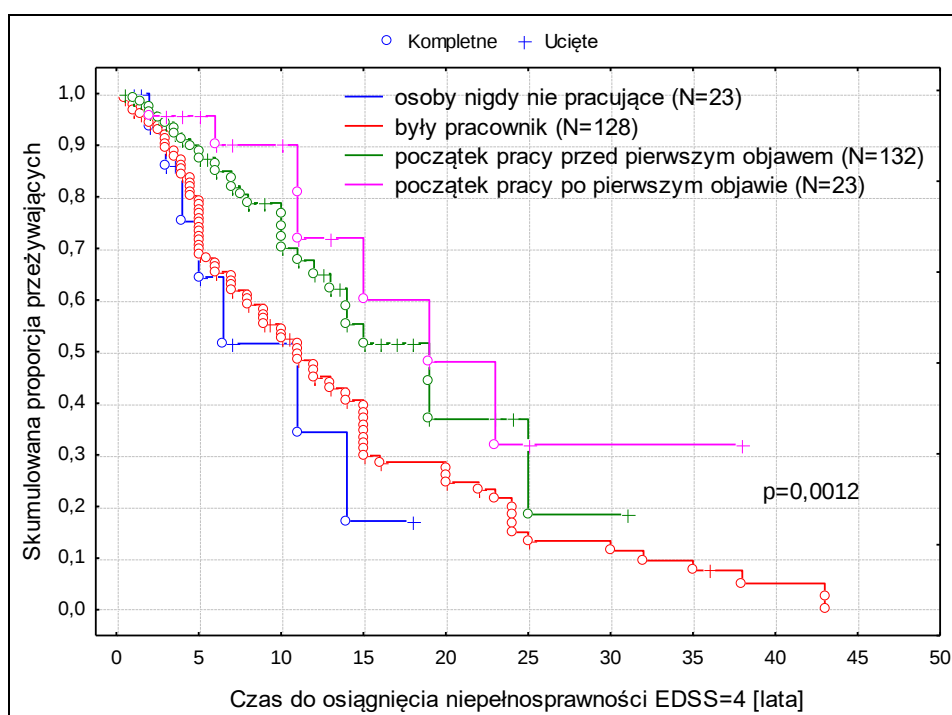
zawodowo, które pracę rozpoczęły przed rozpoznaniem SM zdecydowana większość posiadała przynajmniej jedno dziecko. W grupie kobiet, które nigdy nie pracowały lub podjęły pracę po rozpoznaniu SM dominowały nieródki.

Tabela 49. Aktywność zawodowa kobiet w momencie badania względem posiadanego potomstwa.

Aktywność zawodowa w momencie badania	Kobiety posiadające dzieci		Nieródki	
	N	%	N	%
Były pracownik	105	82,7%	22	17,3%
Podjęcie pracy przed rozpoznaniem	91	68,4%	42	31,6%
Podjęcie pracy po rozpoznaniu	8	34,8%	15	65,2%
Nigdy nie pracowała	6	27,3%	16	72,7%

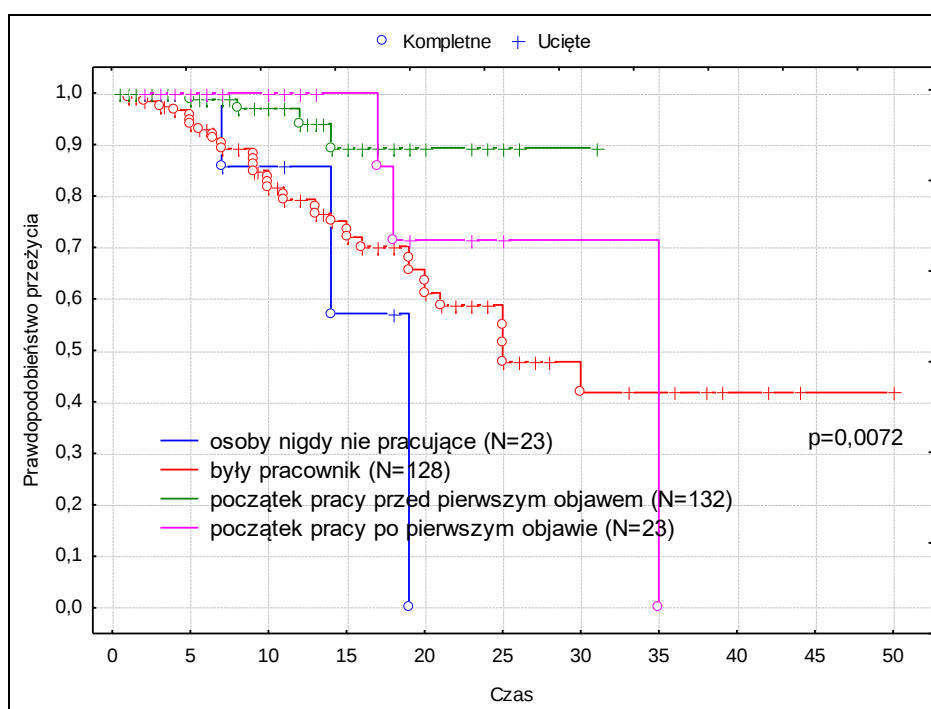
p<0.0001

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy czasem do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej odpowiednio 4 i 6 punktom w skali EDSS u kobiet z różną aktywnością zawodową w momencie badania (Ryciny 45 i 46). Najszybszy postęp niepełnosprawności obserwowano u kobiet niepracujących oraz pacjentek, które zakończyły aktywność zawodową przed aktualnym badaniem.



Rycina 45. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do aktywności zawodowej w momencie badania

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 46. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do aktywności zawodowej w momencie badania

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Korzystanie z świadczeń społecznych w badanej grupie

Do momentu obecnego badania ze świadczenia rentowego korzystało łącznie 117 (38,4%) kobiet, a z świadczenia rehabilitacyjnego 19 (6,2%) badanych. W momencie badania z świadczenia emerytalnego korzystało 30 (9,8%) osób.

Przed rozpoznaniem SM rentę otrzymywały 24 (20,5%) kobiety. Mediana czasu od przyznania renty do rozpoznania SM wynosiła 4,5 roku ($Q_1=2$, $Q_3=11$). W momencie rozpoznania SM rentę przyznano 39 (33,3%) kobietom. Po rozpoznaniu choroby rentę przyznano 54 (46,2%) kobietom. Mediana czasu od rozpoznania SM do przyznania renty wynosiła 2 lata ($Q_1=1$, $Q_3=5$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości przyznawania renty przed rozpoznaniem, w momencie rozpoznania oraz po rozpoznaniu względem posiadanego potomstwa i wariantu klinicznego choroby ($p=0.9825$) (Tabela 50 i 51).

Tabela 50. Czas przyznania renty kobietom rodzącym i nieródkom

	Przyznanie renty					
	Przed rozpoznaniem		W momencie rozpoznania		Po rozpoznaniu	
	N	%	N	%	N	%
Rodziły	16	16,7%	35	36,5%	45	46,9%
Nie rodziły	8	38,1%	4	19,1%	9	42,8%

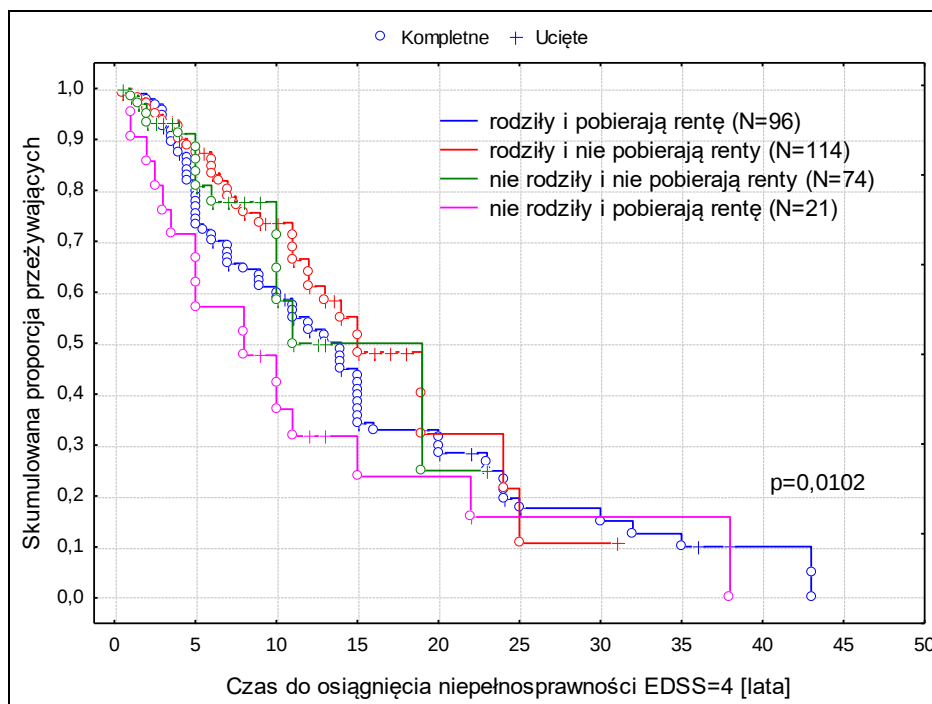
p=0,0644

Tabela 51. Czas przyznania renty w zależności od postaci SM

	Przyznanie renty					
	Przed rozpoznaniem		W momencie rozpoznania		Po rozpoznaniu	
	N	%	N	%	N	%
RRMS	7	18,4%	12	31,6%	19	50,0%
SPMS	14	21,9%	22	34,4%	28	43,7%
PPMS	3	20,0%	5	33,3%	7	46,7%

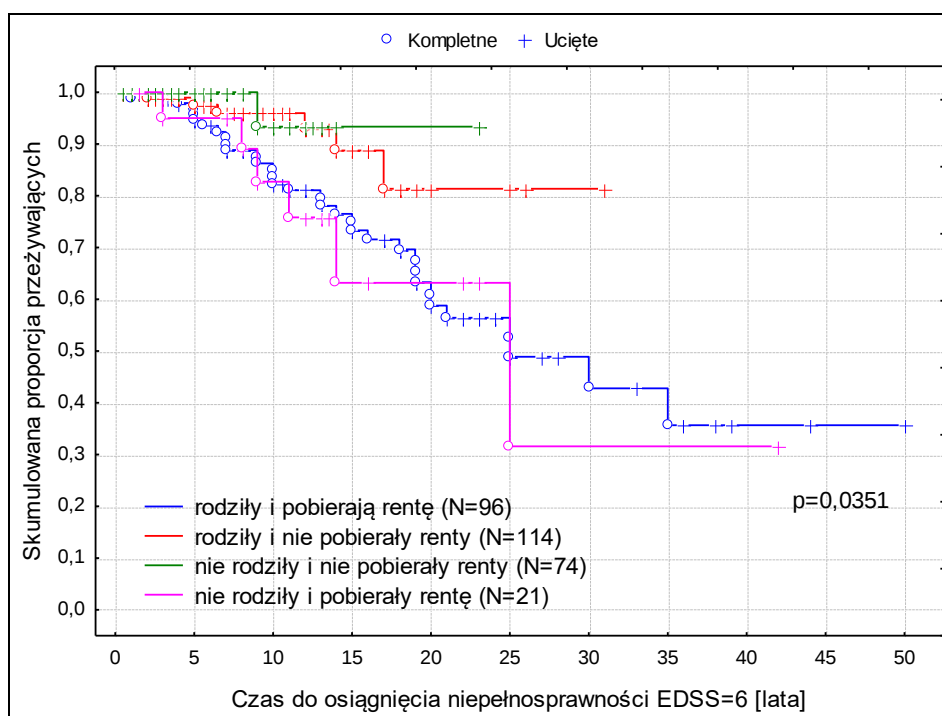
p=0,9825

Stwierdzono istotne statystycznie różnice czasu do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej odpowiednio 4 i 6 punktom w skali EDSS pomiędzy grupami kobiet, które rodziły i nie rodziły z uwzględnieniem korzystania lub niekorzystania ze świadczenia rentowego. Największą dynamikę narastania niepełnosprawności obserwowano u kobiet bezdzietnych, które pobierały świadczenie rentowe (Ryciny 47 i 48).



Rycina 47. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do posiadania potomstwa i korzystania z świadczenia rentowego

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)



Rycina 48. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do posiadania potomstwa i korzystania z świadczenia rentowego

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Sytuacja materialna w momencie badania

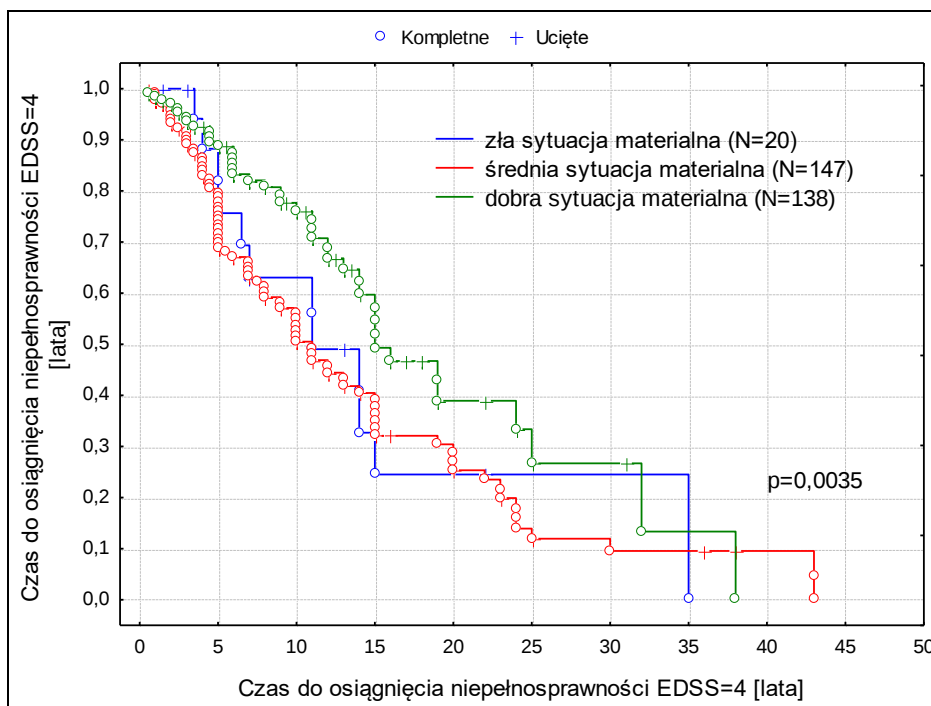
W momencie badania 147 (48,2%) kobiet deklarowało średnią sytuację materialną, 138 (45,2%) dobrą sytuację materialną a 20 (6,6%) złą sytuację materialną. W badanej grupie nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy deklarowaną sytuacją materialną w momencie badania a posiadaniem potomstwa. Dobrą sytuację materialną deklarowało 48,1% kobiet posiadających potomstwo i 39,0% nieródek, średnią sytuację materialną deklarowało odpowiednio 45,7% i 53,7% kobiet a złą sytuację materialną odpowiednio 6,2% i 7,3% kobiet ($p=0.3312$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy sytuacją materialną nieródek i kobiet posiadających potomstwo jak również pomiędzy badanymi rodzającymi raz a tymi, które rodziły co najmniej dwa razy. Wśród kobiet posiadających potomstwo nie stwierdzono także istotnej statystycznie

różnicy pomiędzy sytuacją materialną w momencie badania a liczbą urodzonych dzieci (Tabela 52).

Tabela 52. Sytuacja materialna badanych kobiet względem posiadania potomstwa i liczby przeżytych porodów

	Sytuacja materialna					
	Dobra		Średnia		Zła	
	N	%	N	%	N	%
Kobiety rodzące	101	48,1%	96	45,7%	13	6,2%
Nieródki	37	39,0%	51	53,7%	7	7,3%
p=0.3312						
1 poród	32	47,1%	30	44,1%	6	8,8%
≥2 porody	69	48,6%	86	46,5%	7	4,9%
p=0.5475						

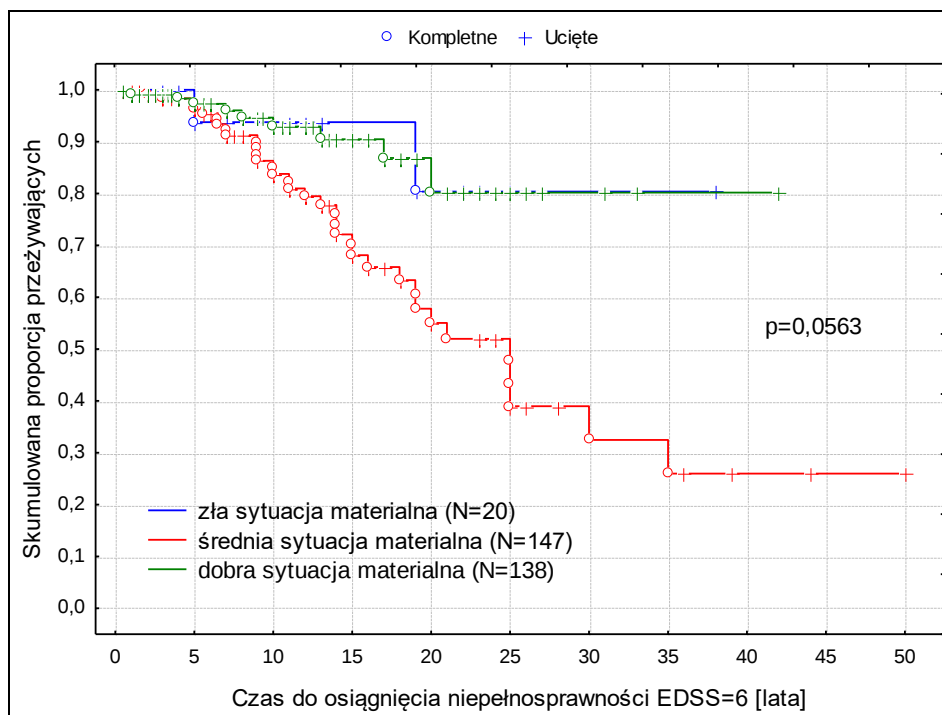
Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy czasem do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 przez kobiety będące w różnej sytuacji materialnej w momencie badania. Kobiety deklarujące dobrą sytuację materialną w momencie badania najpóźniej osiągały ten stopień niepełnosprawności (Rycina 49).



Rycina 49. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 w odniesieniu do sytuacji materialnej w momencie badania

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Nie ujawniono istotnie statystycznego wpływu sytuacji materialnej pacjentek w momencie badania na czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 (Rycina 50).



Rycina 50. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=6 w odniesieniu do sytuacji materialnej w momencie badania

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w planowaniu macierzyństwa po rozpoznaniu SM w odniesieniu do sytuacji materialnej badanych kobiet. (Tabela 53).

Tabela 53. Planowanie macierzyństwa po rozpoznaniu SM w odniesieniu do sytuacji materialnej badanych kobiet

Sytuacja materialna	Planowanie ciąży po rozpoznaniu	
	TAK (N, %)	NIE (N, %)
Dobra	41 (29,7%)	97 (70,3%)
Średnia	37 (25,2%)	110 (74,8%)
Zła	4 (20,0%)	16 (80,0%)

p=0,5319

Postęp niepełnosprawności w kontekście macierzyństwa oraz wybranych parametrów klinicznych i socjoekonomicznych przebiegu stwardnienia rozsianego – analiza wieloczynnikowa

Do zbadania czasu przeżycia pacjentów do osiągnięcia EDSS=4 i EDSS=6 w zależności od wielu analizowanych czynników wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa.

Optymalny model regresyjny proporcjonalnego hazardu wg Coxa dla EDSS=4 przedstawiono w Tabeli 54.

Tabela 54. Model regresyjny proporcjonalnego hazardu wg Coxa dla EDSS=4

Czynnik	Współczynnik ryzyka	p
Początkowy przebieg SM (RRMS/PPMS)	3,17	0,0000
Wiek pierwszego objawu	1,06	0,0000
Wiek pierwszej miesiączki	0,90	0,0573
Porody (nie rodziły/rodziły)	1,98	0,0019
Miejsce zamieszkania (miasto/wieś)	1,77	0,0032
Mono-/polisymptomatyczny początek SM	1,43	0,0685

EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status State)

Wyniki przedstawione w Tabeli 54 wskazują, że analizowane parametry niezależnie były związane z osiągnięciem przez pacjentów EDSS=4. Zmienna opisująca postać SM i zmienna opisująca wiek pierwszego objawu są zmiennymi najbardziej istotnymi. Ryzyko osiągnięcia EDSS=4 rośnie ponad 3 razy dla osób z PPMS w stosunku do osób z RRMS po uwzględnieniu pozostałych czynników. Ryzyko osiągnięcia EDSS=4 rośnie 1,06 razy przy wzroście o jeden rok wieku pierwszego objawu (1,97 razy przy wzroście o 10 lat) po uwzględnieniu korekcji ze względu na pozostałe czynniki. Kobiety, które rodziły dzieci mają prawie 2 razy większe ryzyko osiągnięcia EDSS=4 niż kobiety, które nie rodziły. Osoby zamieszkałe na wsi mają 1,77 razy większe ryzyko osiągnięcia EDSS=4 niż osoby zamieszkałe w mieście. Polisymptomatyczny początek choroby

zwiększa ryzyko osiągnięcia EDSS=4 1,72 razy. Natomiast wzrost wieku pierwszej miesiączki zmniejsza ryzyko osiągnięcia EDSS=4.

W analogicznym modelu dla EDSS=6 (Tabela 55) jedynie postać SM i wiek pierwszego objawu są niezależnymi i istotnymi predyktorami osiągnięcia przez pacjentów EDSS=6.

Tabela 55. Model regresyjny proporcjonalnego hazardu wg Coxa dla EDSS=6

Czynnik	Współczynnik ryzyka	p
Początkowy przebieg SM (RRMS/PPMS)	3,65	0,0009
Wiek pierwszego objawu	1,06	0,0019
Wiek pierwszej miesiączki	0,89	0,2756
Porody (nie rodziły/rodziły)	1,12	0,7886
Miejsce zamieszkania (miasto/wieś)	1,51	0,2195
Mono-/polisymptomatyczny początek SM	1,04	0,9081

7. Dyskusja

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego i narastająca w przebiegu choroby niepełnosprawność przekłada się na społeczno-ekonomiczne aspekty życia pacjentów [126]. Świadomość konfrontacji z przewlekłą i nieuleczalną chorobą wymaga zaplanowania części wydarzeń życiowych z odpowiednim wyprzedzeniem. W przypadku kobiet diagnoza SM wiąże się często ze zmianą dotychczasowych zamierzeń macierzyńskich [127]. W niniejszym badaniu oceniano 305 kobiet z różnymi wariantami klinicznymi SM o dużej rozpiętości wieku (18-73 lat), czasu trwania choroby (0,5-50 lat), stopnia niepełnosprawności (1-8 punktów w skali EDSS) i statusu socjoekonomicznego. Średni wiek pierwszej manifestacji klinicznej ($32,4 \pm 10,9$ lat) i ustalenia rozpoznania SM ($36,4 \pm 11,6$ lat) u badanych kobiet zawierał się w przedziale 15-49 lat, definiującym wiek rozrodczy dla umiarkowanej strefy klimatycznej w jakiej znajduje się Polska [128]. Tym samym oba te parametry mogły zostać wykorzystane jako punkty odniesienia w ocenie wpływu macierzyństwa na wybrane aspekty kliniczne

i społeczno-ekonomiczne przebiegu choroby. W badanej kohorcie wyodrębniono podgrupę kobiet posiadających potomstwo oraz nieródek. Zdecydowaną większość badanej grupy stanowiły kobiety, które urodziły przynajmniej jedno dziecko, a ich odsetek wynosił odpowiednio 61% w momencie rozpoznania SM i 68,9% w momencie badania. Z kolei odsetek nieródek w badanej grupie zmniejszył się z 39% w momencie diagnozy SM do 31,1% w momencie badania. Obie podgrupy charakteryzowały się odmiennym profilem klinicznym i socjo-ekonomicznym, który w znacznej mierze był konsekwencją istotnej statystycznie różnicy wieku. W porównaniu do kobiet posiadających potomstwo nieródki były znacząco młodsze, lepiej wykształcone, częściej mieszkaly w dużych miastach, miały krótszy czas trwania choroby, częściej przebieg kliniczny miał postać RRMS, niższy stopień niepełnosprawności wyrażony w skali EDSS, częściej rodziły dzieci i podejmowały aktywność zawodową po rozpoznaniu SM, częściej doświadczały rozpadu związku z partnerem życiowym w przebiegu choroby i rzadziej pozostawały w związkach małżeńskich. Nieródki stanowiły 79,2% kobiet, które urodziły dziecko po rozpoznaniu SM i tylko wśród tej podgrupy odnotowano więcej niż jeden poród w tym czasie. Dodatkowo 23 z 24 (96%) kobiet, które urodziły dziecko po rozpoznaniu SM planowały macierzyństwo, a 80% (20/23) z nich miało w momencie ustalenia diagnozy nie więcej niż 30 lat. Przytoczone dane mogą wskazywać jak istotnymi czynnikami wpływającymi na liczbę urodzeń u kobiet z SM jest wcześniejsze planowanie macierzyństwa, brak potomstwa i wiek w momencie ustalenia diagnozy. Potwierdzeniem tej zależności może być fakt, że wiek powyżej 40 lat i posiadanie odpowiedniej liczby dzieci w momencie rozpoznania SM były w najczęstszych przyczynach zaniechań starań o zajście w ciążę. Uzyskane wyniki pozostają w zgodności z danymi raportowanymi przez Bartnika i wsp., którzy ocenili kohortę 218 polskich kobiet z SM. W badaniu tym 53,1% badanych deklarowało chęć posiadania przynajmniej jednego dziecka w przyszłości i znacząco częściej były to kobiety młodsze oraz nieródki. Wyższy odsetek kobiet planujących macierzyństwo w grupie Bartnika i wsp. niż w materiale własnym prawdopodobnie wynikał z ich młodszego wieku badanych ($34,6 \pm 9,2$ lata) oraz mniejszego stopnia niepełnosprawności ($2,9 \pm 2,0$ punktu w skali EDSS). Niestety w pracy tej nie podano jaki procent ogółu badanych stanowiły kobiety bezdzietne, co również znacząco mogło wpływać na plany macierzyńskie [129]. W badaniu Prunty i wsp. aż 90% kobiet z SM wyrażało pragnienie posiadania potomstwa, co jednak wydaje się być zupełnie inną

kwestią niż świadome planowanie macierzyństwa i urodzenie dziecka po rozpoznaniu choroby [130]. W materiale własnym przyczyny związane z przebiegiem SM (lęk przed niepełnosprawnością, konieczność przerwania lub oczekiwanie na DMD) były przyczyną zaniechań starań o zajście w ciążę u 15,2% kobiet, co pokrywa się z wynikami uzyskanymi przez Ferraro i wsp. gdzie odsetek ten wynosił 16% [80]. Co ciekawe odsetek nieródek w kohorcie własnej był wyższy niż w materiale Ferraro i wsp. (31% vs 22%) jak również w populacji polskich kobiet w wieku 40-44 lat, dla której w latach 2000-2010 oscylował około 10% [131]. Podobny do wyników własnych odsetek kobiet bezdzietnych raportował Ramagopalan i wsp. (34%) w kohorcie kanadyjskich pacjentek z SM, potwierdzając tym samym wcześniejsze doniesienia na temat wyższego ryzyka bezdzietności w przebiegu tej jednostki chorobowej [80, 197]. W ciągu ostatnich 45 lat odsetek bezdzietnych kobiet w Europie wykazuje tendencję wzrostową, co jest często powiązane z ich wyższym statusem socjo-ekonomicznym, wyższym poziomem wykształcenia, większą dostępnością do metod antykoncepcji, większym zaangażowaniem w pracę zawodową, mniejszym odsetkiem zawieranych związków małżeńskich oraz późniejszym rozpoczęciem starań o macierzyństwo [132]. Jednak rzeczywiste rejestrowanie danych na temat dzietności często napotyka na problemy związane z migracją, dużym odsetkiem małżeństw ulegających rozpadowi oraz wychowywaniem dzieci współmałżonka/partnera życiowego z poprzednich związków nie będąc ich biologicznym rodzicem [132]. Świadome planowanie macierzyństwa jest ściśle związane z stosowaniem antykoncepcji. W badanej grupie odsetek kobiet stosujących antykoncepcję wynosił 41,6% i był niższy niż dla populacji ogólnej polskich kobiet w wieku reprodukcyjnym (48,3% - najczęściej prezerwatywy i antykoncepcja hormonalna). W materiale własnym uwzględniano jednak jedynie nowoczesne metody antykoncepcji (tabletki/iniekcje hormonalne i wkładka wewnątrzmaciczna) a nie analizowano stosowania metod czasowych (związanych z laktacją), barierowych lub naturalnych, co mogło znacząco zaniżyć wskaźnik kobiet korzystających z antykoncepcji. Barierowe metody antykoncepcji, zwłaszcza diafragma dopochwowa lub krążek dopochwowy, nie są zalecane kobietom z niepełnosprawnością ruchową w przebiegu SM ze względu na obawy o możliwość ich nieprecyzyjnego umiejscowienia w drogach rodnych [104]. Raportowanie danych na temat stosowania antykoncepcji napotyka na sporo trudności. Po pierwsze istnieje duża zmienność stosowania antykoncepcji względem regionów geograficznych, wieku ocenianych

kobiet oraz spektrum uwzględnianych rodzajów metod [120]. Różnice te przekładają się również na populacje pacjentek z SM. Kobietom z SM, zwłaszcza stosującym DMD, najczęściej zaleca się nowoczesne metody antykoncepcji cechujące się wysokim stopniem skuteczności - metody sterylizacji (nielegalne w Polsce), wkładkę wewnątrzmaciczną i w dalszej kolejności preparaty hormonalne (iniekcje lub tabletki) [104]. Z tego powodu jedynie te formy antykoncepcji uwzględniono w niniejszym badaniu. Według danych European Contraception Atlas 2020 wskaźnik rozpowszechnienia stosowania nowoczesnych środków antykoncepcyjnych w Polsce wynosi 42% a dostęp do nich uległ znaczącemu ograniczeniu w ciągu ostatnich lat [133]. W kontekście tych danych wskaźnik rozpowszechnienia nowoczesnych metod antykoncepcji w grupie własnej nie odbiegał od wartości dla ogólnej populacji kobiet w Polsce. Jednak według dostępnych danych pomimo stosowania przez blisko 60% kobiet metod antykoncepcyjnych odsetek nieplanowanych ciąż w Europie kształtuje się na poziomie 35% [133-135]. W materiale własnym na 24 porody po rozpoznaniu SM tylko w jednym przypadku (4,2%) ciąża nie była wcześniej planowana. Tak niski odsetek nieplanowanych ciąż może świadczyć o niezwykle poważnym i skrupulatnym traktowaniu kwestii planowania macierzyństwa przez kobiety z rozpoznaniem SM oraz pośrednio wskazuje na dużą popularność naturalnych metod antykoncepcji w tej grupie. Wśród kobiet rodzących dzieci po rozpoznaniu SM stwierdzono istotnie większy odsetek cięć cesarskich (58,3%) w porównaniu do porodów przed rozpoznaniem choroby (15,1%) oraz odsetkiem cięć cesarskich w Polsce (43,85%) [136]. Według Światowej Organizacji zdrowia odsetek cięć cesarskich na poziomie 10-15% można traktować jako prawidłowy natomiast wartości powyżej 30% powinny budzić niepokój, gdyż nie przyczyniają się do ograniczenia ryzyka zgonu matki i dziecka [137]. Biorąc pod uwagę fakt, że przebieg ciąży w SM nie jest obarczony większym ryzykiem powikłań niż w populacji zdrowych kobiet spadek odsetka wskazań ginekologicznych do wykonania cięcia cesarskiego z 96,4% przed do 50% po rozpoznaniu choroby może wskazywać na istotny wpływ samej diagnozy na podejmowanie takich decyzji przez położników [138]. De Giglio i wsp. wykazali wpływ diagnozy SM na wyższy odsetek rozwiązania ciąż cięciem cesarskim sugerując, że samo rozpoznanie choroby może być traktowane przez ginekologów jako bardziej istotny czynnik ryzyka dla matki i płodu niż interwencja operacyjna [108]. Chen i wsp. również stwierdzili większe ryzyko cięcia cesarskiego u kobiet z SM w porównaniu do kobiet bez chorób przewlekłych

wskazując na osłabienie mięśni miednicy, spastyczność i męczliwość jako potencjalne czynniki niepowodzenia w późnych fazach porodu [139].

W grupie własnej odsetek poronień wynosił 9,1% ogółu ciąży, w tym odpowiednio 8,7% przed i 13,5% po rozpoznaniu SM. Uzyskane wartości nie przekraczały wskaźnika dla populacji ogólnej wynoszącego od 10-20%, co potwierdza wcześniejsze doniesienia o braku zwiększonego ryzyka poronień u kobiet z SM [140, 141]. Stwierdzono porównywalny odsetek porodów przedwczesnych po rozpoznaniu SM (3,1%) w porównaniu do ogółu porodów w kohorcie własnej oraz porodów przed ustaleniem diagnozy (2,7% w obu podgrupach). W ostatnich latach obserwuje się tendencję wzrostową odsetka porodów przedwczesnych, który globalnie kształtuje się na poziomie 11% [142]. W opracowaniu Delnord i wsp. odsetek porodów przedwczesnych w Europie wynosił od 5 do 10% (6,6% dla Polski) i był zależny od czynników osobniczych jak również organizacji systemu opieki zdrowotnej [143]. Dane odnośnie ryzyka porodów przedwczesnych w populacji kobiet z SM są sprzeczne. Część badań wskazuje na podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego w SM [144] podczas gdy inne nie potwierdzają takiej zależności lub sugerują konieczność jego skorygowania o choroby współistniejące [145, 146]. Z uwagi na wpływ czynników demograficznych (wiek >35 r.ż., podwyższony wskaźnik masy ciała), stosowanych używek (nikotynizm), obciążeń położniczych (poród przedwczesny w poprzednich ciążach, ciąża mnoga, wcześniejsze zabiegi na szyjce macicy, malformacje macicy) na podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego, jego ocena w populacji kobiet z SM powinna być skorygowana względem powyższych parametrów [147].

Odsetek kobiet karmiących dziecko wyłącznie piersią przez co najmniej 6 miesięcy wynosił 88% w całej badanej kohorcie, również w podgrupach kobiet rodzących przed i po rozpoznaniu SM. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO - World Health Organization) rekomenduje wyłączne karmienie piersią jako najbardziej bezpieczną i korzystną metodę żywienia dzieci w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Po tym czasie zaleca się stopniowe rozszerzanie diety o inne składniki pokarmowe, co pokrywa się z polskimi wytycznymi karmienia niemowląt [148, 149]. W przeprowadzonych badaniach zauważalny jest wzrost odsetka kobiet karmiących dzieci wyłącznie piersią w Polsce. W opracowaniu Mikiel-Kostyra i wsp. wynosił 68% w 1997 roku, a według danych raportowanych przez Cattaneo i wsp. w okresie 1998-2007 mniej niż 80% dzieci w Polsce było karmionych wyłącznie piersią w dniu wypisu ze szpitala [150, 151]. W

2012 roku Bernatowicz-Łojko i wsp. opublikowali pracę odnoszącą się do regionu kujawsko-pomorskiego, w której odsetek kobiet karmiących wyłącznie piersią w dniu wypisu ze szpitala był zbliżony do wyników własnych i wynosił 87% [152]. Według dostępnych danych 20-30% kobiet doświadcza rzutu choroby w okresie pierwszych 3-4 miesięcy po porodzie, co często uniemożliwia kontynuację karmienia dziecka wyłącznie mlekiem matki [87, 153]. Z tego względu jako dodatkowy punkt czasowy, w ocenie wyłącznego karmienia niemowląt piersią przez matki chorujące na SM, zaleca się 2 miesiące od porodu [153, 154, 155]. Przytoczone kryterium czasowe jest również coraz powszechniej stosowane w ocenie wyłącznego karmienia piersią w populacji zdrowych kobiet [156]. W grupie własnej 16,7% kobiet z SM doświadczyło rzutu choroby w ciągu pierwszych 3 miesięcy połogu, co każdorazowo negatywnie wpłynęło na karmienie dziecka wyłącznie piersią i w pełni potwierdza powyższe doniesienia. Na wskaźnik kobiet z SM karmiących dziecko wyłącznie piersią wpływa również wzrastająca dostępność i skuteczność preparatów modyfikujących przebieg choroby oraz obawa przed przenikaniem leku do pokarmu kobiecego [102]. W badaniu Langer-Gould i wsp. 36% kobiet karmiło dziecko wyłącznie piersią w ciągu dwóch miesięcy po porodzie, a stosowanie DMD przed porodem było jedynym czynnikiem prognostycznym decydującym o karmieniu piersią [155]. W kohorcie ocenianej przez tych autorów łącznie 70,1% kobiet stosowało DMD w różnych okresach czasowych pomiędzy diagnozą SM a porodem, w tym 51,6% w roku poprzedzającym koncepcję i aż 67,2% badanych miało suboptymalną kontrolę choroby na początku ciąży. W ciągu pierwszego roku od porodu 42,1% kobiet z tej kohorty ponownie podjęło leczenie DMD, a 12,9% grupy stosowało tę formę terapii podczas karmienia piersią. Rzut w ciągu pierwszych 3 miesięcy po porodzie odnotowano jedynie w przypadku 6,7% z ogółu porodów. W kontekście powyższych danych wyższy odsetek kobiet karmiących dziecko piersią w grupie własnej mógł być konsekwencją mniej powszechnego stosowania przez nie DMD w okresie przedkoncepcyjnym (28% badanych), nierozpoczęciem tego leczenia w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozwiązania ciąży, jak również jego niestosowaniem w czasie karmienia piersią. W grupie własnej jedynie rzut choroby w okresie połogu był czynnikiem zmuszającym kobiety do zaprzestania karmienia piersią i choć 45,8% z rodzących po rozpoznaniu SM pacjentek rozpoczęło leczenie DMD w ciągu roku od rozwiązania ciąży to u wszystkich moment jego włączenia nastąpił po 6 miesiącach od porodu. Nie jest wykluczone, że właśnie z tego

powodu odsetek rzutów choroby w ciągu pierwszych 3 miesięcy po porodzie był większy w badaniu własnym niż w grupie Langer-Gould i wsp. (16,7% vs 6,7%) [155]. Z kolei w badaniu Jesus-Ribeiro i wsp. oceniającym kohortę portugalską 64,9% kobiet z SM karmiło dziecko piersią średnio przez $5,8 \pm 6,3$ miesiące, pomimo że 80,2% badanych stosowało DMD w roku poprzedzającym zajście w ciążę, a 15,3% również w czasie ciąży [157]. Rzut choroby w ciągu pierwszych 3 miesięcy po porodzie wystąpił u 21,6% kobiet (zwłaszcza tych z krótszym czasem trwania choroby) i negatywnie wpływał na kontynuację karmienia piersią, co pozostaje w zgodności z wynikami własnymi. Langer-Gould i wsp. wykazali protekcyjny wpływ wyłącznego karmienia piersią na ryzyko wystąpienia rzutu choroby w okresie połogu, z kolei Jesus-Ribeiro i wsp. nie ujawnili takiej zależności [155, 157]. W grupie własnej relatywnie mała liczba porodów po rozpoznaniu SM oraz rozpoczęcie karmienia piersią przez 95,8% kobiet rodzących w tym czasie nie umożliwiały oceny wpływu tego wyłącznego karmienia piersią na aktywność rzutową choroby. Porównując jednak wskaźniki kobiet karmiących piersią w przytaczanej powyżej kohorcie portugalskiej i amerykańskiej można zgodzić się z dostępnymi danymi, że poza stosowaniem DMD w okresie przedkonceptyjnym, na decyzję o karmieniu dziecka wyłącznie mlekiem matki mają również wpływ uwarunkowania społeczne i kulturowe [158, 159]. Niezwykle istotnym aspektem wydaje się być zmiana profilu ciężarnej z SM na przestrzeni ostatnich lat. Dostępne badania jednoznacznie wskazują, że coraz więcej kobiet decyduje się na macierzyństwo „wkomponowane” w kurację DMD, co niejednokrotnie jest związane z ekspozycją płodu na stosowane leczenie [153, 155]. W tym kontekście możliwość stosowania wybranych preparatów interferonów beta w czasie ciąży z całą pewnością spowoduje dalszą ewolucję w tym zakresie [160]. Dzięki takim zmianom posiadanie potomstwa mogą rozważać również kobiety z bardziej agresywnym początkowym przebiegiem SM. Potwierdzeniem tego faktu może być wysoki odsetek ciężarnych kobiet w grupie Langer-Gould i wsp. z suboptymalną kontrolą choroby na początku ciąży [155]. Airas i wsp. sugerują, że wraz z utratą protekcyjnego wpływu ciąży na aktywność SM po porodzie, karmienie dziecka wyłącznie piersią wybierają głównie kobiety z wyjściowo łagodniejszym przebiegiem choroby [161]. Zuluaga i wsp. nie ujawnili wpływu karmienia piersią na czas do osiągnięcia EDSS=3 sugerując brak wpływu tego parametru na narastanie niepełnosprawności [162]. W grupie własnej karmienie piersią nie wpływało znacząco na czas do osiągnięcia odpowiednio 4 i 6

punktów w skali EDSS, co może potwierdzać wnioski wyżej wymienionych autorów. Z tego powodu niezwykle istotna jest precyzyjna charakterystyka kliniczna badanych kohort kobiet z SM, ponieważ to od niej w znacznej mierze zależne są plany macierzyńskie, przebieg ciąży i porodu, jak również decyzje odnośnie karmienia piersią oraz wdrożenia kuracji DMD po porodzie.

Najbardziej dostępną i najczęściej stosowaną metodą oceny progresji SM jest ocena stopnia niepełnosprawności w skali EDSS [163]. Stosowanie ujednoliconej skali niepełnosprawności znacząco ułatwia porównanie badanych kohort i analizę potencjalnych czynników prognostycznych. W materiale własnym wiek wystąpienia pierwszych objawów oraz rozkład wariantów początkowego przebiegu SM zawierały się w przedziałach raportowanych dla globalnej populacji chorych, a także analiz naturalnego przebiegu choroby [164, 165, 166]. Początkowe objawy kliniczne występujące najczęściej pod postacią zaburzeń czucia, deficytów ruchowych i pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego pozostają w zgodności z danymi przedstawionymi w Atlas of SM [167]. W badaniu Broli i wsp. przedstawiającym kohortę świętokrzyską najczęściej stwierdzanymi objawami początkowymi były zaburzenia ruchowe, jednak odsetek mężczyzn w populacji badanej wynosił 29,4% i mógł wpłynąć na częstość objawów początkowych [168]. Kalincik i wsp. wykazali zależne od płci i wariantu klinicznego różnice w początkowych objawach SM. W grupie tej zaburzenia czucia lub widzenia były najczęstszymi początkowymi objawami choroby u kobiet, deficyty ruchowe lub zaburzenia zwieraczy były istotnie częstszą pierwszą manifestacją PPMS, a stopień remisji objawów pierwszego rzutu zmniejszał się wraz z wyższym wiekiem wystąpienia pierwszych objawów choroby [169]. Wyniki te pozostają w zgodności z początkowym przebiegiem SM w grupie własnej. Z kolei lokalizacja pierwszych objawowych ognisk demielinizacji w strukturach nadnamiotowych i nerwach wzrokowych, jak również dominacja monosymptomatycznego początku choroby stwierdzona w kohorcie własnej pozostaje w zgodności z wynikami Kułakowskiej i wsp. [170]. Czas konwersji RRMS do SPMS następuje najczęściej pomiędzy 10 a 15 laty od początku choroby [164]. Tym samym w badaniach populacyjnych pacjenci z SPMS mają najdłuższy czas trwania choroby w porównaniu do innych wariantów. W materiale własnym mediana czasu konwersji do SPMS wynosiła 13 lat, wykazując zależność od liczby i charakteru pierwszych objawów oraz stopnia remisji objawów pierwszego rzutu, co jest zgodne z

wcześniejszymi badaniami naturalnego przebiegu choroby [171, 172]. Wykazano również zgodność z badaniami naturalnego przebiegu SM odnośnie wariantu PPMS w grupie własnej, który charakteryzował się późniejszym wiekiem wystąpienia pierwszych objawów oraz znacząco bardziej dynamicznym stopniem narastania niepełnosprawności w porównaniu do RRMS [165]. Stwierdzony w badaniu własnym wpływ późnego początku SM, niepełnej remisji objawów pierwszego rzutu, wieloogniskowego początku choroby na skrócenie czasu do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS znalazł również potwierdzenie w badaniach innych autorów [171-174]. Mając na uwadze powyższe dane można stwierdzić, że badana kohorta była w pełni reprezentatywna względem parametrów klinicznych choroby, jak również klinicznych predyktorów postępu niepełnosprawności i nie odbiegała od globalnego wzorca przebiegu SM bazującego na dużych badaniach populacyjnych. Ocena problematyki macierzyństwa w takiej grupie pozwala na przedstawienie rzeczywistych problemów kobiet z różnymi wariantami SM i przebiegu choroby zgodnym z dotychczasowymi badaniami populacyjnymi.

W materiale własnym odsetek kobiet posiadających potomstwo oraz nieródek nie różnił się względem początkowego przebiegu choroby, pokrywając się z odsetkiem kobiet o odpowiednio rzutowo-remitującym i pierwotnie postępującym początku SM. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy wieku poszczególnych porodów pomiędzy kobietami z początkowym RRMS i PPMS co może wynikać z faktu, że większość kobiet (91%) urodziła pierwsze dziecko przed rozpoznaniem SM. W ciągu ostatnich dwóch dekad obserwuje się w Polsce wzrost mediany wieku urodzenia pierwszego dziecka od 23,7 lat w 2000 roku do 27,6 lat w 2015 roku co może wskazywać na stopniowe odraczanie i planowanie z wyprzedzeniem zamierzeń prokreacyjnych [175]. W tym kontekście wiek pierwszego porodu w kohorcie własnej nie odbiegał od danych dla populacji polskiej, a wyraźnie wyższy wiek pierwszego porodu po rozpoznaniu SM mógł być konsekwencją konieczności uwzględnienia aktywności choroby i stosowanych preparatów DMD. Średni wiek pierwszej manifestacji klinicznej SM u kobiet posiadających potomstwo był o niemal 10 lat wyższy niż w przypadku kobiet bezdzietnych i wykazywał tendencję wzrostową wraz ze wzrostem liczby porodów. Wpływ porodów przed rozpoznaniem SM na późniejsze wystąpienie pierwszych objawów choroby został wykazany we wcześniejszych opracowaniach i dotyczy zarówno rzutowo-remitującym jak i pierwotnie postępującego

początku choroby [197, 176, 177]. Wiek pierwszej miesiączki wykazywał także istotną, choć słabą korelację z wiekiem pierwszego objawu SM. Wiek pierwszej miesiączki w badanej grupie był istotnie wyższy u kobiet, które rodziły przed rozpoznaniem SM niż u nieródek co może potwierdzać tę zależność i pozostaje w zgodności z badaniami innych autorów [197, 176].

Największy odsetek kobiet posiadających potomstwo stwierdzono w podgrupie SPMS, co prawdopodobnie było konsekwencją starszego wieku i najdłuższego czasu trwania tego wariantu choroby. Z kolei największy odsetek nieródek stwierdzono w podgrupie RRMS i tylko wśród tych kobiet stwierdzono istotnie statystycznie krótszy czas trwania choroby u nieródek, niż kobiet posiadających potomstwo. Biorąc pod uwagę znacząco młodszy wiek nieródek z tym wariantem SM, jak również zależny od czasu trwania choroby postęp niepełnosprawności można wnioskować, iż kobiety bezdzietne z RRMS miały największe możliwości zrealizowania planów macierzyńskich. Wnioski te pozostają w zgodności z deklarowanymi planami macierzyńskimi po ustaleniu diagnozy SM, które najczęściej odnotowano u młodych nieródek z RRMS. Żadna kobieta z PPMS nie urodziła dziecka ani nie planowała macierzyństwa po rozpoznaniu choroby, co mogło wynikać z starszego wieku w momencie ustalenia diagnozy oraz znacząco bardziej dynamicznego postępu niepełnosprawności. W grupie Bartnika i wsp. plany macierzyńskie deklarowały znacząco częściej kobiety młode nieródkami z RRMS oraz niewielkim stopniem zaawansowania niepełnosprawności. W grupie tej żadna kobieta z PPMS nie wyrażała woli urodzenia dziecka, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach własnych [129]. Tym samym młody wiek w momencie rozpoznania (zwłaszcza poniżej 25 roku życia) jak również wariant RRMS mogą stanowić główne czynniki determinujące podjęcie decyzji i realizację planów macierzyńskich po rozpoznaniu SM. W materiale własnym nie stwierdzono istotnych różnic w sposobie rozwiązania ciąży pomiędzy kobietami z różnymi wariantami SM. Należy jednak zauważyć, że większość tych porodów miała miejsce przed rozpoznaniem SM, a po ustaleniu diagnozy rodziły tylko kobiety z początkowym przebiegiem RRMS, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków odnośnie wpływu wariantu choroby na sposób rozwiązania ciąży. Darney i wsp. stwierdzili dwukrotnie wyższe ryzyko rozwiązania ciąży na drodze cięcia cesarskiego u kobiet z niepełnosprawnością (zwłaszcza fizyczną), co pośrednio mogłoby wskazywać na większe ryzyko takiego sposobu rozwiązania ciąży u kobiet z rozpoznaniem PPMS [178]. W oparciu o materiał własny, jak również dostępne

piśmiennictwo nie można jednak w pełni potwierdzić takiej zależności wśród pacjentek z SM.

W grupie własnej nie stwierdzono różnicy liczby poronień pomiędzy kobietami z różnymi wariantami choroby, jednak jedynie 12,2% poronień miało miejsce po rozpoznaniu SM. Antykoncepcję hormonalną istotnie częściej stosowały kobiety z RRMS co mogło być związane z młodszym wiekiem a także przyjmowaniem DMD, które często wymagało stosowania środków zapobiegających zajściu w ciążę [179]. W grupie własnej 33,8% kobiet stosowała DMD (w tym 30,2% preparaty I linii i 3,6% II linii). Kobiety stosujące DMD były znacząco młodsze od kobiet nieleczonych a najczęściej stosowanym preparatem był interferon beta, którego przyjmowanie było przez wiele lat związane z koniecznością używania metod antykoncepcji. Pomimo dopuszczenia w 2019 roku wybranych preparatów interferonów beta do stosowania na terenie Unii Europejskiej przez kobiety ciężarne z SM nadal zaleca się zachowanie środków ostrożności i rekomenduje antykoncepcję [160]. Odsetek kobiet stosujących DMD w grupie własnej był zbliżony do danych ze stycznia 2018, według których jedna trzecia polskich pacjentów z SM stosowała tę formę leczenia – najczęściej interferon beta [178]. Według Kapicy-Topczewskiej i wsp. odsetek pacjentów stosujących wyłącznie DMD II wynosił 8,8%, a znacząco częściej tę formę leczenia w populacji polskich chorych stosowali mężczyźni [180]. W odniesieniu do danych z 2013 roku, raportujących 13% odsetek pacjentów z SM stosujących DMD w Polsce, obserwuje się stały wzrost liczby chorych korzystających z tej formy leczenia. Jednak w odniesieniu do innych krajów europejskich wciąż zbyt mało polskich pacjentów z SM jest leczonych. W 2013 roku w Niemczech 69% pacjentów z SM stosowało DMD, a według danych z SM Barometr 2015 w Austrii, Szwecji i Szwajcarii 80% pacjentów z RRMS korzystało z tej formy leczenia [181, 182]. W grupie własnej posiadanie potomstwa nie wiązało się z gorszą dostępnością do leczenia immunomodulacyjnego, a mediana czasu od rozpoznania SM do rozpoczęcia kuracji DMD była krótsza niż w kohorcie polskich pacjentów opisywanej przez Kapicę-Topczewską i wsp. (12 miesięcy vs 18,48 miesięcy) [180].

W materiale własnym zarówno urodzenie dziecka jak również liczba przebytych porodów nie wpływały znacząco na czas konwersji RRMS do SPMS. Nie stwierdzono również istotnej korelacji pomiędzy wiekiem pierwszego porodu a czasem konwersji do SPMS. Ocena czasu konwersji z RRMS do SPMS w codziennej praktyce nastręcza

wielu trudności. Według Solari i wsp. około 40% pacjentów z SPMS nie ma świadomości przejścia choroby w fazę wtórnie postępującą [183]. Precyzyjne ustalanie początku SPMS odbywa się zazwyczaj w oparciu o retrospektywną analizę przebiegu choroby, niejednokrotnie z kilkuletnim opóźnieniem, a rozpoznanie tego wariantu klinicznego utrudnia brak powszechnie akceptowanej definicji oraz swoistego biomarkera [184, 185]. W przeprowadzonych do tej pory badaniach nie ujawniono istotnego wpływu przebytych porodów na czas konwersji RRMS do SPMS. Koch i wsp. nie wykazali wpływu posiadania potomstwa na czas konwersji do SPMS, z kolei Karp i wsp. oraz Altintas i wsp. sugerowali jedynie prawdopodobny protekcyjny wpływ wcześniejszych porodów na opóźnienie tego czasu [186, 196, 187]. Stwierdzony w materiale własnym korzystny wpływ stosowania antykoncepcji hormonalnej u kobiet z rozpoznanym SM na wydłużenie czasu przejścia RRMS do SPMS znajduje po części potwierdzenie w badaniu Gava i wsp., którzy ujawnili mniejsze prawdopodobieństwo progresji RRMS do fazy wtórnie postępującej u kobiet stosujących doustną antykoncepcję przed i po lub tylko po wystąpieniu pierwszych objawów SM [188]. Jednak w badaniu własnym przyjmowanie antykoncepcji przed wystąpieniem pierwszych objawów SM wiązało się z krótszym czasem konwersji do SPMS. Sena i wsp. wykazali bardziej łagodny postęp niepełnosprawności u kobiet z SM stosujących doustną antykoncepcję po rozpoznaniu w porównaniu do tych, które jej nigdy nie stosowały lub stosowały antykoncepcję jedynie przed ustaleniem diagnozy [189]. Według dostępnych doniesień antykoncepcja, na drodze modulacji układu immunologicznego, może zwiększać ryzyko i wpływać na przebieg chorób autoimmunologicznych [190]. Hellwig i wsp. stwierdzili nieznaczny wzrost ryzyka rozwoju SM u kobiet stosujących antykoncepcję, choć autorzy zalecają zachowanie ostrożności przy interpretacji tych danych [191]. W zwierzęcych modelach eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego stwierdzono pozytywny wpływ podawania estrogenów i progesteronu na ograniczenie procesów zapalno-demielinizacyjnych oraz dysfunkcji neuronalnej [192-194]. Hormony płciowe zawarte w środkach antykoncepcyjnych są hormonami sterydowymi, a podaż steroidów zarówno endo- jak i egzogennych w SM stabilizuje przebieg choroby [195]. Na tej podstawie można wnioskować, że najbardziej korzystny efekt antykoncepcji na postęp SM powinien być widoczny na wczesnych etapach choroby, o największej aktywności zapalno-demielinizacyjnej. Pozzilli i wsp. wykazali regresję liczby

aktywnych zmian demielinizacyjnych u kobiet z SM stosujących w trakcie leczenia interferonem beta preparaty antykoncepcyjne z dużą dawką estrogenów w porównaniu do tych, które nie stosowały antykoncepcji, sugerując tym samym przeciwwzapalny efekt takiej formy hormonoterapii [69]. W materiale własnym stwierdzono istotnie dłuższy czas do osiągnięcia niepełnosprawności EDSS=4 u kobiet stosujących antykoncepcję w porównaniu do tych, które jej nie stosowały. Zależności takiej nie stwierdzono jednak dla czasu do osiągnięcia EDSS=6, co może potwierdzać powyższe hipotezy. Korzystny wpływ stosowanej antykoncepcji na postęp niepełnosprawności kobiet z SM wykazali również Gava i wsp. oraz Sena i wsp. [188, 189].

W momencie badania niepełnosprawność kobiet z RRMS była istotnie statystycznie niższa niż tych z SPMS i PPMS. Najbardziej dynamiczny postęp niepełnosprawności stwierdzono u kobiet z PPMS i dotyczył on zarówno pierwszych pięciu lat choroby, jak również czasu do osiągnięcia odpowiednio 4 i 6 punktów w skali EDSS. W momencie badania nie stwierdzono jednak istotnej różnicy niepełnosprawności pomiędzy kobietami z postępującymi wariantami SM (PPMS vs SPMS), co wynikało z najdłuższego czasu trwania choroby w podgrupie SPMS. Niepełnosprawność w momencie badania była istotnie wyższa u kobiet posiadających potomstwo niż u nieródek, co było konsekwencją istotnej statystycznie różnicy wieku. Po podziale badanej grupy na przedziały wiekowe (poniżej 30 lat, 30-40 lat, 40-50 lat i powyżej 50 lat) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy niepełnosprawności pomiędzy kobietami bezdzietnymi a tymi, które rodziły. Obserwowano również zbliżoną siłę korelacji wieku z stopniem narastania niepełnosprawności wyrażonej w skali EDSS dla nieródek i kobiet posiadających potomstwo. W tym kontekście wartość EDSS po pięciu pierwszych latach trwania choroby w grupie własnej wymaga ostrożnej interpretacji. Biorąc pod uwagę późniejszy początek SM u kobiet, które rodziły dziecko przed rozpoznaniem choroby oraz związany z tym bardziej dynamiczny postęp niepełnosprawności analiza średniej wartości EDSS po 5 latach trwania SM jest utrudniona. Znacząco wcześniejszy początek SM u nieródek mógł istotnie przyczynić się do niższej wartości EDSS po 5 latach trwania choroby, w porównaniu do kobiet posiadających potomstwo. Z kolei wśród kobiet posiadających potomstwo najniższą wartość EDSS stwierdzono u tych, które rodziły zarówno przed jak i po rozpoznaniu SM. Analizując funkcje przeżycia Kaplana-Meiera stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy czas do osiągnięcia EDSS=4 od początku choroby u kobiet, które urodziły

dziecko po ustaleniu rozpoznania w porównaniu do nieródek i kobiet rodzących dzieci wyłącznie przed rozpoznaniem. Zależności takiej nie obserwowano dla czasu od wystąpienia pierwszego objawu SM do osiągnięcia EDSS=6. Co ciekawe analiza Kaplana-Meiera ujawniła istotnie statystycznie dłuższy czas od rozpoznania do osiągnięcia niepełnosprawności odpowiadającej 4 i 6 punktom w skali EDSS dla kobiet, które rodziły po ustaleniu diagnozy SM w porównaniu do nieródek i kobiet rodzących wyłącznie przed diagnozą. Choć prawdopodobieństwo testowe przy analizie czasu do EDSS=6 było w tym przypadku na granicy istotności statystycznej ($p=0,0493$) wynik ten może skłaniać do kilku refleksji. Po pierwsze, im później od wystąpienia pierwszych objawów SM kobieta urodzi dziecko tym dłużej będzie utrzymywał się potencjalny protekcyjny wpływ ciąży na postęp niepełnosprawności. Po drugie, kobieta mająca wiedzę o diagnozie SM może lepiej „wkomponować” planowaną ciążę w leczenie immunomodulacyjne, co może spowolnić narastanie niepełnosprawności. D’Amico i wsp. przeprowadzili analizę wpływu liczby ciąż po rozpoznaniu SM na postęp niepełnosprawności wykazując, że ryzyko osiągnięcia EDSS=4 zmniejszało się wraz z późniejszym czasem zajścia w ciążę od rozpoznania i ulegało redukcji odpowiednio o 4% z każdym miesiącem od rozpoznania oraz o 21,7% po pierwszym roku od diagnozy. Autorzy nie wykazali również wpływu liczby ciąż po rozpoznaniu SM na czas do osiągnięcia 4 i 6 punktów w skali EDSS, a predyktorami szybszej progresji niepełnosprawności w tej grupie były ponadto wyższa punktacja EDSS w momencie pierwszej ciąży (czas do EDSS=4) oraz 12 miesięcy później (czas do EDSS=6) [196]. Ramagopalan i wsp. nie wykazali protekcyjnego wpływu urodzenia dziecka na czas do osiągnięcia EDSS=6 [197]. W grupie tej nieródki stanowiły 1/3 grupy badanej i podobnie jak i kobiety, które urodziły dzieci po rozpoznaniu SM były młodsze niż te posiadające potomstwo w momencie ustalenia diagnozy. Autorzy stwierdzili najdłuższy czas do EDSS=6 u kobiet rodzących dzieci po rozpoznaniu SM (średnio 22,9 lata) i najkrótszy u kobiet, które urodziły dzieci przed ustaleniem diagnozy (średnio 13,2 lata). Wykonana w tej grupie analiza metodą regresji Coxa, ujawniła wpływ jedynie późniejszego wieku wystąpienia pierwszych objawów SM na czas do osiągnięcia 6 punktów w skali EDSS, co po części pokrywa się z wynikami własnymi [197]. Przytoczone wyniki pokrywają się z obserwacjami własnymi i podkreślają konieczność uwzględnienia wieku wystąpienia pierwszych objawów SM przy analizie wpływu macierzyństwa na postęp niepełnosprawności. Masera i wsp.

wykazali dłuższy czas do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS u kobiet, które urodziły dziecko po rozpoznaniu SM w porównaniu do nieródek. Różnice te ujawniły się zarówno przy analizie krzywych przeżycia jak i w modelu regresji Coxa. W badaniu tym nie uwzględniono jednak kobiet rodzących przed rozpoznaniem SM, ze względu na dużą heterogenność tej podgrupy, co po części utrudnia porównanie z wynikami własnymi [199]. Z kolei Teter i wsp. stwierdzili znacząco dłuższy czas do osiągnięcia EDSS=6 u kobiet posiadających potomstwo w porównaniu do nieródek, jednak różnice te dotyczyły jedynie RRMS i nie były obserwowane w postępujących wariantach choroby [197]. D’hooghe i wsp. stwierdzili również dłuższy czas do osiągnięcia EDSS=6 u kobiet z RRMS, które urodziły co najmniej dwoje dzieci niż u nieródek. Efektu takiego nie obserwowano u kobiet z PPMS [198]. Z przytoczonych powyżej badań można wnioskować, że ocena wpływu urodzenia dziecka na długoterminowy postęp niepełnosprawności kobiet z SM powinna uwzględniać czas porodu (przed rozpoznaniem vs po rozpoznaniu), czas od diagnozy SM do porodu, wiek wystąpienia pierwszych objawów SM oraz wariant choroby. W materiale własnym wszystkie te parametry okazały się istotne statystycznie w analizie funkcji przeżycia Kaplana-Meiera. Jednak przeprowadzona dla grupy własnej analiza wieloczynnikowa ujawniła wpływ jedynie pierwotnie postępującej postaci choroby oraz późniejszego początku SM na krótszy czas do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS. Biorąc pod uwagę fakt, że żadna kobieta z PPMS w grupie własnej nie urodziła dziecka po ustaleniu diagnozy protekcyjny wpływ porodów po tym czasie dotyczył jedynie kobiet z RRMS. W ocenianych kohortach kobiet z rzutowo-remisyjnym i postępującymi wariantami SM zarówno Teter i wsp. jak również D’hooghe i wsp. nie wyodrębnili podgrupy kobiet rodzących po rozpoznaniu choroby [197, 198]. Nie może więc dziwić fakt, że wpływ ciąży na długoterminowy postęp niepełnosprawności w SM wciąż pozostaje bardzo kontrowersyjny [196]. W wynikach własnych analiza wieloczynnikowa ujawniła większe ryzyko osiągnięcia EDSS=4 wraz ze wzrostem całkowitej liczby porodów. Wynik ten wymaga niezwykle ostrożnej interpretacji, gdyż dotyczy on kobiet z wszystkimi analizowanymi wariantami choroby (w momencie badania przebieg postępujący – SPMS lub PPMS obserwowano u 36,8% badanych) i nie uwzględnia osobnej oceny ryzyka dla porodów przed i po ustaleniu rozpoznania. Dodatkowo w badanej grupie wzrost całkowitej liczby porodów wpływał na późniejsze wystąpienie pierwszych objawów SM oraz mniejsze

prawdopodobieństwo remisji objawów pierwszego rzutu choroby, a oba te parametry były związane z skróceniem czasu do osiągnięcia EDSS=4. Naturalnym wydaje się zatem pytanie czy kobiety z SM, które decydują się na macierzyństwo wyjściowo nie mają bardziej łagodnego przebiegu choroby [199]. W materiale własnym macierzyństwo planowały jedynie kobiety z początkowym przebiegiem RRMS i nie stwierdzono różnicy czasu do osiągnięcia 4 i 6 punktów w skali EDSS pomiędzy nimi a kobietami nie rozważającymi macierzyństwa po rozpoznaniu SM. Jokubaitis i wsp. oceniając kobiety z RRMS poddane kuracji DMD ujawnili protekcyjny wpływ stosowanego leczenia oraz urodzenia dziecka po rozpoznaniu SM na 10-letni postęp niepełnosprawności, co po części pokrywa się z wynikami własnymi [200]. Reasumując można stwierdzić, że dostępne badania analizujące wpływ macierzyństwa na postęp niepełnosprawności kobiet z SM oceniały kohorty obejmujące różne warianty kliniczne choroby, jedynie kobiety z RRMS lub nie wyodrębniały poszczególnych wariantów [197,198, 199]. Tym samym celem uniknięcia sprzecznych doniesień w przyszłości racjonalne wydaje się ujednolicenie ocenianych parametrów klinicznych, jak również uwzględnianych aspektów macierzyństwa na długoterminowy postęp niepełnosprawności w SM.

Ujednoliconej oceny wymagają również społeczno-ekonomiczne aspekty macierzyństwa w przebiegu SM. W materiale własnym największy odsetek kobiet (blisko 70%) zamieszkiwał tereny miejskie – najczęściej miasta powyżej 50 tysięcy mieszkańców. Wśród mieszkanek dużych miast odnotowano największy odsetek nieródek i tam także najczęściej mieszkaly kobiety planujące ciążę po rozpoznaniu SM. Nie stwierdzono zależnych od miejsca zamieszkania różnic w liczebności posiadanego potomstwa oraz wieku porodów, a największy odsetek badanych deklarował 3-osobowe gospodarstwa domowe. Według danych uzyskanych z badania ankietowego przeprowadzonego przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego odsetek pacjentów z SM zamieszkujący wsie i miasta poniżej 20 tysięcy mieszkańców wynosił 27% i najwięcej chorych w tej grupie (31,6%) posiadało 3-osobowe gospodarstwa domowe [201]. Z kolei w grupie Bartnika i wsp. odsetek kobiet z SM zamieszkujących tereny wiejskie wynosił jedynie 13,8% [129]. Obszary wiejskie stanowią 93% obszaru Polski, a obserwowana w ostatnich latach poprawa infrastruktury, dostępu do edukacji oraz opieki medycznej skutkuje tendencją wzrostową liczebności mieszkańców wsi [202, 203]. Według danych Głównego Urzędu

Statystycznego (GUS) z 2018 roku, 40% ludności w Polsce zamieszkiwało tereny wiejskie [204]. Tym samym w materiale własnym odsetek kobiet mieszkających na wsi jest niższy niż w populacji ogólnej, co może wynikać z wykazanej w badaniach innych autorów czasowej migracji młodych i dobrze wykształconych kobiet do miast [203, 205]. Analiza Kaplana-Meiera nie ujawniła wpływu miejsca zamieszkania badanych kobiet na czas do osiągnięcia odpowiednio 4 i 6 punktów w skali EDSS. Z kolei przeprowadzona analiza wieloczynnikowa ujawniła większe ryzyko osiągnięcia EDSS=4 przez kobiety mieszkające na wsi niż w mieście. Flemmen i wsp. wykazali częstsze występowanie SM wśród mieszkańców rejonów wiejskich okręgu Telemark w Norwegii i zwrócili uwagę na młodszy wiek oraz lepszy dostęp do DMD wśród mieszkańców dużych aglomeracji miejskich [206]. W materiale własnym obserwowano jedynie znacząco częstsze korzystanie z DMD II przez mieszkanki miast niż terenów wiejskich, a nie ujawniono zależnej od miejsca zamieszkania różnicy wieku i częstości stosowania DMD I. Uwzględniając fakt, iż zaledwie 11 kobiet z grupy własnej stosowało DMD II trudno jest wytłumaczyć stwierdzony wpływ miejsca zamieszkania na czas do EDSS=4.

W grupie własnej zdecydowana większość kobiet pozostawała w związku z drugą osobą w momencie badania, a najczęściej były to związki małżeńskie zawarte przez ustalenie diagnozy SM. Według danych GUS w populacji polskiej w 2011 roku odsetek kobiet zamężnych wynosił 53,7%, samotnych - 24,3%, a owdowiałych - 15,5% [207]. Z kolei w grupie Bartnika i wsp. odsetek kobiet zamężnych wynosił 50,5% [129]. W kontekście przytoczonych danych odsetek osób pozostających w związku, zwłaszcza małżeńskim był znacząco wyższy w grupie własnej (85,9%), co po części może wynikać z różnic w przedziałach wiekowych oraz średnim wieku badanych osób - GUS od 15 roku życia (mediana 38,1 lat), Bartnik i wsp. od 18 do 62 roku życia (średnia $34,6 \pm 9,2$ lat) [129, 106]. Tym niemniej wysoki odsetek kobiet pozostających w związku małżeńskim w grupie własnej przy medianie czasu trwania SM wynoszącej 8 lat może budzić optymizm. Mediana liczby potomstwa kobiet pozostających w związku małżeńskim była dwukrotnie wyższa niż kobiet samotnych i pozostających w związkach partnerskich. Stwierdzona różnica mogła być konsekwencją starszego wieku mężatek oraz znacząco dłuższego czasu trwania związków małżeńskich niż partnerskich. Posiadanie potomstwa zmniejszało ryzyko rozpadu związku kobiet z SM, choć nie wpływało znacząco na wzajemne relacje pomiędzy partnerami. W badanej

grupie większość kobiet nie deklarowała zmiany relacji z partnerem po rozpoznaniu SM. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w niskim odsetku związków, które uległy rozpadowi z powodu choroby (7,6%). Co ciekawe nie stwierdzono istotnej różnicy stopnia niepełnosprawności pomiędzy kobietami pozostającymi w związku a tymi, które rozstały się z partnerem życiowym z powodu SM. Według danych GUS w Polsce 32,6% związków małżeńskich kończy się rozwodem [204]. W grupie Jaracz i wsp. odsetek osób rozwiedzionych wśród 210 badanych z SM wynosił 7%, co pozostaje w zbieżności z wynikami własnymi [208]. Landfeldt i wsp. w oparciu o szwedzki rejestr SM wykazali wyższe ryzyko rozwodu jedynie dla chorych mężczyzn, a zależności takiej nie stwierdzono dla kobiet z tą jednostką chorobową [207]. Pflieger i wsp. również wykazali większe ryzyko rozwodu u mężczyzn z SM, lecz nie ujawnili takiej zależności dla chorych kobiet. W grupie tej brak potomstwa zwiększał ryzyko rozwodu u badanych z początkiem choroby poniżej 36 roku życia, co może potwierdzać protekcyjny wpływ posiadania dzieci na trwałość związku stwierdzony w materiale własnym [210]. W kontekście korzystnego wpływu pozostawania w związku z drugą osobą postęp niepełnosprawności kobiet z grupy własnej, wszystkie czynniki wpływające na jego trwałość wydają się mieć szczególnie istotne znaczenie. Ponadto badane kobiety najczęściej wskazywały partnera życiowego jako osobę będącą głównym wsparciem w codziennym życiu z chorobą. W dalszej kolejności jako główne wsparcie wskazywano rodziców, a następnie dzieci. Costa i wsp. potwierdzili, że wsparcie osób z najbliższego otoczenia istotnie wpływało na zależną od stanu zdrowia jakość życia u pacjentów z SM [211]. W materiale własnym dzieci były wskazywane jako główne wsparcie w codziennym życiu z SM znacząco częściej przez kobiety powyżej 50 roku życia, co może sugerować powolne zastępowanie i odciążanie w tej roli partnera życiowego przez dorastające potomstwo. Rodzice byli wskazywani jako główne wsparcie w chorobie przez kobiety samotne, pozostające w związkach partnerskich oraz nieródki, co mogło wynikać z młodszego wieku oraz częstszego braku potomstwa w tych podgrupach. W kontekście pozytywnego wpływu wsparcia społecznego na funkcjonowanie fizyczne i mentalne pacjentów z SM niezwykle istotne pozostają relacje z najbliższym otoczeniem [208, 212]. Rosiak i Zagożdżon wykazali, że kobiety z SM są mniej narażone na brak społecznego wsparcia niż mężczyźni obciążeni tą jednostką chorobową postulując większą otwartość emocjonalną kobiet i większą predyspozycję do tworzenia różnorodnych relacji społecznych [213]. W materiale

własnym większość badanych nie deklarowała zmian w relacjach z innymi niż partner życiowy członkami najbliższej rodziny. Posiadanie potomstwa nie wpływało na istotnie na te relacje, a kobiety deklarujące ich pogorszenie miały wyższy stopień niepełnosprawności. Podczas oceny relacji kobiet z SM z najbliższą rodziną nie sposób nie wspomnieć o obawach przed wystąpieniem choroby u potomstwa. W grupie własnej odsetek kobiet posiadających krewnych z rozpoznaniem SM wynosił 15,1% i był zbliżony do danych raportowanych przez Harirchian i wsp., którzy ocenili globalną częstość występowania postaci rodzinnej SM na 12,6% [214]. Postać rodzinną SM rozpoznaje się najczęściej po stwierdzeniu co najmniej dwóch zachorowań w najbliższej rodzinie [215]. Tym samym odsetek postaci rodzinnych nie odnosi się bezpośrednio do ryzyka rozwoju choroby u potomstwa kobiety z SM. Salehi i wsp. oceniając kohortę irańskich pacjentów z SM stwierdzili występowanie postaci rodzinnej u 13,04% badanych, najczęściej wśród krewnych pierwszego stopnia, co pozostaje w zgodności z obserwacjami własnymi. Jednocześnie autorzy wykazali znacząco większe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby u dzieci kobiet niż mężczyzn z SM (7,99% vs 2,34%) [215]. W grupie własnej żadna kobieta z rozpoznaniem SM nie deklarowała obaw związanych z możliwością wystąpienia choroby u potomstwa jako przyczyny zaniechania planów macierzyńskich.

W materiale własnym stwierdzono istotne statystycznie różnice wieku, posiadania potomstwa, liczby porodów oraz planów macierzyńskich względem poziomu wykształcenia. Kobiety z wykształceniem wyższym najczęściej posiadały dwoje dzieci, choć znacząco później rodziły pierwsze i drugie dziecko w porównaniu do kobiet z niższymi poziomami wykształcenia. Wśród badanych z wykształceniem wyższym odnotowano również największy odsetek nieródek oraz kobiet rozważających macierzyństwo po rozpoznaniu SM, co w znacznej mierze wynikało z ich młodszego wieku. Pomimo tego nie obserwowano znaczących różnic w poziomie wykształcenia pomiędzy kobietami rodzącymi po rozpoznaniu SM, co może odzwierciedlać niezależne od poziomu wykształcenia obawy przed porodem u kobiet z chorobami przewlekłymi i wskazywać na konieczność wsparcia informacyjnego w tym zakresie [216, 217]. Odsetek osób z wykształceniem wyższym w materiale własnym (38%) był mniejszy niż w grupie Bartnika i wsp. (64,7%), a większy niż w grupie Broli i wsp. (14,5%) [129, 168]. Przytoczone dane wskazują na konieczność uwzględniania różnic poziomu wykształcenia pomiędzy poszczególnymi kohortami kobiet z SM, które w

znacznej mierze są konsekwencją różnic wieku oraz dostępności edukacji w regionach zamieszkania osób badanych. W grupie własnej wśród kobiet z wykształceniem podstawowym, które były starsze od badanych z innymi poziomami wykształcenia, największy odsetek posiadał troje dzieci. Obserwowano również istotne statystycznie różnice czasu do osiągnięcia EDSS=4 względem poziomu wykształcenia. Najwcześniej niepełnosprawność równoważną 4 punktom w skali EDSS osiągały kobiety z wykształceniem podstawowym, a najpóźniej z wykształceniem wyższym. Stwierdzone różnice mogą wynikać z młodszego wieku oraz mniejszego odsetka postępujących wariantów choroby u kobiet z wykształceniem wyższym w porównaniu do tych z wykształceniem podstawowym. Nie obserwowano natomiast wpływu wykształcenia na czas do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 6 punktom w skali EDSS. Dane na temat wpływu poziomu wykształcenia i funkcjonowania poznawczego na postęp niepełnosprawności w SM wykazują efekt zależny od postaci choroby. W badaniu D'hooghe i wsp. co najmniej 12 letni okres edukacji zmniejszał ryzyko osiągnięcia EDSS=6 jedynie u pacjentów z RRMS, natomiast u chorych z PPMS ryzyko osiągnięcia tego stopnia niepełnosprawności zwiększało się wraz z dłuższym czasem kształcenia [218]. Z kolei Carotenuto i wsp. wykazali niekorzystny wpływ pogorszenia parametrów kognitywnych (uwaga i przetwarzanie informacji) ocenianych w momencie zachorowania na zwiększenie ryzyka postępu niepełnosprawności u pacjentów z RRMS o wczesnym początku choroby (<25 roku życia) [219].

W badanej grupie stwierdzono zależność aktywności zawodowej w momencie badania od poziomu wykształcenia. Największy odsetek osób pracujących stwierdzono wśród kobiet z wykształceniem wyższym. Z kolei wśród kobiet z niższymi poziomami wykształcenia, największy odsetek zakończył pracę zawodową przed oceną w niemniejszym badaniu. Różnice te mogą po części wynikać z młodszego wieku kobiet z wykształceniem wyższym, jak również z różnego stopnia przygotowania merytorycznego do wykonywanej pracy (68,5% badanych pracowało w zawodzie zgodnym z kierunkiem wykształcenia). Posiadanie potomstwa znacząco wpływało na rozkład aktywności zawodowej kobiet w momencie badania. Kobiety posiadające potomstwo stanowiły największy odsetek wśród tych badanych, które rozpoczęły pracę zawodową przed ustaleniem diagnozy SM. Z kolei nieródki dominowały wśród kobiet niepracujących oraz tych, które rozpoczęły pracę po ustaleniu rozpoznania. Stwierdzone różnice mogły być konsekwencją młodszego wieku nieródek oraz wyższego poziomu

wykształcenia w porównaniu do kobiet posiadających potomstwo. Prawdopodobnie czynnik wieku miał również wpływ na wydłużenie czasu do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS u kobiet, które rozpoczęły pracę po rozpoznaniu SM. Koziarska i wsp. stwierdzili znacząco gorszy poziom wykształcenia, starszy wiek, większy stopień niepełnosprawności oraz większą liczbę posiadanego potomstwa wśród niepracujących pacjentów w porównaniu do osób aktywnych zawodowo, co w znacznej mierze pokrywa się z obserwacjami własnymi. W grupie Koziarskiej i wsp. odsetek kobiet wynosił 65% i nie stwierdzono istotnie statystycznego wpływu płci na aktywność zawodową badanych [220]. Odsetek kobiet aktywnych zawodowo w materiale własnym był niższy niż w grupie Koziarskiej i wsp. (59,2%) oraz Bartnika i wsp. (64,7%). Różnice te mogą wynikać z wyższego średniego wieku, większego stopnia niepełnosprawności oraz dłuższego czasu trwania choroby w grupie własnej [129, 220]. Według raportu „Ready to Work” 80% osób z SM doświadcza utraty pracy w ciągu 15 lat od ustalenia rozpoznania, co podkreśla istotny wpływ czasu trwania choroby na aktywność zawodową pacjentów [221]. Strober i wsp. poza stwierdzeniem negatywnego wpływu czynników demograficznych i klinicznych (starszy wiek, znacząca niepełnosprawność i zmęczenie, dysfunkcje poznawcze) na czas aktywności zawodowej pacjentów z SM, wykazali korzystny wpływ pracy zawodowej na umiejętność radzenia sobie ze stresem oraz poczucie wsparcia społecznego [222]. W grupie własnej stwierdzono dłuższy czas do osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS u kobiet, które kiedykolwiek pracowały zawodowo w porównaniu do kobiet nigdy niepracujących. Najpóźniej wyżej wymienione stopnie niepełnosprawności osiągały kobiety rozpoczynające aktywność zawodową po ustaleniu diagnozy SM, co w przypadku tych badanych mogło wynikać z młodszego wieku. Z kolei wytłumaczenie różnic czasu do EDSS 4 i 6 pomiędzy kobietami, które kiedykolwiek pracowały a nigdy niepracującymi następuje kilku trudności. Po pierwsze, nie wydaje się szczególnie zasadne używanie w tym względzie jedynie argumentu różnicy wieku. Po drugie, zarówno samo podjęcie pracy zawodowej, jak również czas jej trwania są zależne od stopnia niepełnosprawności kobiet z SM. Tym samym kobiety z mniejszą niepełnosprawnością mają większe prawdopodobieństwo dłuższej aktywności zawodowej. Nie można jednak całkowicie wykluczyć korzystnego wpływu pracy zawodowej i związanej z nią mobilizacji zawodowej na spowolnienie postępu niepełnosprawności.

W materiale własnym odnotowano blisko dwukrotnie wyższy odsetek emerytów i rencistów (48,2%) niż w raporcie GUS dla populacji polskiej w 2019 roku (24,2%) [223]. W grupie własnej rencistów było czterokrotnie więcej niż emerytów, co stanowi wyraźne przesunięcie wskaźnika renciści/emeryci w porównaniu do populacji polskiej (w opracowaniu GUS proporcja ta wynosiła 0,1) [223]. Z kolei sam odsetek osób korzystających z renty był w badaniu własnym 15 krotnie wyższy niż dla populacji polskiej (38,4% vs 2,5%), co potwierdza znaczący wpływ SM na wystąpienie niepełnosprawności u młodych dorosłych. W badanej grupie większość kobiet rozpoczęła korzystanie z świadczenia rentowego po rozpoznaniu SM, jednak aż 1/5 otrzymała prawo do tego świadczenia przed ustaleniem diagnozy. Fakt ten mógł wynikać z obecności innych chorób współistniejących (parametr nieoceniany w niniejszym badaniu) lub świadczyć o istnieniu znaczących deficytów neurologicznych, wtórnych do SM, jeszcze przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Posiadanie potomstwa nie miało wpływu na korzystanie z świadczenia rentowego, choć było znacząco wpływało na czas do osiągnięcia odpowiednio 4 i 6 punktów w skali EDSS przez kobiety pobierające i niepobierające renty. W materiale własnym najszybciej oba stopnie niepełnosprawności osiągały kobiety bezdzietne korzystające jednocześnie z świadczenia rentowego a najpóźniej kobiety posiadające potomstwo, które nie otrzymywały tego świadczenia. Kobiety otrzymujące świadczenie rentowe, które posiadały potomstwo osiągały oba stopnie niepełnosprawności nieco później niż nieródki pobierające to świadczenie. Może to po części wynikać z korzystnego wpływu wsparcia ze strony dzieci, którego doświadczały kobiety powyżej 50 roku życia w grupie własnej lub być konsekwencją agresywnego przebiegu SM uniemożliwiającego urodzenie dziecka po rozpoznaniu i zmuszającego do wcześniejszego przejścia na rentę. Zastanawiający jest jednak brak wpływu wariantu SM na korzystanie z świadczenia rentowego, jak również relatywnie krótki czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia korzystania z świadczenia rentowego (mediana 2 lata). W badanej grupie średni EDSS po 5 latach trwania choroby wynosił $2,3 \pm 1,4$ punktu, co może rodzić wątpliwości czy moment przejścia na świadczenie rentowe był całkowicie zasadny. Uwzględniając ten fakt i analizując jednocześnie przebieg krzywych Kaplana-Meiera można zadać pytanie, czy sam fakt korzystania z świadczenia rentowego nie działa demobilizująco na chorych i nie wpływa pośrednio na stopień ich niepełnosprawności. Aspekt ten w opinii autorki

wymaga dalszych badań z jednoczesnym określeniem wpływu pracy zawodowej na postęp niepełnosprawności w SM.

Zarówno aktywność zawodowa, jak i korzystanie z świadczeń społecznych mają bezpośredni wpływ na sytuację materialną badanych kobiet. W grupie własnej największy odsetek kobiet deklarował średnią sytuację materialną. Dobrą sytuację materialną deklarowało 45,8% kobiet, które znacząco później osiągały niepełnosprawność równoważną 4 punktom w skali EDSS niż badane deklarujące gorszą sytuację materialną. Sytuacja materialna badanych kobiet nie różniła się istotnie pomiędzy nieródkami a kobietami posiadającymi potomstwo, jak również pomiędzy pacjentkami rodzącymi raz a tymi, które rodziły co najmniej dwa razy. Nie stwierdzono także wpływu sytuacji materialnej w momencie badania na czas do osiągnięcia EDSS=6. Reasumując posiadanie potomstwa nie pogarsza sytuacji materialnej kobiet z SM, a warunki bytowe mają wpływ na czas do osiągnięcia EDSS=4. Warto jednak nadmienić, że przeprowadzona w niniejszym badaniu ocena parametrów socjo-ekonomicznych miała charakter subiektywny i wielu aspektach zależała od opinii własnej pacjentki. Ponadto ocena sytuacji materialnej nie uwzględniała bezwzględnych wartości miesięcznego/rocznego dochodu przypadającego na gospodarstwo domowe kobiety z SM. Niemniej jednak stwierdzony wpływ parametrów socjo-ekonomicznych na wybrane aspekty macierzyństwa badanych kobiet, jak również na czas do osiągnięcia przez nie niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS podkreśla konieczność ich uwzględniania w codziennej praktyce lekarskiej. Obserwacje własne pozostają w zgodności z badaniami Harding i wsp. oraz Calocer i wsp., które ujawniły niekorzystny wpływ odpowiednio niskiego statusu socjoekonomicznego oraz deprivacji społeczno-ekonomicznej na ryzyko progresji niepełnosprawności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [224, 225].

Całościowa ocena ryzyka narastania niepełnosprawności u kobiet z SM wymaga jednak jednoczesnego uwzględnienia aspektów macierzyństwa, parametrów klinicznych oraz statusu socjo-ekonomicznego. Przeprowadzona w niniejszym badaniu analiza wieloczynnikowa ujawniła największy wpływ wczesnych parametrów klinicznych, takich jak pierwotnie postępujący przebieg choroby oraz późniejszy wiek początku SM, na ryzyko osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS. Wśród aspektów macierzyństwa oraz społeczno-ekonomicznych badanych kobiet obserwowano niekorzystny wpływ całkowitej liczby porodów oraz mieszkania na wsi

na ryzyko osiągnięcia EDSS=4. Niekorzystny wpływ całkowitej liczby porodów na postęp niepełnosprawności mógł wynikać z faktu, iż większość kobiet urodziła dziecko przed rozpoznaniem SM, a większa liczba porodów przed ustaleniem diagnozy wpływała na starszy wiek pierwszej manifestacji klinicznej choroby, co pośrednio mogło zwiększać prawdopodobieństwo PPMS. Stwierdzony niekorzystny wpływ mieszkania na wsi na czas do osiągnięcia EDSS=4 pozostaje trudny do wytłumaczenia i wymaga dalszych badań, najlepiej w oparciu o kohorty o dużej liczebności. Reasumując parametry kliniczne i socjo-ekonomiczne mają wpływ na macierzyństwo kobiet z SM, a wieloczynnikowa analiza postępu niepełnosprawności powinna uwzględniać wszystkie powyższe aspekty.

Ograniczenia badania

Prezentowana praca ma kilka ograniczeń. Pierwszym jest jej retrospektywny charakter, co m.in. uniemożliwiało wiarygodną analizę klinicznej aktywności SM w roku poprzedzającym koncepcję, w czasie ciąży oraz podczas porodu. Kolejnym ograniczeniem jest relatywnie mała grupa chorych, co może przekładać się na mniejszą siłę statystyczną uzyskanych wyników. Poza tym większość badanych kobiet urodziła pierwsze dziecko przed rozpoznaniem SM, a poród po ustaleniu diagnozy odnotowano jedynie u 7,9% kobiet. Kolejnym ograniczeniem jest subiektywna ocena zarówno w odniesieniu do relacji partnerek z osobami z najbliższego otoczenia jak i ich sytuacji ekonomicznej. Jako, że SM powoduje zarówno niepełnosprawność ruchową jak i deficyt funkcji poznawczych, brak oceny funkcji poznawczych należy również zaliczyć do ograniczeń badania. Relatywnie krótki czas stosowania DMD przez kobiety z grupy badanej nie upoważniał do oceny wpływu tego leczenia na aktywność choroby i długotrwały postęp niepełnosprawności. Z uwagi na małą liczbę porodów przedwczesnych w materiale własnym nie analizowano częstości ich występowania w różnych wariantach SM.

8. Wnioski

1. Większość badanych kobiet była mieszkankami miast, pozostawała w związku z partnerem życiowym, posiadała wykształcenie średnie i deklarowała średnią sytuację materialną. Rozkład wariantów SM, charakter pierwszych objawów, jak również czynniki demograficzne i kliniczne wpływające na długoterminowy postęp niepełnosprawności w grupie badanej pokrywały się z globalnie raportowanym wzorcem naturalnego przebiegu choroby.
2. Nieródki stanowiły blisko 1/3 grupy badanej i znacząco różniły się od kobiet posiadających potomstwo pod względem aspektów klinicznych i socjo-ekonomicznych przebiegu choroby.
3. Po rozpoznaniu SM dziecko urodziło 7,9% kobiet, wszystkie z rzutowo-remitującym początkiem choroby. Wśród nich dominowały kobiety, które w momencie diagnozy były w wieku poniżej 30 lat, nie posiadały potomstwa i deklarowały plany macierzyńskie. Rozwiązanie ciąży po rozpoznaniu SM najczęściej przeprowadzono drogą cięcia cesarskiego.
4. Urodzenie dziecka przed rozpoznaniem SM opóźniało wystąpienie pierwszej manifestacji klinicznej choroby. Wraz ze wzrostem całkowitej liczby porodów obserwowano zwiększenie ryzyka osiągnięcia niepełnosprawności równoważnej 4 punktom w skali EDSS. Jedynie kobiety, które urodziły dziecko po rozpoznaniu SM miały znacząco później osiągały EDSS 4 i 6. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej wydłużało czas do osiągnięcia EDSS=4, a wyłączenie karmienia dziecka piersią nie wpływało na długoterminowy postęp niepełnosprawności.
5. Nie stwierdzono zależnych od miejsca zamieszkania różnic w liczebności posiadanego potomstwa oraz wieku kolejnych porodów. Posiadanie potomstwa nie wpływało na sytuację materialną kobiet w momencie badania.

9. Streszczenie

Wstęp: Rozpoznanie stwardnienia rozsianego (sclerosis multiplex – SM) przypada na czas największych zdolności rozrodczych kobiet, wpływając na ich plany macierzyńskie oraz społeczno-ekonomiczne aspekty codziennego życia. Z tego powodu wyznaczono następujące cele badania: charakterystykę kliniczną, demograficzną i socjo-ekonomiczną badanych kobiet z wskazaniem czynników wpływających na postęp niepełnosprawności; określenie profilu klinicznego i socjo-ekonomicznego nieródek; określenie profilu klinicznego i socjo-ekonomicznego kobiet rodzących po rozpoznaniu SM z uwzględnieniem sposobu rozwiązania ciąży; ocenę wpływu porodów, stosowania antykoncepcji hormonalnej oraz wyłącznego karmienia piersią na długoterminowy postęp niepełnosprawności badanych; ocenę wpływu macierzyństwa na społeczne i ekonomiczne aspekty przebiegu choroby.

Materiał i metody: Badanie obserwacyjne, o retrospektywnym charakterze, oceniające 305 kobiet z SM konsultowanych w Poradni Neurologicznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej - „Sanitas” Lekarze Specjaliści Sp. z o.o. w Bydgoszczy pomiędzy 31.10.2016 a 30.04.2020. Kryteriami włączenia do badania były: rozpoznanie SM w oparciu o zmodyfikowane kryteria McDonald’a z 2010 roku oraz ukończenie 18 roku życia. Kryteria wykluczające obejmowały czas trwania SM od rozpoznania krótszy niż 6 miesięcy, brak świadomej i dobrowolnej zgody na udział w badaniu. Dane demograficzne, kliniczne i socjo-ekonomiczne pozyskano z badania ankietowego oraz dostępnej dokumentacji medycznej. Niepełnosprawność kobiet oceniano w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale – EDSS).

Wyniki: W momencie badania średni wiek kobiet wynosił $43,1 \pm 12,6$ lat, a średnia punktacja EDSS $3,5 \pm 1,69$. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów SM wynosił $32,4 \pm 10,9$ lata. Leczenie immunomodulacyjne stosowało 33,8% badanych. Początkowy przebieg rzutowo-remitujący odnotowano u 274 (89,8%) kobiet, z których 80 (26,2%) doświadczyło konwersji do postaci wtórnie postępującej. Pierwotnie postępujące SM stwierdzono u 31 (10,2%) badanych. Większość kobiet mieszkała w miastach (69,9%), pozostawała w związku z partnerem życiowym (85,9%), deklarowała średnią sytuację materialną (48,2%) i pozostawała aktywna zawodowo (51%). Nieródki stanowiły 31,1% grupy badanej i w porównaniu do kobiet posiadających potomstwo były

znacząco młodsze, lepiej wykształcone, częściej mieszkwały w dużych miastach, miały krótszy czas trwania choroby, częściej przebieg rzutowo-remitujący, niższy stopień niepełnosprawności, częściej podejmowały aktywność zawodową po rozpoznaniu SM, częściej doświadczały rozpadu związku z partnerem życiowym i rzadziej pozostawały w związkach małżeńskich. Kobiety, które urodziły dziecko przed diagnozą SM znacząco później doświadczały pierwszych objawów choroby. Po rozpoznaniu SM dziecko urodziły 24 (7,9%) kobiety, w tym większość (58,3%) drogą cięcia cesarskiego. Wszystkie kobiety rodzące dzieci po rozpoznaniu SM miały rzutowo-remitujący wariant choroby, a w momencie diagnozy najczęściej były w wieku <30 lat, nie posiadały potomstwa oraz deklarowały plany macierzyńskie. Wśród nich 83,3% karmiło dziecko wyłącznie piersią przez pierwsze 6 miesięcy od porodu, co jednak nie wpływało na długotrwały postęp niepełnosprawności. Antykoncepcję stosowało łącznie 127 (41,6%) kobiet, w tym zdecydowana większość (81,1%) doustną antykoncepcję hormonalną. Stosowanie tej formy antykoncepcji wydłużało czas do osiągnięcia EDSS=4. Ryzyko osiągnięcia EDSS=4 wzrastało wraz z wyższą całkowitą liczbą porodów. Jedynie kobiety, które urodziły dziecko po rozpoznaniu SM później doświadczały niepełnosprawności równoważnej 4 i 6 punktom w skali EDSS. Pierwotnie postępujący wariant SM, wiek pierwszych objawów >50 roku życia, niepełna remisja objawów pierwszego rzutu, wieloogniskowy początek choroby, nieposiadanie partnera życiowego, brak aktywności zawodowej, jak również korzystanie przez nieródki z świadczenia rentowego znacząco skracały czas do osiągnięcia 4 i 6 punktów w skali EDSS. Wyższe ryzyko osiągnięcia EDSS=4 stwierdzono u kobiet mieszkających na wsi. Ten stopień niepełnosprawności znacząco wcześniej osiągały również kobiety z wykształceniem podstawowym oraz badane deklaruujące gorszą sytuację materialną.

Wnioski: Decyzja o macierzyństwie po rozpoznaniu SM zależała od czynników demograficznych, aspektów klinicznych i socjo-ekonomicznych przebiegu choroby. Największy wpływ na długoterminowy postęp niepełnosprawności wywierał wariant kliniczny SM. Urodzenie dziecka po rozpoznaniu SM wpływało na mniejszą dynamikę narastania niepełnosprawności.

Summary

Introduction: The diagnosis of multiple sclerosis (SM) mostly affects women at the time of the greatest reproductive potential, influencing their maternal plans and socio-economic aspects of everyday life. Therefore, this study aimed to determine: clinical, demographic and socio-economic characteristics of the investigated women with an indication of factors influencing the disability progression; clinical and socio-economic profile of nulliparous women; clinical and socio-economic profile of women giving birth after SM diagnosis with taken into consideration delivery type; the impact of childbirth, the use of hormonal contraception and exclusive breastfeeding on the long-term disability progression; the impact of motherhood on the social and economic aspects of the disease.

Material and methods: A retrospective observational study involved 305 SM women, consulted at the Neurological Outpatient Clinic - "Sanitas" Lekarze Specjaliści Sp. z o.o. in Bydgoszcz between October 31, 2016 and April 30, 2020. Inclusion criteria were: SM diagnosis based on the revised 2010 McDonald criteria and age greater than or equal to 18 years. Exclusion criteria were: SM duration from the diagnosis shorter than 6 months and lack of informed consent to participate in the study. Demographic, clinical and socio-economic data were obtained from a questionnaire survey and available medical records. Disability of patients was determined in accordance with the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Results: At the time of the study, the mean age of the women was $43,1 \pm 12,6$ years, and the mean EDSS score was $3,5 \pm 1,69$. The mean age of SM onset was $32,4 \pm 10,9$ years. Disease modifying drugs were used by 33,8% of the respondents. The initial relapsing-remitting course was reported in 274 (89,8%) women, 80 (26,2%) of whom experienced conversion to secondary progressive phase. Primary progressive SM was noted in 31 (10.2%) patients. Most of the women lived in cities (69,9%), were in a relationship with a life partner (85,9%), declared an average financial situation (48.2%) and remained professionally active (51%). Nulliparous women represented 31,1% of the studied group and, compared to women with children, were significantly younger, better educated, more often lived in large cities, had a shorter duration of the disease, more often relapsing-remitting variant of the disease, lower degree of disability, more often

started their professional activity after SM diagnosis, more often experienced the breakdown of their relationship with their life partner and less frequently remained in marital relationships. Women who had children before SM diagnosis experienced the disease onset significantly later than childless women. After SM diagnosis, 24 (7,9%) women gave the birth and most of them (58,3%) via caesarean section. All women giving birth after SM diagnosis had relapsing-remitting disease variant, and at the time of diagnosis they were mainly <30 years old, had no offspring and declared maternal plans. 83,3% of them, breastfed the child exclusively for the first 6 months, which, did not affect the long-term disability progression. Contraception was used by a total of 127 (41,6%) women, and the vast majority (81,1%) of them used oral contraceptives. Women who used oral contraceptives had longer time to reach EDSS = 4. Risk of attaining EDSS = 4 increased with the higher total number of deliveries. Only women who gave birth after SM diagnosis had longer time to assignment disability equal to 4 and 6 points on the EDSS. Primary progressive SM, age of first symptoms > 50 years of age, incomplete remission of the first relapse, multifocal disease onset, lack of life partner, professional inactivity, as well as the use of disability benefits by nulliparous women significantly shortened the time to reach 4 and 6 points on the EDSS. Women living in rural areas had higher risk of attaining EDSS = 4. This disability level was reached significantly earlier by women with primary education and respondents declaring a worse financial situation.

Conclusions: Maternal decisions after SM diagnosis depended on demographic, clinical and socio-economic parameters of the disease course. SM variant had the greatest impact on the long-term disability progression. Childbirth after SM diagnosis delayed acceleration of the disability.

10. Piśmiennictwo:

1. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101452. doi: 10.1016/j.msard.2019.101452
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, i wsp. ECTRISM/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120.
3. Compston, A, Confavreux, C. The distribution of multiple sclerosis. W: McAlpine's multiple sclerosis. Pod redakcją: A. Compston, C. Confavreux, H. Lassman, et al., Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2005, 4th ed., pp. 71– 111.
4. Orrell R.W. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *Journal of the Royal Society Of Medicine* 2005; Volume 98 (6): 289.
5. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020)
6. Walton C, King R, Rechtman L, i wsp. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-1821.
7. Potemkowski A. Multiple sclerosis in Poland and worldwide– epidemiological considerations. *Aktualn Neurol*. 2009;9:91–7.
8. Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, i wsp. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Apr; 21:51-55.
9. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2017 Jan-Feb;51(1):82-85.
10. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 25–36.

11. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3: 709–18.
12. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, i wsp. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293: 2496–500.
13. Simpson S Jr, der Mei IV, Taylor B. The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: Biology and Biochemistry, Epidemiology and Potential Roles in Treatment. *Med Chem.* 2018 Feb 6;14(2):129-143
14. Simpson S. Jr., Blizzard L., Otahal P., Van der Mei I., Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(10): 1132-41
15. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell* vol. 175,6 (2018): 1679-1687.e7.
16. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, I wsp. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003926 doi.org/10.1371/journal.pgen.1003926
17. Legroux L, Arbour N. Multiple Sclerosis and T Lymphocytes: An Entangled Story. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10(4):528-546.
18. Planas R, Metz I, Ortiz Y I wsp. Central role of Th2/Tc2 lymphocytes in pattern II multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Sep;2(9):875-93.
19. Korn T, Mitsdoerffer M, Kuchroo V.K. Immunological basis for the development of tissue inflammation and organ-specific autoimmunity in animal models of multiple sclerosis. *Results Probl Cell Differ.* 2010; 51: 43-74.
20. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):406-19.

21. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4⁺ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2016; 15: 198–209.
22. Schirmer L, Srivastava R, Hemmer B. To look for a needle in a haystack: the search for autoantibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 271–79.
23. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636.
24. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):169-80.
25. Burton EV, Greenberg BM, Frohman EM. Optic neuritis: a mechanistic view. *Pathophysiology* 2011; 18: 81–92.
26. Irvine KA, Blakemore WF. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain* 2008; 131: 1464–77.
27. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 280–91.
28. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 647–56.
29. Eshaghi A, Prados F, Brownlee W, I wsp. Deep grey matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210–22.
30. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 183-93.
31. Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol*. 2020 Aug;19(8):678-688.
32. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, i wsp. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552-68.
33. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, i wsp. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–31.

34. McDonald WI, Compston A, Edan G, I wsp. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1): 121-7.
35. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, i wsp. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
36. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 281–88.
37. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–74.
38. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1336-1346.
39. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, i wsp. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
40. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444– 1452.
41. https://www.neurostatus.net/media/specimen/Definitions_0410-2_s.pdf
12.12.2020
42. Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis - Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(3):261-263.
43. Weinstock-Guttman B, Medin J, Khan N, MS-MRIUS Study Group, i wsp. Assessing 'No Evidence of Disease Activity' Status in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Fingolimod in Routine Clinical Practice: A Retrospective Analysis of the Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA (MS-MRIUS) Study. *CNS Drugs*. 2018 Jan;32(1):75-84.

44. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Jun;25(3):655-669.
45. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6(4):267–273.
46. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(3):362–365.
47. Lević Z, Micić D, Nikolić J, i wsp. Short-term high dose steroid therapy does not affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in relapsing multiple sclerosis patients. Clinical assessment by the insulin tolerance test. *J Endocrinol Invest* 1996;19(1):30–34.
48. Cortese I, Chaudhry V, So YT, i wsp. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76(3):294–300.
49. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> 15.12.2020
50. Mayer L, Kappos L, Racke MK, i wsp. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May; 30:236-243.
51. Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, i wsp. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics*. 2020 Jul;17(3):994-1004.
52. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):449-457.
53. Whitacre CC, Reingold SC, O’Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999; 283: 1277–1278.

54. Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult Scler*. 2018 Jan;24(1):22-31.
55. Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb 13;115(7): E1520-E1529.
56. Voskuhl RR. The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Mult Scler*. 2020;26(5):554-560.
57. Itoh Y, Golden LC, Itoh N, et al. The X-linked histone demethylase Kdm6a in CD4⁺ T lymphocytes modulates autoimmunity. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3852-3863.
58. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, i wsp. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med*. 2008 May 12;205(5):1099-108.
59. Nielsen NM, Harpsøe M, Simonsen J, i wsp. Age at Menarche and Risk of Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study Based on the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*. 2017 Apr 15;185(8):712-719.
60. Pakpoor J, Goldacre R, Schmierer K, Giovannoni G, Goldacre MJ. Testicular hypofunction and multiple sclerosis risk: a record-linkage study. *Ann Neurol*. 2014 Oct;76(4):625-8.
61. Bove R, Musallam A, Healy BC, i wsp. Low testosterone is associated with disability in men with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(12):1584-92.
62. Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, i wsp.. Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Neurol*. 2007 May;64(5):683-8.
63. Saldanha CJ, Remage-Healey L, Schlinger BA. Synaptocrine signaling: steroid synthesis and action at the synapse. *Endocr Rev*. 2011;32(4):532-549.
64. Remage-Healey L, Saldanha CJ, Schlinger BA. Estradiol synthesis and action at the synapse: evidence for "synaptocrine" signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011 Sep 29;2:28.

65. Bebo BF Jr, Fyfe-Johnson A, Adlard K, Beam AG, Vandenbark AA, Offner H. Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse strains. *J Immunol.* 2001 Feb 1;166(3):2080-9.
66. Matejuk A, Adlard K, Zamora A, Silverman M, Vandenbark AA, Offner H. 17 beta-estradiol inhibits cytokine, chemokine, and chemokine receptor mRNA expression in the central nervous system of female mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 2001 Sep 15;65(6):529-42.
67. Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Meyer M, i wsp. Protective effects of progesterone administration on axonal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res.* 2009 Aug 4;1283:177-85.
68. Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Gierman L, i wsp. Steroid protection in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(1):76-83.
69. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, i wsp. Oral contraceptives combined with interferon β in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Jun 18;2(4): e120. doi: 10.1212/NXI.0000000000000120
70. Khalid R. Contributing factors in multiple sclerosis and the female sex bias. *Immunol Lett.* 2014; 162:223–232.
71. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8:255–263.
72. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1039–1043.
73. Ribbons KA, Shirani A, Zhao Y, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. Temporal trends of disability progression in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada (1975-2009). *Mult Scler.* 2012 Apr;18(4):442-50.
74. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, i wsp. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary

- Progressive MS. PLoS One. 2015 Jun 5;10(6):e0122686. doi: 10.1371/journal.pone.0122686.
75. Douglas LH, Jorgensen CL. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1948 Feb;55(2):332-6.
 76. Manouchehri E, Najafi TF, Saeedi M, et al. Menstrual pattern in women with multiple sclerosis. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility,* 2017;19 (38). pp. 42-47.
 77. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, i wsp. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70(1):41-50
 78. Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess.* 2020;9(1):20-36.
 79. Roux T, Courtillot C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol.* 2015;262(4):957-60.
 80. Ferraro D, Simone AM, Adani G, i wsp. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci.* 2017 Aug;38(8):1453-1459.
 81. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, i wsp. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler.* 2013 Mar;19(3):351-8.
 82. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet.* 2008; 372(9648): 1502–1517
 83. Dymment D, Ebers G, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2004; 3(2): 104–110.
 84. Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, i wsp. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol.* 2000; 48(6): 927–931.
 85. Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36 Suppl:S38-41.

86. Langer-Gould A, Garren H, Slansky A, Ruiz PJ, Steinman L. Late pregnancy suppresses relapses in experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence for a suppressive pregnancy-related serum factor. *J Immunol.* 2002 Jul 15;169(2):1084-91.
87. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):285-91.
88. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, i wsp. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol.* 2002 Oct;52(4):421-8.
89. Voskuhl RR, Wang H, Wu TC, i wsp. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):35-46.
90. Takahashi K, Manabe A, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K. Efficacy, and safety of oral estriol for managing postmenopausal symptoms. *Maturitas.* 2000 Feb 15;34(2):169-77.
91. Paruthiyil S, Parmar H, Kerekatte V, Cunha GR, Firestone GL, Leitman DC. Estrogen receptor beta inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res.* 2004 Jan 1;64(1):423-8.
92. Saraste M, Väisänen S, Alanen A, Airas L; Finnish Multiple Sclerosis And Pregnancy Study Group. Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gend Med.* 2007 Mar;4(1):45-55.
93. Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstet Med.* 2012;5(3):94-97.
94. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, i wsp. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004 Jun;127(Pt 6):1353-60.
95. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, i wsp. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011;118(7):790-7.

96. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, i wsp. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(6):739-46.
97. Karp I, Manganas A, Sylvestre MP, et al. Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Ann Epidemiol* 2014;24(7):504-8.
98. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, i wsp. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:793-5.
99. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan;81(1):38-41.
100. Masera S, Cavalla P, Prosperini L, i wsp. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Sep;21(10):1291-7.
101. Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY, et al. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 24:129–134.
102. Kalinowska A, Kułakowska A, Adamczyk-Sowa M, Czajkowski K, Kurowska K, Pietrzak B, Radziszewski P, Rejdak K, Bartosik-Psujek H. Recommendations for neurological, obstetrical and gynaecological care in women with multiple sclerosis: a statement by a working group convened by the Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of the Polish Neurological Society. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):125-137. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0015
103. Prescribing information for pharmacologic therapies for MS. Europe – Summaries of Product Characteristics, USA, full Prescribing Information downloaded from sponsors' product websites; <http://www.medicines.org.uk/emc/> 17.12.2020
104. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):757-764.

105. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(1): 197–198
106. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl Neurol.* 2016; 12(2): 80–95.
107. 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: 950–955.
108. De Giglio L, Federici S, Ruggieri S, i wsp. Cesarean section in women with MS: A choice or a need? *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Feb; 38:101867.
109. Razaz N, Tremlett H, Marrie RA, Joseph KS. Peripartum depression in parents with multiple sclerosis and psychiatric disorders in children. *Mult Scler.* 2016;22(14):1830-1840.
110. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, i wsp. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1132-8.
111. Gregg C, Shikar V, Larsen P, i wsp. White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neurosci* 2007;27(8):1812-23.
112. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011; 77(2): 145–150.
113. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jul;32:54-63.
114. Vukusic, S., Marignier, R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol.* 2015 May;11(5):280-9.
115. Sobol E. (red.), Nowy słownik języka polskiego, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002, s. 427

116. Bartkowiak E. Obraz matki i macierzyństwa w przekazach źródłowych z historii wychowania. „Wychowanie w Rodzinie” (2015), t. XII, nr 2, s. 271–294.
117. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292–302.
118. https://www.neurostatus.net/media/specimen/Definitions_0410-2_s.pdf
25.12.2020
119. Szymańska D., Grzelak-Kostulska E. Małe miasta w Polsce – zmiany ludnościowe i funkcjonalne w drugiej połowie XX wieku. *Prace Naukowe / Akademia Ekonomiczna w Katowicach* 2005; Tom: Małe miasta a rozwój lokalny i regionalny, 59-90
120. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/contraception/wcu2020.asp> 28.12.2020
121. Semczuk M, Krzyżanowski A. Badania biochemiczne w predykcji porodu przedwczesnego z uwzględnieniem badań własnych. *Perinatol Neonatol Ginekol*. 2011; 1: 16–21.
122. Bręborowicz G. Położnictwo i ginekologia. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007, s. 111.
123. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr; 46(4): 907–11. 24.
124. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010; 133: 1900–1913.
125. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul; 133(Pt 7): 1914–29. 26.
126. Ayuso GI. Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes [Multiple sclerosis: socioeconomic effects and impact on quality of life]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Dec;143 Suppl 3:7-12.

127. Carvalho AT, Veiga A, Morgado J, i wsp. Multiple sclerosis and motherhood choice: an observational study in Portuguese women patients. *Rev Neurol*. 2014 Dec 16;59(12):537-42.
128. <https://stat.gov.pl/metainformacje/slownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/864,pojecie.html> 12.12.2020
129. Bartnik P, Wielgoś A, Kacperczyk-Bartnik J, i wsp. Evaluation of reproductive health in female patients with multiple sclerosis in Polish population. *J Clin Neurosci*. 2018 Jul;53:117-121.
130. Prunty MC, Sharpe L, Butow P, Fulcher G. The motherhood choice: a decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Educ Couns*. 2008 Apr;71(1):108-15.
131. Miettinen A., Rotkirch A., Szalma I., Donno A., Tanturri M. L. Increasing childlessness in Europe: time trends and country differences, Families and Societies Working Paper; 2015; Series33; 1-66
132. Brini, E. Childlessness and low fertility in context: evidence from a multilevel analysis on 20 European countries. *Genus* 76, 6 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41118-020-00074-7>
133. <https://www.epfweb.org/european-contraception-atlas> 03.01.2021
134. https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf 04.01.2021
135. <https://www.guttmacher.org/news-release/2020/new-estimates-show-worldwide-decrease-unintended-pregnancies> 04.01.2021
136. Wielgos M, Bomba-Opoń D, Breborowicz GH, i wsp. Recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding caesarean sections. *Ginekol Pol*. 2018;89(11):644-657.
137. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM; WHO Working Group on Caesarean Section. WHO Statement on Caesarean Section Rates. *BJOG*. 2016;123(5):667-670.
138. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2014; 124:1157-68

139. Chen YH, Lin HL, Lin HC. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler*. 2009 May; 15:606-12.
140. Linnakaari R, Helle N, Mentula M, Bloigu A, Gissler M, Heikinheimo O, Niinimäki M. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage—nationwide register-study in Finland, 1998–2016, *Human Reproduction*, Volume 34, Issue 11, November 2019, Pages 2120–2128,
141. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May; 9(3):198-210.
142. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150(1):31-33. doi: 10.1002/ijgo.13195. PMID: 32524596.
143. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27: 133–142.
144. MacDonald, S.C.; McElrath, T.F.; Hernández-Díaz, S. Pregnancy Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. *Am. J. Epidemiol*. 2019, 188, 57–66.
145. Ramagopalan SV, Valdar W, Dyment DA, DeLuca GC, Orton SM, Yee IM, Criscuoli M, Ebers GC, Sadovnick AD; Canadian Collaborative Study Group. No effect of preterm birth on the risk of multiple sclerosis: a population based study. *BMC Neurol*. 2008 Aug 1; 8:30.
146. Fong A, Chau CT, Quant C, et al. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(3):382–387.
147. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2020; 148: 17– 23. doi.org/10.1002/ijgo.13184
148. Michaelsen KF, Weaver L, Branca F et al. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region. WHO regional publications. European series No 87.
149. Szajewska, H, Socha, P, Horvath, A Principles of feeding healthy infants. Recommendations of the polish society of gastroenterology, hepatology and children nutrition. *Stand Med/Pediatrics* 2014; 11: 321–328.
150. Mikiel-Kostyra, K, Mielniczuk, H, Wojdan-Godek, E Infants' nutrition in Poland in 1997. *Ped Pol* 1999; 74: 465–471.

151. Cattaneo, A, Burmaz, T, Arendt, M Protection, promotion and support of breast-feeding in Europe: progress from 2002 to 2007. *Public Health Nutr* 2010; 13: 751–759.
152. Bernatowicz-Łojko, U, Wesołowska, A, Wilińska, M. Participation of breast milk in children's diets until 2 years of age in Poland on the example of province - Kujawsko-Pomorskie. *Stand Med/Pediatrics* 2012; 9: 281–288.
153. Hellwig K, Haghighi A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(5):247-253.
154. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. . Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:958–963.49
155. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*. 2020;94(18): e1939-e1949.
156. Królak-Olejnik B, Błasiak I, Szczygieł A. Promotion of breastfeeding in Poland: the current situation. *J Int Med Res*. 2017 Dec;45(6):1976-1984.
157. Jesus-Ribeiro J, Correia I, Martins AI, et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a Portuguese cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 17:63–8.
158. Walters DD, Phan LTH, Mathisen R. The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. *Health Policy Plan*. 2019;34(6):407-417.
159. Wanjohi, M., Griffiths, P., Wekesah, F. et al. Sociocultural factors influencing breastfeeding practices in two slums in Nairobi, Kenya. *Int Breastfeed J*; 2016; 12, 5.
160. Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S, i wsp. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Oct 7;13:1756286420951072. doi: 10.1177/1756286420951072.
161. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttilä T, Marttila RJ. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:474–476.

162. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, i wsp. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Mar 26;92(13):e1507-e1516.
163. Uitdehaag BMJ. Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2018;32(6):543-558.
164. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40..
165. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept, *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16.
166. Sumelahti ML, Holmberg MH, Murtonen A, Huhtala H, Elovaara I. Increasing Incidence in Relapsing-Remitting MS and High Rates among Young Women in Finland: A Thirty-Year Follow-Up. *Mult Scler Int*. 2014;2014:186950. doi: 10.1155/2014/186950.
167. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Available online: www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf
168. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol*. 2016;16(1):134.
169. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, I wsp. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20:1511-1522.
170. Kułakowska, A.; Bartosik-Psujek, H.; Hożejowski, R.; Mitosek-Szewczyk, K.; Drozdowski, W.; Stelmasiak, Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - A multicentre pilot study. *Neurol. Neurochir. Pol*. 2010, 44, 443–452.
171. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
172. Eriksson, M.; Andersen, O.; Runmarker, B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2003, 9, 260–274.
173. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Nelson LM. Clinical and demographic predictors of long-term disability in

- patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1686-91.
174. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Feb 15;206(2):135-7.
 175. Szukalski P. „Podwyższanie się wieku matek w Polsce – ujęcie przestrzenne”. *Demografia i Gerontologia Społeczna – Biuletyn Informacyjny* 2017, 3: 1–5.
 176. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM, et al. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil Steril* 2010;94:2835e7.
 177. Zeydan B, Atkinson EJ, Weis DM et. al Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women, *Brain Commun*. 2020 Nov 17;2(2):fcaa185. doi: 10.1093/braincomms/fcaa185.
 178. Darney BG, Biel FM, Quigley BP, Caughey AB, Horner-Johnson W. Primary Cesarean Delivery Patterns among Women with Physical, Sensory, or Intellectual Disabilities. *Womens Health Issues*. 2017;27(3):336-344.
 179. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Jun;25(3):773-792.
 180. Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168.
 181. Barometr MS 2015. European Multiple Sclerosis Platform Barometr 2015. www.ms-sep.be/userfiles/files/Barometer2015.compressed.pdf, 28.02.2020
 182. Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépany T, et al. Management of multiple sclerosis patients in central European countries: current needs and potential solutions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11 :1756286418759189, doi: 10.1177/1756286418759189.
 183. Solari A, Giovannetti AM, Giordano A, i wsp. Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Patient Awareness and Needs. Results From an Online Survey in Italy and Germany. *Front Neurol*. 2019 Aug 22;10:916. doi: 10.3389/fneur.2019.00916.

184. Adamczyk-Sowa M, Adamczyk B, Kułakowska A, Rejdak K, Nowacki P. Secondary progressive multiple sclerosis - from neuropathology to definition and effective treatment. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(5):384-398.
185. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2019 Jul 30. doi: 10.1007/s00415-019-09489-5.
186. Koch M, Uyttenboogart, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:676-678.
187. Altintas A, Najar B, Gozubatik-Celik G, Menku SF. Pregnancy Data in a Turkish Multiple Sclerosis Population. *Eur Neurol.* 2015;74(5-6):296-302.
188. Gava G, Bartolomei I, Costantino A, Berra M, Venturoli S, Salvi F, et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Fertil Steril* 2014;102: 116–22.
189. Sena A, Couderc R, Vasconcelos JC, 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.
190. Williams WV. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *Linacre Q.* 2017;84(3):275-295.
191. Hellwig K, Chen LH, Stanczyk FZ, Langer-Gould AM. Oral Contraceptives and Multiple Sclerosis/Clinically Isolated Syndrome Susceptibility. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149094. doi:10.1371/journal.pone.0149094
192. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol* 2012;33:105–15.
193. El-Etr M, Ghoumari A, Sitruk-Ware R, Schumacher M. Hormonal influences in multiple sclerosis: new therapeutic benefits for steroids. *Maturitas* 2011;68:47–51.
194. Jure I, De Nicola AF, Labombarda F. Progesterone effects on the oligodendrocyte lineage: all roads lead to the progesterone receptor. *Neural Regen Res.* 2019;14(12):2029-2034.

195. Zapata LB, Oduyebo T, Whiteman MK, Houtchens MK, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with multiple sclerosis: a systematic review. *Contraception*. 2016 Dec;94(6):612-620.
196. D'Amico E, Leone C, Patti F. Offspring Number Does Not Influence Reaching the Disability's Milestones in Multiple Sclerosis: A Seven-Year Follow-Up Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):234.
197. Teter B, Kavak KS, Kolb C, Coyle PK, Guttman BW. Parity associated with long-term disease progression in women with multiple sclerosis. *J. Mult. Scler*. 2014;1:101.
198. 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*. 2012 May;259(5):855-61.
199. Nguyen AL, Eastaugh A, van der Walt A, Jokubaitis VG. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct;18(10):102360. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102360.
200. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, i wsp. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016 Jul;80(1):89-100.
201. Gałązka-Sobotka M: Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała księga). Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2014.
202. Bartkowiak N. The diversity of socioeconomic development of rural areas in Poland in the Western borderland and the problem of post-state farm localities. *Oeconomia Copernic*. 2017;3:417–430.
203. The Ministry of Agriculture and Rural Development . Diagnoza Sytuacji Społeczno-Gospodarczej Rolnictwa, Obszarów Wiejskich i Rybactwa w Polsce. Strategia Zrównoważonego Rozwoju Wsi, Rolnictwa i Rybactwa 2030. Ministerstwo Rolnictwa i Rozwoju Wsi.; Warsaw, Poland: 2019. [(accessed on 11 November 2019)]. Available online: <https://www.gov.pl/web/rolnictwo/strategia-zrownowazonego-rozwoju-wsi-rolnictwa-i-rybactwa-2030> 02.02.2021
204. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Rocznik Demograficzny, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2020

205. Szubert M, Iłowiecka M, Wilczyński J, Bilinski P, Wojtyła C. Health-Related Behaviors of Pregnant Women Residing in Urban and Rural Areas in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4395.
206. Flemmen HØ, Simonsen CS, Berg-Hansen P, Moen SM, Kersten H, Heldal K, Celius EG. Prevalence of multiple sclerosis in rural and urban districts in Telemark county, Norway. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct; 45:102352. doi: 10.1016/j.msard.2020.102352.
207. Ludność. Stan i struktura demograficzno społeczna - NSP 2011, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2013
208. Jaracz K, Pawlak M, Górna K, Kołcz B, Wołoszyn D, Kozubski W. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2010 Jul-Aug;44(4):358-65.
209. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, Löfroth E, Kavaliunas A, Hillert J. The long-term impact of multiple sclerosis on the risk of divorce. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug;24:145-150.
210. Pflieger C, Flachs E, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis. Part 2. Divorce and separation: a historical prospective cohort study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010;16(7):878-882.
211. Costa DC, Sá MJ, Calheiros JM. Social support network and quality of life in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 May;75(5):267-271. doi: 10.1590/0004-282X20170036.
212. Lorencowicz R, Jasik J, Komar E, Przychodzka E. Wpływ wsparcia społecznego dla jakości codziennego funkcjonowania osoby chorej na stwardnienie rozsiane. *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2013; 2(5): 205–215.
213. Rosiak K, Zagożdżon P. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Psychiatr Pol*. 2017 Oct 29;51(5):923-935.
214. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:43-47.
215. Salehi Z, Almasi-Hashiani A, Sahraian MA, Eskandarieh S. Epidemiology of familial multiple sclerosis: A population-based study in Tehran during 1999-2018. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug;43:102178.

216. Meade T, Dowswell E, Manolios N, Sharpe L. The motherhood choices decision aid for women with rheumatoid arthritis increases knowledge and reduces decisional conflict: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Sep 22;16:260. doi: 10.1186/s12891-015-0713-0.
217. Tyer-Viola LA, Lopez RP. Pregnancy with chronic illness. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014 Jan-Feb;43(1):25-37.
218. D'hooghe MB, Haentjens P, Van Remoortel A, De Keyser J, Nagels G. Self-reported levels of education and disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2016 Dec;134(6):414-419.
219. Carotenuto, A., Moccia, M., Costabile, T. et al. Associations between cognitive impairment at onset and disability accrual in young people with multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2019 Dec 2;9(1):18074. doi: 10.1038/s41598-019-54153-7.
220. Koziarska D, Król J, Nocoń D, Kubaszewski P, Rzepa T, Nowacki P. Prevalence and factors leading to unemployment in MS (multiple sclerosis) patients undergoing immunomodulatory treatment in Poland. *PLoS One*. 2018 Apr 10;13(4):e0194117. doi: 10.1371/journal.pone.0194117.
221. Bevan S, Zheltoukhova K., McGee R., Blazey L. Ready to Work? Meeting the Employment and Career Aspirations of People with Multiple Sclerosis. The Work Foundation, June 2011.
222. Strober LB, Arnett PA. Unemployment among women with multiple sclerosis: the role of coping and perceived stress and support in the workplace. *Psychol Health Med*. 2016 Jun;21(4):496-504.
223. Emerytura i renty w 2019 r., Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2020
224. Harding KE, Wardle M, Carruthers R, Robertson N, Zhu F, Kingwell E, Tremlett H. Socioeconomic status and disability progression in multiple sclerosis: A multinational study. *Neurology*. 2019 Mar 26;92(13):e1497-e1506.
225. Calocer F, Dejardin O, Kwiatkowski A, Bourre B, Vermersch P, Hautecoeur P, Launoy G, Defer G. Socioeconomic deprivation increases the risk of disability in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101930. doi: 10.1016/j.msard.2020.101930.

11. Załączniki:

Załącznik nr 1 Rozszerzona skala niepełnosprawności (EDSS)

Punktacja	Objawy	System funkcjonalny (functional system - FS)
0	brak - prawidłowe badanie neurologiczne	Dopuszczalne minimalne objawy w FS dla funkcji poznawczych
1	Bez niepełnosprawności	minimalne objawy w jednej FS
1,5	Bez niepełnosprawności	minimalne objawy w więcej niż jednej FS
2,0	Minimalna niepełnosprawność	nieznaczna niepełnosprawność w jednej z FS przy braku lub minimalnej niepełnosprawności w pozostałych FS
2,5	Minimalna niepełnosprawność	nieznaczna niepełnosprawność w dwóch FS przy braku lub minimalnej niepełnosprawności w pozostałych FS
3,0	Pacjent w pełni chodzący	umiarkowana niepełnosprawność w jednym z FS bądź nieznaczna niepełnosprawność w trzech lub czterech FS
3,5	Pacjent w pełni chodzący	umiarkowana niepełnosprawność w jednym FS i nieznaczna niepełnosprawność w jednym lub dwóch FS; umiarkowana niepełnosprawność w dwóch FS lub nieznaczna niepełnosprawność w

		pięciu FS
4,0	Pacjent chodzący, bez pomocy lub odpoczynku pokonuje dystans co najmniej 500 m; aktywny i samowystarczalny przez ponad 12 godzin dziennie	Znaczna niepełnosprawność w jednym FS lub umiarkowana niepełnosprawności w więcej niż dwóch FS lub nieznaczna niepełnosprawność w więcej niż pięciu FS
4,5	Pacjent chodzący, bez pomocy lub odpoczynku pokonuje dystans co najmniej 300 m; aktywny przez większą część dnia i będący w stanie pracować w pełnym wymiarze godzin	Znaczna niepełnosprawność w jednym FS lub umiarkowana niepełnosprawności w więcej niż dwóch FS lub nieznaczna niepełnosprawność w więcej niż pięciu FS
5,0	Pacjent chodzący, bez pomocy lub odpoczynku pokonuje dystans co najmniej 200 m; niepełnosprawność zaburza wszystkie czynności dnia codziennego i utrudnia pracę w pełnym wymiarze godzin	Całkowita niepełnosprawność w jednym FS lub znaczna niepełnosprawność w więcej niż jednym FS
5,5	Pacjent zdolny do przejścia 100 metrów bez pomocy lub odpoczynku	
6,0	Konieczność jednostronnego podparcia do przejścia 100 metrów z lub bez odpoczynku	
6,5	Konieczność obustronnego podparcia do przejścia 20 metrów bez odpoczynku	
7,0	Pacjent niezdolny do przejścia więcej niż 5 metrów z pomocą, samodzielnie jest w stanie poruszać kołami wózka inwalidzkiego oraz przemieszczać się przy jego pomocy, zdolny do samodzielnego przesiadania się z wózka i na wózek i pozostawania w wózku inwalidzkim przez około 12 godzin/dobę	
7,5	Pacjent ograniczony do wózka inwalidzkiego, może wymagać pomocy przy	

	poruszaniu kołami i przesiadaniu się z wózka inwalidzkiego
8,0	Pacjent ograniczony do łóżka/fotela lub wożony w wózku inwalidzkim, większość dnia może spędzać poza łóżkiem, na ogół zachowana sprawność rąk
9,0	Pacjent ograniczony do łóżka, zachowane funkcje mowy i jedzenia
9,5	Pacjent całkowicie zależny od otoczenia, nie jest w stanie efektywnie komunikować się lub krztusi się podczas jedzenia
10	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

Załącznik nr 2 Ankieta autorska

1. Data urodzenia
2. Miejsce zamieszkania (odpowiednie zakreślić):
.....
 - a) wieś
 - b) miasto do 50 tys. mieszkańców
 - c) miasto powyżej 50 tys. mieszkańców
3. Wykształcenie (odpowiednie zakreślić):
 - a) podstawowe
 - b) zawodowe
 - c) średnie
 - d) wyższe
4. Czy pozostaje Pani w związku z drugą osobą:
 - a) tak, w związku małżeńskim (podać od kiedy)
.....
 - b) tak, w związku partnerskim (podać od kiedy)
.....
 - c) związek uległ rozpadowi (określić czy związek małżeński czy partnerski, podać rok rozpadu związku i czas jego trwania)
.....
 - d) nigdy nie byłam w związku małżeńskim/partnerskim
5. Pierwsze objawy stwardnienia rozsianego wystąpiły (podać miesiąc i rok)
.....
6. Pierwszym objawem choroby było/były
.....
.....
.....
7. Rozpoznanie choroby postawiono (podać miesiąc i rok)
8. Proszę zakreślić postać choroby występującą u Pani (możliwość dwóch odpowiedzi):
 - I) rzutowa - występują rzuty choroby:
 - a) pełna remisja pierwszego rzutu choroby – TAK/NIE (niepotrzebne skreślić)
 - b) ilość rzutów choroby w ciągu pierwszych dwóch lat choroby -
.....
 - c) ilość rzutów choroby w ciągu pierwszych pięciu lat choroby -
.....
 - II) wtórnie przewlekłe postępująca - po okresie rzutów choroby następuje stopniowe narastanie niesprawności
 - a) po ilu latach od początku choroby -

b) po ilu latach występuje konieczność użycia jednostronnego podparcia (np. kuli) -.....

III) pierwotnie postępująca - od początku stopniowe narastanie niesprawności (bez rzutów choroby)

9. Rodzaj leczenia zastosowanego u Pani (proszę podać przedział czasowy obok nazwy odpowiedniego preparatu) – możliwość wielokrotnego wyboru:

a) immunomodulacyjne standardowe

- Betaferon od do
- Avonex od..... do
- Rebif od..... do
- Extavia od..... do
- Copaxone od do

b) immunomodulacyjne drugiego rzutu

- Tysabri od do
- Gilenya od do
- Tecfidera oddo
- Plegridy od..... do

c) immunosupresyjne

- Mitoksantron od.....do..... (łączna dawka leku
-)

d) nie stosowano w/w leków

10. Czy nadal jest Pani aktywna zawodowo?

- a) tak
- b) nie (proszę podać rok zakończenia pracy zawodowej) –
.....

11. Czy kiedykolwiek korzystała Pani z niżej wymienionych świadczeń społecznych (możliwość wielokrotnego wyboru)?

- a) rentowe – oddo
- b) rehabilitacyjne - od..... do.....
- c) emerytalne - od.....do.....
- d) inne (podać rodzaj świadczenia) od
..... do
- e) nigdy nie korzystałam z powyższych świadczeń

12. Czy stwardnienie rozsiane występuje u innych członków rodziny (jeśli tak proszę podać ilość krewnych chorych na stwardnienie rozsiane)?

- a) tak,
.....
.....
- b) nie

13. Jak ocenia Pani własny stopień niesprawności?

- a) samodzielnie poruszająca się, bez ograniczeń dystansu chodu

- b) samodzielnie poruszająca się z ograniczeniem dystansu chodu do metrów
 - c) chód z jednostronnym podparciem i ograniczeniem dystansu chodu do metrów
 - d) chód z obustronnym podparciem i ograniczeniem dystansu chodu do metrów
 - e) niezdolność do przejścia 5 metrów z pomocą, większość czasu spędzam w wózku inwalidzkim/łóżku
14. Czy poza stwardnieniem rozsianym leczy się Pani z powodu innych schorzeń?
- a) tak (proszę podać nazwę jednostki chorobowej i rok rozpoznania)
.....
.....
 - b) nie
15. Czy kiedykolwiek stwierdzono u Pani objawy depresji wymagające leczenia?
- a) tak (podać rok)
.....
.....
 - b) nie
16. Czy kiedykolwiek paliła Pani nałogowo papierosy?
- I) tak:
 - a) nadal palę,
 - b) rzuciłam palenie w roku
 - II) nie
17. Wiek wystąpienia pierwszej miesiączki
18. Czy kiedykolwiek stosowała Pani antykoncepcję (możliwość wielokrotnego wyboru)?
- a) hormonalną od do roku
 - b) inny rodzaj antykoncepcji (podać nazwę)
.....od..... do..... roku
 - c) nigdy nie stosowałam antykoncepcji
19. Czy kiedykolwiek Pani rodziła (jeśli tak proszę podać rok, w którym urodziło się dziecko)?
- a) tak - poród I:, poród II:, poród III:,
kolejne porody: ...
 - b) nie
20. Podać sposób rozwiązania ciąży (poród fizjologiczny, poród wspomagany, cięcie cesarskie):
- I poród:, II poród:, III poród:, IV
poród:,
kolejne porody:
21. W przypadku rozwiązania ciąży przez cięcie cesarskie proszę podać powód jego wykonania:

.....
.....

22. Czy kiedykolwiek Pani poroniła (podać rok)?.....

23. Czy karmiła Pani dziecko wyłącznie piersią (jeśli tak proszę podać jak długo i ile razy)?

a) tak -

.....
.....

b) nie

c) nigdy nie karmiłam piersią

24. W przypadku wyłącznego karmienia piersią krócej niż 6 miesięcy proszę podać przyczynę przedwczesnego zakończenia laktacji

.....