



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ &



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Οι επιπτώσεις των αυτοάνοσων νοσημάτων στην ψυχική υγεία γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας

Όνομα μεταπτυχιακού/ής φοιτήτριας :Σαλιώνη Αγγελική Μαρκέλα

Ιδιότητα :Μαία

A.M. :20110281

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μαστοράκος Γεώργιος Επιβλέπων
2. Ζέρβας Ιωάννης
3. Χριστόπουλος Παναγιώτης

Αθήνα, 2018

Ευχαριστίες

Η επιλογή του θέματος για την παρούσα εργασία προήλθε από την εργασία μου, ως μαία αίθουσας τοκετών που παρατήρησα την ραγδαία αύξηση των αυτοάνοσων νοσημάτων τον τελευταίο καιρό και την ανησυχία αυτών των γυναικών. Θέλησα λοιπόν να κάνω μια ανασκόπηση, να μάθω και να αναλύσω την ψυχική τους υγεία σε σχέση με τα νοσήματα αυτά.

Πρώτον από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή αυτής της διπλωματικής εργασίας, Χριστόπουλο Παναγιώτη, που με καθοδήγησε και με βοήθησε με τις γνώσεις του να διεκπεραιώσω αυτήν την εργασία.

Τέλος, είμαι ευγνώμων και ευχαριστώ τους καθηγητές μου, Μαστοράκο Γεώργιο και Ζέρβα Ιωάννη αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος που μου έδωσαν τόσο τις γνώσεις τους αλλά και την συμμετοχή τους στην παρούσα εργασία και με βοήθησαν ώστε να καταφέρω να την διεκπαιρέσω.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	6
Κεφάλαιο 1	
1.1 Αυτοανοσία και αυτοάνοσα νοσήματα	8
1.2 Αυτοάνοσα νοσήματα.....	10
Κεφάλαιο 2	
2.1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα.....	12
2.2 Αίτια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ).....	13
2.3 Κλινική εικόνα της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας(ΡΑ)	14
2.4 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και εγκυμοσύνη.....	17
2.5 Μηχανισμός που εμπλέκεται στην εγκυμοσύνη-συνδεμένη βελτίωση της αρθρίτιδας.....	18
2.6 Ο ρόλος των κυττάρων TR στην εγκυμοσύνη και την αρθρίτιδα.....	19
2.7 Σε γυναίκες με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις επιτρέπεται η κύηση εφόσον πληρούνται οι όροι.....	19
2.8 Επιπλοκές στην κύηση.....	20
2.8.1 Προεκλαμψία.....	20
2.8.2 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας.....	20
2.8.3 Διάγνωση και αντιμετώπιση της προεκλαμψίας.....	20
2.9 Έξαρση της αυτοάνοσης ρευματικής πάθησης	21
2.10 Οι επιπλοκές της κύησης στο έμβρυο.....	21
2.10.1 Απώλεια του εμβρύου.....	21

2.10.2 Πρόωρος τοκετός.....	22
2.10.3 Καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.....	22

Κεφάλαιο 3

3.1 Συστηματικός ερυθηματώδης Λύκος.....	25
3.2 Ανοσοπαθολογία	26
3.3 Συνοπτικά συμπτώματα του ΣΕΛ	27
3.4 Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και εγκυμοσύνη.....	29
3.5 Εκβάσεις εγκυμοσύνης στους ασθενείς με ΣΕΛ στη σύλληψη.....	35

Κεφάλαιο 4

4.1 Οι Ρευματικές Παθήσεις είναι πολύ συχνές στο γενικό πληθυσμό της χώρας.....	40
4.2 Επιπτώσεις των Ρευματικών Παθήσεων στους ίδιους τους ασθενείς και στις οικογένειές τους, στο σύστημα υγείας και στην εθνική οικονομία.....	41

Κεφάλαιο 5

5.1 Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες.....	43
5.2 Stress.....	43
5.3 Κατάθλιψη.....	45
5.4 Γνωσιακές πεποιθήσεις και στρατηγικές αντιμετώπισης.....	50
5.4.1 Γνωσιακές πεποιθήσεις.....	50
5.4.2 Στρατηγικές αντιμετώπισης.....	52
5.5 Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.....	52
5.6 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και Ανοσολογικό Σύστημα.....	52

5.7 Αβοηθητότητα και ανοσοκαταστολή.....	54
5.8 Νευροπεπτίδια/νευροδιαβιβαστές και ανοσοποιητικό.....	54
5.9 Νευροψυχιατρικές διαταραχές.....	55
5.9.1 Αιτιολογία.....	56
5.10 Προσβολή του ΚΝΣ.....	57
5.11 Ψυχικές διαταραχές λόγω συναισθηματικής αντίδρασης στη νόσο.....	57
5.12 Συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος και νευροψυχιατρικές διαταραχές	58
5.13 Παθήσεις του μυοσκελετικού-Ψυχική υγεία.....	60
5.14 Ρευματικές παθήσεις μαλακών μορίων.....	61
5.15 Ενοχλήματα Ράχης.....	62
 Κεφάλαιο 6	
6.1 Φόβοι και πεποιθήσεις	63
6.2 Κούραση.....	65
Επίλογος.....	68
Βιβλιογραφία.....	70

Περίληψη

Σε μία εποχή που αναγνωρίζεται η υγεία και η νοσηρότητα, εξετάζονται σε βάθος όλο και περισσότερες πτυχές των χρόνιων νοσημάτων. Η ενεργοποίηση της αυτοανοσίας τείνει να αυξάνεται στην σύγχρονη εποχή όχι μόνο στην χώρα μας αλλά και παγκοσμίως, καθώς τα αίτια παραμένουν ακόμα άγνωστα. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται μελετούνται έως και σήμερα. Ο συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος και η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα είναι πιθανώς δύο από τα πιο πιστευτά παραδείγματα των σύγχρονων αυτοάνοσων χρόνιων νοσημάτων, που κάθονται στα σταυροδρόμια των πολυάριθμων σωματικών προβλημάτων υγείας, της άνοσης ενεργοποίησης, της κατάθλιψης, του πόνου, και της κούρασης.

Στην παρούσα εργασία γίνεται αναφορά στα αυτοάνοσα νοσήματα, αναλύοντας κυρίως τα συχνότερα που είναι ο συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος και η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Έγινε ανασκόπηση τόσο στα σύγχρονα συγγράμματα όσο και σε νεότερες έρευνες στην χώρα μας αλλά και παγκοσμίως πάνω στα θέματα που αναλύθηκαν. Φαίνεται αυτά τα δύο νοσήματα να έχουν πολλά κοινά σημεία και η πορεία τους να επηρεάζεται από τους ίδιους παράγοντες. Για το λόγο αυτό αναλύθηκαν μαζί, παρόλο που έχουν σχεδόν διαφορετική κλινική εικόνα.

Οι γυναίκες αποτελούν το επίκεντρο αυτών των νοσημάτων από ότι οι άντρες σε αναλογία 3:1, προκαλώντας αλλαγές όχι μόνο σωματικές και οργανικές αλλά και ψυχικές. Μπορεί να παρατηρηθεί μια τέτοια νόσος τόσο στην παιδική, όσο στην αναπαραγωγική και τρίτη ηλικία.

Η ψυχική νοσηρότητα φαίνεται να εμφανίζεται στην πλειοψηφία αυτών των νοσημάτων επηρεάζοντας έτσι την γενικότερη συμπεριφορά των ασθενών και την θέση τους απέναντι στη νόσο. Πολλοί παράγοντες είναι αυτοί που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της νόσου, όπως η κούραση, το στρες, η πίεση κ.τ.λ. Ακόμα πολλοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου τόσο στην καταστολή όσο και στην αναζωπύρωση της. Η κατάθλιψη φαίνεται να κυριαρχεί και να συνδέεται άμεσα τόσο με τον Ερυθματώδη Λύκο όσο και με την Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.

The effects of autoimmune disorders on mental health of women in reproductive age

Summary

Nowadays, we know how important is to understand being healthy. Contrary to this, we have to investigate more and more the hidden faces of long-term illnesses and find the reasons of morbidity. The activation of autoimmunity inclines to be increased in contemporary time, not only in Greece, but also globally, without understanding the causes. This is happened because we have darkness around of their activity. The systematic erythematosus lupus (SEL) and rheumatoid arthritis (RA) are, probably, two of the most characteristic examples of up to date chronic autoimmunity diseases that cause problems to human body's health, immune activation, pain, depression and fatigue.

The current essay is mentioned to autoimmunity diseases to women in reproductive age and pay attention to the most frequent like systematic erythematosus lupus (SEL) and rheumatoid arthritis (RA). A literature review is taken place not only to current reviews and research in Greece, but also internationally. These two chronic diseases represent similar points of view and their development is influenced by the same multiple factors. Because of these reasons they are studied together, despite of their different clinical picture.

Women are more frequent victims of these diseases than men in proportion of 3:1, fact that create changes not only physical and organic, but also psychological. Additionally, there are a lot of chances to be appeared one of these two diseases either in childhood or in reproductive age or in old one.

The psychological morbidity is taken place in most of these kind of diseases affecting the patients' behavior and their position against them. Multiple factors are incriminated for their appearance as fatigue, stress, anxiety, etc. In addition to these, a lot of causes affect their development both at their suppression and at their revival. The depression is represented to dominate and is promptly connected both with the systematic erythematosus lupus and rheumatoid arthritis.

Κεφάλαιο 1

1.1 Αυτοανοσία και αυτοάνοσα νοσήματα

Ένα από τα γενικώς αποδεκτά χαρακτηριστικά του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η ικανότητα του να διακρίνει τον «ίδιον» από το «μη ίδιον» (ξένο). Παρόλο που έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν και να αντιδρούν σε μεγάλη ποικιλία ξένων ουσιών, τα περισσότερα ζώα δεν αναπτύσσουν υπό φυσιολογικές συνθήκες ανοσιακές αντιδράσεις έναντι ιδίων αντιγόνων (αυτοαντιγόνων) και έτσι είναι ανεκτικά στον εαυτό τους. Ενώ η αναγνώριση του εαυτού παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του φάσματος των υποδοχέων του ανοσοποιητικού συστήματος τόσο στα Τ όσο και στα Β κύτταρα και στην αναγνώριση συγκεκριμένων αντιγόνων από τα Τ κύτταρα, σε γενικές γραμμές αποκλείεται η εκδήλωση δυνητικά βλαπτικών ανοσιακών αντιδράσεων σε αυτοαντιγόνα [8]. Συνεπώς, η αυτοανοσία είναι το τελικό αποτέλεσμα της κατάρρευσης ενός ή περισσότερων από τους βασικούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν την ανοσιακή ανοχή.

Το βασικό χαρακτηριστικό ενός αυτάνοσου νοσήματος είναι ότι η ιστική βλάβη προκαλείται από την ανοσιακή αντίδραση του οργανισμού κατά των δικών του ιστών. Η αυτανοσία από την άλλη, αναφέρεται απλώς στην παρουσία αντισωμάτων ή Τ-λεμφοκύτταρα που αντιδρούν με αυτοαντιγόνα και δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η ανάπτυξη της αυτοαντιδραστικότητας έχει παθολογικές συνέπειες.

Η αυτοανοσία μπορεί να παρατηρηθεί σε υγιή άτομα και με αυξημένη συχνότητα σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Επιπλέον, αυτοαντιδραστικότητα μπορεί να αναπτυχθεί κατά την διάρκεια διαφόρων λοιμωδών καταστάσεων. Η έκφραση της αυτοανοσίας μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενη, όπως συμβαίνει σε πολλές λοιμώδεις διεργασίες ή μόνιμη. Όταν η αυτανοσία προκαλείται από κάποιο εκλυτικό γεγονός π.χ. λοίμωξη ή ιστική βλάβη από τραυματισμό ή έμφραγμα, μπορεί να επακολουθήσει ή όχι παθολογική κατάσταση. Ακόμα και όταν υπάρχει οργανική βλάβη συχνά είναι δύσκολο να καθοριστεί κατά πόσον η βλάβη οφείλεται στην αυτοαντιδραστικότητα. Άρα, η παρουσία αυτοαντιδραστικότητας μπορεί να αποτελεί είτε αίτιο είτε αποτέλεσμα μιας εξελισσόμενης παθολογικής διεργασίας.

Σήμερα, τρεις γενικά διεργασίες θεωρείται ότι εμπλέκονται στη διατήρηση της επιλεκτικής απουσίας αντιδραστικότητας έναντι αυτοαντιγόνων

- ✓ Η απομόνωση των αυτοαντιγόνων που καθιστά αδύνατη την επαφή τους με το ανοσοποιητικό σύστημα.
- ✓ Η ειδική έλλειψη αντιδραστικότητας (ανοχή-ανεργία) των σχετικών Τ ή Β κυττάρων.
- ✓ Ο περιορισμός της ενδεχόμενης αντιδραστικότητας από ρυθμιστικούς μηχανισμούς.

Η απορύθμιση αυτών των φυσιολογικών διεργασιών μπορεί να προδιαθέσει την ανάπτυξη της αυτοανοσίας. Γενικά αυτές οι ανώμαλες αντιδράσεις σχετίζονται με διέγερση από εξωγενείς παράγοντες συνήθως βακτηριδιακούς ή ιογενείς ή με ενδογενείς ανωμαλίες στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα μικροβιακά υπεραντιγόνα όπως η σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη Α και οι σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες είναι ουσίες που μπορούν να διεγείρουν.

Επακριβείς γενετικοί πολυμορφισμοί, χαρακτηριστικοί για κάθε αλληλόμορφο υπαγορεύουν την ειδικότητα των αντιδράσεων αυτών, καθοδηγώντας έτσι τις επακόλουθες αντιγονοειδής ανοσοαπάντησεις. Οι ίδιες οδοί, οι οποίες καθορίζονται γενετικά, εμπλέκονται έτσι στην παθογένεια των νοσημάτων, όπου ειδικά γονίδια HLA είναι υπεύθυνα για την προδιάθεση σε αυτοάνοσα νοσήματα.

Η τύχη των αναπτυσσόμενων Τ κυττάρων στον θύμο αδένα καθορίζεται από τη συγγένεια των αλληλεπιδράσεων μεταξύ Τ κυττάρων υποδοχέων και των μορίων HLA που φέρουν ίδια πεπτίδια και με τον τρόπο αυτό τα HLA κάθε ατόμου ελέγχουν την ακριβή εξειδίκευση του ρεπερτορίου των Τ κυττάρων. Η βάση για την δημιουργία της σχετιζόμενης με τα HLA προδιάθεσης σε νοσήματα ίσως βρίσκεται μέσα σε αυτήν την οδό ωρίμανσης εντός του θύμου. Η επιλογή δυνητικά αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων, η οποία βασίζεται στην παρουσία ειδικών HLA γονιδίων προδιάθεσης, είναι πιθανό να καθορίσει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου σε συγκεκριμένο άτομο.

Κατά το χρονικό διάστημα έναρξης μιας ανοσοαπάντησης, ο βασικός ρόλος των μορίων HLA είναι η σύνδεση πεπτιδίων και η παρουσίαση τους σε αντιγονοειδικό Τ κύτταρο. Το σύμπλεγμα HLA, κατά συνέπεια μπορεί να θεωρηθεί ως γενετική περιοχή η οποία κωδικογραφεί με απόλυτη ακρίβεια την επακολουθούσα ανοσολογική ενεργοποίηση. Τα αντιγονικά πεπτίδια τα οποία συνδέονται με συγκεκριμένα μόρια HLA είναι ικανά να διεγείρουν ειδικές Τ- κυτταρικές απαντήσεις ενώ πεπτίδια που δεν συνδέονται με HLA δεν είναι δυνατόν να παρουσιαστούν στα Τ- λεμφοκύτταρα και συνεπώς δεν είναι ανοσογόνα. Αυτή η μορφή γενετικού ελέγχου της ανοσιακής απάντησης στηρίζεται στον πολυμορφισμό των θέσεων σύνδεσης αντιγόνου-μορίων HLA. Στα αυτόνοσα και γενικότερα στα

ανοσολογικά νοσήματα φαίνεται ότι ειδικά ιστικά αντιγόνα τα οποία αποτελούν στόχους για τα «παθογόνα» λεμφοκύτταρα, συνδέονται με HLA μόρια τα οποία κωδικογραφούνται από συγκεκριμένα αλληλόμορφα προδιάθεσης. Η θεωρία ότι πρώιμα γεγονότα στην αρχική φάση ενός νοσήματος προκαλούνται από ειδικά συμπλέγματα HLA – πεπτιδίου προσφέρει ενδεχομένως ορισμένες δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης επειδή είναι δυνατό να σχεδιαστούν ουσίες που επηρεάζουν το σχηματισμό ή τη λειτουργία ορισμένων συμπλεγμάτων HLA – πεπτιδίων – T κυττάρων υποδοχέων.

Επιπλέον η γενετική διερεύνηση έδειξε ότι διάφορες ανωμαλίες χρειάζεται συχνά να συγκλίνουν για να προκληθεί μια αυτοάνοση νόσος. Επιπρόσθετοι παράγοντες που φαίνονται ότι καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό την επαγωγή αυτοανοσίας είναι η ηλικία, το φύλο (τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα εμφανίζονται στις γυναίκες), το γενετικό υπόβαθρο, η έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες και η επαφή με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο τρόπος με τον οποίο όλοι αυτοί οι άσχετοι μεταξύ τους παράγοντες επηρεάζουν την ικανότητα ανάπτυξης αυτοαντιδραστικότητας και ακόμα διερευνάται [8].

Οι συντηρητικές εκτιμήσεις δείχνουν ότι περίπου το 80% των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα είναι γυναίκες, καθώς η βασική ανοσολογική απάντηση διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών. Για παράδειγμα, οι γυναίκες ανταποκρίνονται σε λοίμωξη, ανοσοποίηση ή σε κάποιο τραύμα με υψηλότερη παραγωγή αντισωμάτων ενώ η φλεγμονή είναι συνήθως πιο σοβαρή στους άνδρες. Οι διαφορές φύλου στα αυτοάνοσα νοσήματα είναι επίσης πιθανό να συνδέονται με τις εξειδικευμένες σε φύλο διαφορές στις αντιδράσεις γλυκοκορτικοειδών στο στρες, επειδή τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν την ανοσία τύπου Th1 με τη μεσολάβηση κυττάρων σε απόκριση του οξέος στρες. Το οιστρογόνο ρυθμίζει μεταγραφικά τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στις γυναίκες, ενώ η τεστοστερόνη μειώνει τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στους άνδρες [28].

1.2 Αυτοάνοσα νοσήματα

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η πιο συχνή αιτία σήμερα χρόνιων παθήσεων επηρεάζοντας την υγεία των ανθρώπων περισσότερο από τα καρδιακά νοσήματα και τον καρκίνο. Έχει φανεί να αυξάνονται δραματικά τα τελευταία 15 χρόνια. Είναι χρόνια νοσήματα και οι ασθενείς που πάσχουν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για το υπόλοιπο

της ζωής τους επηρεάζοντας την καθημερινότητα καθώς και την ψυχική υγεία τους. Τα πιο συχνά νοσήματα αυτής της ομάδας είναι τα εξής

- Η ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Η σκλήρυνση κατά πλάκας
- Ο Διαβήτης
- Θυρεοειδίτιδα HASHIMOTO-GRAVES
- Ερυθματώδης Λύκος
- Νόσος του CROWN
- Ελκώδη κολίτιδα
- Ψωρίαση
- Συνδρόμο Sjogren

Στην παρούσα εργασία θα αναφερθούμε κυρίως στον Ερυθματώδη Λύκο και στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα τα οποία φαίνεται να κυριαρχούν στο γυναικείο φύλο και να ταλαιπωρούν καθημερινά χιλιάδες γυναίκες τόσο στην χώρα μας όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια συστηματική φλεγμονώδης νόσο που πρώτιστος εκδηλώνεται στον αρθρικό υμένα. Η φλεγμονή εκδηλώνεται σε γενετικώς προδιατεθειμένο ξενιστή. Εξωγενή γεγονότα που να επισπεύδουν την ανάπτυξη της νόσου δεν έχουν προσδιοριστεί. Η φλεγμονώδης διαδικασία προκαλεί αλλαγές στην κυτταρική σύνθεση και στην έκφραση της γονιδιακής εικόνας του αρθρικού υμένα προκαλώντας σε υπερπλασία των ινοβλαστών της και πρόκληση δομικών βλαβών του χόνδρου, του οστού και των συνδέσμων. Εξωαρθρική νόσος προσβάλλουσα διάφορα όργανα εμφανίζεται στην πλειονότητα των ασθενών και είναι σημαντικός παράγοντας της νοσηρότητας και της θνητότητας ασθενών με ΡΑ. Η σοβαρότητα της ΡΑ περικλείει ένα ευρύ φάσμα, κυμαινόμενο από αυτοπεριοριζόμενη έως χρόνια εξελισσόμενη νόσο, προκαλώντας ποικίλου βαθμού αρθρική καταστροφή και κλινικά εμφανή εξωαρθρική οργανική προσβολή. Αυτή η κλινική ετερογένεια καθορίζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που ελέγχουν την εξέλιξη, το βαθμό και τη μορφή της φλεγμονής.

Η ΡΑ έχει παγκόσμια κατανομή και προσβάλλει όλες τις εθνικές ομάδες ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας αλλά ο επιπολασμός της αυξάνει με την ηλικία. Το μέγιστο της συχνότητας εμφάνισης είναι μεταξύ τέταρτης και έκτης δεκαετίας της ζωής. Εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες σε αναλογία 3:1.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΡΑ ποικίλουν όχι μόνο μεταξύ των ασθενών, αλλά και στον ίδιο ασθενή κατά την πορεία της νόσου. Ο πλέον σύνηθες τρόπος εμφάνισης είναι η βραδεία εκδήλωση των συμπτωμάτων σε μια περίοδο αρκετών εβδομάδων. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί ως εκρηκτική, οξεία πολυαρθρίτιδα, που αναπτύσσεται κατά την διάρκεια αρκετών ημερών, αλλά οξεία μονοαρθρίτιδα ως αρχική εκδήλωση είναι αναμφισβήτητα σπάνια. Συχνά, η αρχική εμφάνιση δεν έχει τη χαρακτηριστική συμμετρία, που εμφανίζεται καθώς η νόσος εξελίσσεται σε χρόνια κατάσταση [2,6].



Εικόνα 1

2.2 Αίτια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ)

Από αιτιολογικής πλευράς φαίνεται ότι πολλοί παράγοντες, όπως περιβαλλοντικοί, γενετικοί, ορμονικοί και ανοσολογικοί, εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, αλλά η ακριβής αιτιολογία της δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, είναι γνωστοί οι παθογενετικοί μηχανισμοί με τους οποίους αναπτύσσεται η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Πρόκειται για παθολογικούς μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού. Στα πλαίσια των μηχανισμών αυτών ορισμένες κατηγορίες κυττάρων ενεργοποιούνται και παράγουν αυτοαντισώματα ή μια σειρά πρωτεϊνών, που είναι βιολογικώς δραστικές και λέγονται κυτταροκίνες, κυριότερες από τις οποίες είναι: ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων, η ιντερλευκίνη 6 και η ιντερλευκίνη 1. Από τη δράση των κυτταροκινών αυτών προκαλείται ενεργοποίηση πολλών άλλων κυττάρων και έκκριση ποικίλων βιολογικώς δραστικών ουσιών [6]. Αποτέλεσμα όλων αυτών των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων και της δράσης των βιολογικών τους προϊόντων είναι, πρώτον, η ανάπτυξη φλεγμονής και υπερπλασίας στον αρθρικό υμένα και δεύτερον, η πρόκληση φθοράς στον αρθρικό χόνδρο και διαβρώσεων στα οστά των αρθρώσεων.

2.3 Κλινική εικόνα της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας(ΡΑ)

Η έναρξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μπορεί να είναι βαθμιαία ή οξεία. Στη βαθμιαία έναρξη εμφανίζονται συνήθως γενικά συμπτώματα, όπως ανορεξία, απώλεια βάρους, αδυναμία, πόνος στις αρθρώσεις, και τελικά εγκαθίσταται η αρθρίτιδα με όλα τα φαινόμενα της φλεγμονής. Η οξεία έναρξη της νόσου χαρακτηρίζεται από αιφνίδια

εγκατάσταση αρθρίτιδας, δηλαδή φλεγμονής στις αρθρώσεις, που μπορεί μερικές φορές να συνοδεύεται από πυρετό.

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της αρθρίτιδας είναι τα συμπτώματα και σημεία της φλεγμονής, όπως:

- ο Πόνος σε αρθρώσεις
- ο Διόγκωση αρθρώσεων
- ο Θερμότητα αρθρώσεων
- ο Ευαισθησία στην πίεση αρθρώσεων που έχουν προσβληθεί από τη νόσο
- ο Πρωινή δυσκαμψία, δηλαδή ο ασθενής παρουσιάζει δυσκολία στις κινήσεις των αρθρώσεων που έχουν προσβληθεί καθώς σηκώνεται το πρωί από το κρεβάτι του
- ο Πυρετός

Η προσβολή των αρθρώσεων των χεριών συνοδεύεται συχνά από δυσκολία σχηματισμού γροθιάς και από ελάττωση της δύναμης σύσφιξης [6].

Η αρθρίτιδα συνήθως αφορά πολλές αρθρώσεις, είναι δηλαδή πολυαρθρίτιδα, και είναι συμμετρική, δηλαδή εντοπίζεται στις ίδιες αρθρώσεις στις δύο πλευρές του σώματος. Λιγότερο συχνά η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να αρχίσει με ασύμμετρη προσβολή λίγων αρθρώσεων, μέχρι τεσσάρων (ολιγοαρθρίτιδα), ή σπανιότερα με προσβολή μιας άρθρωσης (μονοαρθρίτιδα). Στην πλειονότητα των ασθενών με ολιγοαρθρίτιδα ή μονοαρθρίτιδα η νόσος εξελίσσεται τελικά σε συμμετρική πολυαρθρίτιδα, αλλά σε ένα μικρό ποσοστό παραμένει περιορισμένη σε 1-2 αρθρώσεις, συνήθως στα γόνατα ή στις πηχεοκαρπικές, για πολλούς μήνες ή χρόνια.

Οποιαδήποτε άρθρωση των άνω και κάτω άκρων μπορεί να προσβληθεί από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά πιο συχνά προσβάλλονται οι πηχεοκαρπικές αρθρώσεις, οι αρθρώσεις των δακτύλων των χεριών και οι αρθρώσεις των ποδιών και ακολουθούν τα γόνατα και άλλες αρθρώσεις, ενώ μπορεί να προσβληθούν ακόμη και οι αρθρώσεις της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης καθώς και οι κροταφογοναθικές αρθρώσεις.

Η διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας, ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων και ο αριθμός των αρθρώσεων που παρουσιάζουν ευαισθησία κατά την πίεσή τους από τον εξετάζοντα γιατρό αποτελούν χρήσιμους κλινικούς δείκτες για την εκτίμηση του βαθμού δραστηριότητας της νόσου και την παρακολούθηση της πορείας της καθώς και για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και τη ρύθμιση της θεραπευτικής αγωγής. Σε ορισμένες αρθρώσεις, όπως π.χ. εκείνες των ισχίων, λόγω της ανατομικής τους θέσης, τα κλινικά σημεία της φλεγμονής δεν είναι εμφανή. Στις περιπτώσεις αυτές, ο περιορισμός των κινήσεων των αρθρώσεων και η εμφάνιση πόνου στις παθητικές κινήσεις κατά την κλινική εξέταση από το γιατρό αποτελούν τα μόνα αντικειμενικά σημεία της αρθρικής φλεγμονής.

Εκτός από τις αρθρώσεις, η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να προσβάλλει και άλλα όργανα και να παρουσιάσει διάφορες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Οι συνηθέστερες κατά σειρά συχνότητας εξωαρθρικές εκδηλώσεις είναι:

- Αναιμία. Πρόκειται συνήθως για τη λεγόμενη αναιμία χρόνιας πάθησης.
- Υποδόρια ρευματοειδή οζίδια. Πρόκειται για μικρά υποδόρια οζίδια μεγέθους μέχρι 2 εκ. ή και μεγαλύτερα που είναι μαλακά, ανώδυνα, δεν συμφύονται με το δέρμα ούτε με τα υποκείμενα μόρια και εντοπίζονται συνήθως σε θέσεις που ασκείται πίεση, όπως π.χ. οι αγκώνες.
- Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Οφείλεται σε συμπίεση του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα λόγω τενοντοελυτρίτιδας των μυών που κάμπτουν τα δάκτυλα των χεριών. Τα κύρια συμπτώματα αυτού του συνδρόμου είναι τα μουδιάσματα, το κάψιμο και ο πόνος που εντοπίζονται στην κερκιδική πλευρά της παλάμης και στην παλαμιαία επιφάνεια του αντίχειρα, του δείκτη, του μέσου δακτύλου και του τέταρτου δακτύλου κατά το ήμισυ προς την κερκιδική πλευρά.
- Σύνδρομο Sjögren. Χαρακτηρίζεται κυρίως από ξηροφθαλμία και ξηροστομία.
- Σκληρίτιδα, δηλαδή φλεγμονή στο σκληρό χιτώνα του ματιού.
- Διάμεση πνευμονική ίνωση. Κύρια αρχική κλινική εκδήλωση είναι ο βήχας και αργότερα η δύσπνοια στην κόπωση.
- Πλευρίτιδα, δηλαδή συλλογή υγρού μέσα στη θωρακική κοιλότητα.

- ο Περικαρδίτιδα, δηλαδή συλλογή υγρού μέσα στην περικαρδιακή κοιλότητα.
- ο Ενδοπνευμονικά ρευματοειδή οζίδια
- ο Αγγειίτιδα, δηλαδή φλεγμονή στο τοίχωμα των αγγείων. Εμφανίζεται πολύ σπάνια και κατά κανόνα σχετίζεται με υψηλό βαθμό ενεργότητας και σοβαρότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Συνήθως πρόκειται για ελαφρά αγγειίτιδα και συγκεκριμένα για τη λεγόμενη δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα και πολύ σπάνια για σοβαρότερη αγγειίτιδα. Η δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στο τοίχωμα μικρών αγγείων (αρτηριδίων, τριχοειδών και φλεβιδίων) και εκδηλώνεται με δερματικές βλάβες, που έχουν ποικίλη μορφή και μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό (φαγούρα) ή πόνο. Αντίθετα, η σοβαρότερη αγγειίτιδα προσβάλλει μικρού μεγέθους αρτηρίες οποιουδήποτε οργάνου, αλλά συνηθέστερα προσβάλλει τα αγγεία των νεύρων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αγγειίτιδας αυτής συνήθως περιλαμβάνουν είτε δερματικές εξελκώσεις, είτε ήπια περιφερική αισθητική νευροπάθεια με παραισθησίες και καυσalgίες ποδιών ή/και χεριών, είτε σοβαρή αισθητικοκινητική νευροπάθεια τύπου πολλαπλής μονονευρίτιδας με παραισθησίες, καυσalgίες, πόνο αλλά και πάρεση ποδιών ή/και χεριών. Εξαιρετικά σπάνια μπορεί να εμφανιστούν εκδηλώσεις από προσβολή εσωτερικών οργάνων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι σήμερα με τις θεραπευτικές δυνατότητες που υπάρχουν για επίτευξη ύφεσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η αγγειίτιδα σπανιότατα συναντάται στην κλινική πράξη.

Καθώς περνάει ο καιρός, αν δεν γίνει έγκαιρη διάγνωση και σωστή θεραπευτική παρέμβαση, η νόσος εξελίσσεται και αναπτύσσονται οι καταστροφικές συνέπειες της χρόνιας φλεγμονής. Στις συνέπειες αυτές περιλαμβάνονται:

- ο Αρθρικές παραμορφώσεις, όπως π.χ. ωλένια απόκλιση των δακτύλων των χεριών και υπεξαρθρήματα σε διάφορες αρθρώσεις και κυρίως στις αρθρώσεις της βάσης των δακτύλων των χεριών (μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις) ή στις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις των ποδιών, βλαιοσύτητα των γονάτων, δηλαδή κύρτωση προς τα έσω με ανοιχτή γωνία προς τα έξω ή των ποδιών κ.ά.
- ο Διαταραχές στις κινήσεις των αρθρώσεων με αποτέλεσμα μακροχρόνια λειτουργική ανικανότητα και αναπηρία.
- ο Ακτινολογικές αλλοιώσεις. Η πρώτη ακτινολογική αλλοίωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι η απώλεια οστικής μάζας στα τμήματα των οστών που είναι οστά κοντά

στην άρθρωση, δηλαδή η περιαρθρική οστεοπόρωση. Με την πάροδο όμως του χρόνου και εφόσον δεν υπάρξει ορθή θεραπευτική παρέμβαση για αναστολή της εξέλιξης της νόσου, αναπτύσσονται σοβαρότερες ακτινολογικές αλλοιώσεις, όπως είναι η φθορά του αρθρικού χόνδρου και οι διαβρώσεις στα τμήματα των οστών που είναι μέσα στην άρθρωση [6].

2.4 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και εγκυμοσύνη

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ΡΑ επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την νόσο, στην ψυχική τους υγεία και τον τρόπο ζωής τους και ως φυσικό επακόλουθο την δημιουργία αρνητικών συναισθημάτων, φόβου και έντονης ανησυχίας στην καθημερινότητα τους, στα θέματα εγκυμοσύνης, οικογενείας και εργασιακής απόδοσης. Η επιθυμία εγκυμοσύνης και η μητρότητα στις γυναίκες αυτές προκαλούν έντονο άγχος και φόβο για την εξέλιξη της νόσου, καθώς και αμφιβολίες για την ικανότητα τους να τα υλοποιήσουν, ο καθημερινός πόνος, η ανικανότητα, η απουσία από καθημερινές υποχρεώσεις, ο περιορισμός δραστηριοτήτων, οι σταδιακές εναλλαγές φαρμακευτικής αγωγής στην εγκυμοσύνη και μετά, όπως και η συχνή ιατρική παρακολούθηση, επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την ψυχολογία της ασθενούς αυξάνοντας τις αρνητικές σκέψεις και τα συναισθήματα, θέτοντας ευκολότερη την παρουσία κατάθλιψης. Η κατάθλιψη αποτελεί αναπόφευκτο στοιχείο της ΡΑ και σε συνδυασμό με τις παραμέτρους και τις ανησυχίες αυτές των γυναικών, έχουν άμεση σχέση με τα επίπεδα και την μορφή της κατάθλιψης.

Οι ρευματικές παθήσεις είναι συχνές στην αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών. Στην πρόσφατη πανελλήνια επιδημιολογική έρευνα για τις ρευματικές παθήσεις στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων της χώρας μας, που οργανώθηκε και πραγματοποιήθηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών, ο επιπολασμός, δηλαδή η συχνότητα, του συνόλου των ρευματικών παθήσεων βρέθηκε στο επίπεδο του 14% των γυναικών ηλικίας 19-46 ετών. Επομένως, είναι συχνό το φαινόμενο μια γυναίκα με ρευματική πάθηση να μείνει έγκυος ή να εμφανιστεί ρευματική πάθηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [31].

Η ΡΑ είναι μια αυτοάνοση ασθένεια κυρίως που έχει επιπτώσεις στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά μπορεί επίσης να έχει επιπτώσεις και στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Κατά συνέπεια, οι νοσοκομειακοί γιατροί βρίσκονται αντιμέτωποι με τις δύσκολες επιλογές σχετικά με την επιλογή ενός βέλτιστου θεραπευτικού καθεστώτος

που εξετάζει τα συμπτώματα της ασθένειας χωρίς να προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, όπως μερικά από τα θεραπευτικά καθεστώτα για τη PA είναι επισφαλείς για τη χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Περαιτέρω, οι γυναίκες με PA έχουν έναν αυξανόμενο κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων εγκυμοσύνης. Συχνά, η δραστηριότητα της ασθένειας στις γυναίκες ασθενείς με PA μειώνεται αυθόρμητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που κυμαίνεται από μια βελτίωση στα κλινικά συμπτώματα έως και στην πλήρη απαλλαγή. Εντούτοις, αυτή η επίδραση είναι παροδική και οι υποτροπές της εμφανίζονται αμέσως μετά από τον τοκετό. Αυτή η εγκυμοσύνη (με προκληθείσα βελτίωση των συμπτωμάτων PA) περιγράφηκε αρχικά από τον Hench το 1938 και ήταν ένας κρίσιμος υπαινιγμός προς τον προσδιορισμό για τη χρήση κορτικοστεροειδών ως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα στη μεταχείριση αυτοανοσίας. Από τότε, ένας μεγάλος αριθμός αναδρομικών και ενδεχόμενων μελετών για τις γυναίκες ασθενείς με PA έχει επιβεβαιώσει ότι μια βελτίωση στη δραστηριότητα της ασθένειας εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στο μισό, σε $\frac{3}{4}$ (τρία-τέταρτα) των γυναικών. Είναι αξιοσημείωτο ότι θεωρείται η υψηλότερη αποτελεσματικότητα των πιο πρόσφατα αναπτυγμένων θεραπευτικών καθεστώτων που οδηγεί στα χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας PA στις γυναίκες πριν από την εγκυμοσύνη. Κατά συνέπεια μερικώς «καλύπτονται» με την ευεργετική επίδραση της εγκυμοσύνης βάση των πιο πρόσφατων εκθέσεων. Παρά τις μελέτες δεκαετιών, μια μηχανική εξήγηση για την απαλλαγή της PA κατά την εγκυμοσύνη και μετά τον τοκετό υποτροπή της παραμένουν αόριστα [6].

2.5 Μηχανισμός που εμπλέκεται στην εγκυμοσύνη-συνδεδεμένη βελτίωση της αρθρίτιδας

Εδώ, εξετάζουμε το ρόλο CD25 + ρυθμιστικά κύτταρα T (TR) σε αυτήν την ευεργετική επίδραση. Τα κύτταρα TR είναι ένα φυσικό υποσύνολο πληθυσμού των κυττάρων T που είναι ουσιαστικά για πολλές πτυχές της άνοσης ανοχής, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής των αυτοάνοσων απαντήσεων. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προστατεύουν το έμβρυο από την απόρριψη, από το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα και στα ποντίκια (μετά από πειράματα αλλά και στους ανθρώπους). Η συσσώρευση των αντιγόνο-έμπειρων κυττάρων TR στη μήτρα προτείνει ότι η καταστολή της αντι-εμβρυϊκής άνοσης απάντησης εμφανίζεται σε μια εντοπισμένη και σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο μοτίβο.

Η περαιτέρω υποστήριξη για μια συγκεκριμένη αντιγόνο δράση των κυττάρων TR προέρχεται από τις μελέτες που εξετάζουν την άνοση απάντηση στο δευτερεύον αντιγόνο χ-Y

μεταμόσχευσης στα πλαίσια της μητρικής-εμβρυϊκής ανοχής. Ένας υπαινιγμός σχετικά με μια συμμετοχή των κυττάρων TR στη βελτίωση της PA προέρχεται από την παρατήρηση ότι ο αριθμός τους συσχετίζει αντιστρόφως ανάλογα με τη δραστηριότητα ασθενειών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εντούτοις, η πειραματική απόδειξη για μια μηχανική συμμετοχή των κυττάρων TR παρέμεινε σημαντική [11].

2.6 Ο ρόλος των κυττάρων TR στην εγκυμοσύνη και την αρθρίτιδα

Για να εξετάσουμε εάν τα κύτταρα TR μεσολαβούν στην απαλλαγή της αρθρίτιδας κατά την εγκυμοσύνη, μελετήθηκε το φαινόμενο στην κολλαγόνο-προκληθείσα αρθρίτιδα (CIA), ένα πρότυπο ποντικών της ασθένειας. Διαπιστώθηκε ότι η εγκυμοσύνη προστατεύει τα ποντίκια από την ανάπτυξη της αρθρίτιδας. Η μεταφορά CD25 + κυττάρων από τα έγκυος, προστατευμένα ποντίκια στους μη εγκυμονούντες παραλήπτες, τα προστάτευσε από τη CIA. Το γεγονός ότι η μεταφορά CD25 + κυττάρων από τα έγκυα ποντίκια, που δεν εκτέθηκαν στην επαγωγή CIA, δεν παρείχαν την προστασία στους παραλήπτες, αποδεικνύει ότι τα κύτταρα TR ενεργούν σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο μοτίβο [11].

2.7 Σε γυναίκες με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις επιτρέπεται η κύηση εφόσον πληρούνται οι παρακάτω όροι :

- Η αυτοάνοση ρευματική πάθηση να είναι σε ύφεση.
- Να έχει ληφθεί μέριμνα ώστε σύμφωνα με τις συστάσεις του θεράποντος γιατρού ρευματολόγου να διακοπούν, εφόσον είναι εφικτό, ή να αντικατασταθούν τουλάχιστον 3 μήνες πριν από τη σχεδιαζόμενη κύηση ορισμένα φάρμακα που έχουν τερατογόνο δράση [20], όπως:
 - Μεθοτρεξάτη
 - Λεφλουνομίδη
 - Κυκλοφωσφαμίδη
 - Μυκοφαινολική μοφετίλη
- Να διακοπούν επίσης, εφόσον είναι εφικτό, ή να αντικατασταθούν πριν από τη σχεδιαζόμενη κύηση μερικά άλλα φάρμακα, για τα οποία δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα για το αν έχουν ή όχι τερατογόνο δράση ή ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβryo, όπως:

- ο Βιολογικοί παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της κύησης να γίνεται τακτική παρακολούθηση της εγκύου και συνεργασία μεταξύ γυναικολόγου και ρευματολόγου με στόχο τόσο την έγκαιρη αποκάλυψη πιθανής έξαρσης της ρευματικής πάθησης ή άλλων επιπλοκών της κύησης στη μητέρα ή στο έμβρυο, όσο και την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.

2.8 Επιπλοκές στην κύηση

2.8.1 Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από υπέρταση και λευκωματουρία και μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με:

- ο Συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο
- ο Σύνδρομο Sjögren
- ο Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Συμπτώματα που οδηγούν την κλινική σκέψη προς την προεκλαμψία είναι η κεφαλαλγία, οι διαταραχές στην όραση και ο πόνος στο επιγάστριο. Η προεκλαμψία μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια ή εκλαμψία δηλαδή σπασμούς και κώμα.

2.8.2 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας αποτελούν:

- ο η ενεργός νόσος
- ο η προϋπάρχουσα υπέρταση
- ο η παρουσία στο αίμα της εγκύου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων
- ο η μεγάλη ηλικία.

2.8.3 Διάγνωση και αντιμετώπιση της προεκλαμψίας

Συνεργασία μεταξύ γυναικολόγου και ρευματολόγου.

- ο Παρακολούθηση κάθε 15 ημέρες της αρτηριακής πίεσης και του λευκώματος ούρων 24ώρου μετά την 20ή εβδομάδα της κύησης.

- ο Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης καθημερινά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας.
- ο Θεραπευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης με τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, όχι όμως ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, επειδή είναι νεφροτοξικοί στο έμβρυο.
- ο Πρόκληση τοκετού ή καισαρική τομή σε περιπτώσεις σοβαρής και μη ελεγχόμενης αρτηριακής υπέρτασης.

2.9 Έξαρση της αυτοάνοσης ρευματικής πάθησης

Συχνά παρατηρούμε έξαρση μιας ρευματικής πάθησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που μπορεί πριν από αυτή να είχε περιοριστεί. Αυτό συμβαίνει στις ασθενείς με Συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, Κοκκιωμάτωση Wegener, Δερματομυοσίτιδα – Πολυμυοσίτιδα, μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού και Σκληρόδερμα. Μπορούμε ακόμα να έχουμε πρόωρο τοκετό κυρίως στις ασθενείς με Συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, Σύνδρομο Sjögren, Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, Δερματομυοσίτιδα–Πολυμυοσίτιδα, Οζώδη πολυαρθρίτιδα και Κοκκιωμάτωση Wegener [18]

Η έξαρση της νόσου παίζει σημαντικό ρόλο στην έκβαση της κύησης, αφού σχετίζεται συχνά με την εμφάνιση επιπλοκών τόσο στην έγκυο όσο και στο έμβρυο. Είναι επομένως προφανές η μεγάλη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της άμεσης και αποτελεσματικής θεραπευτικής παρέμβασης. Για την έγκαιρη αποκάλυψη της έξαρσης της νόσου είναι απαραίτητη η τακτική κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση της εγκύου από το γυναικολόγο σε συνεργασία με το θεράποντα γιατρό ρευματολόγο

2.10 Οι επιπλοκές της κύησης στο έμβρυο

Στις κυριότερες επιπλοκές της κύησης που αφορούν το έμβρυο περιλαμβάνονται η απώλεια του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

2.10.1 Απώλεια του εμβρύου

Απώλεια του εμβρύου μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με:

- ο Συστηματικό ερυθματώδη λύκο
- ο Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- ο Δερματομυοσίτιδα – Πολυμυοσίτιδα
- ο Μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού

2.10.2 Πρόωρος τοκετός

Πρόωρος τοκετός μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με:

- ο Συστηματικό ερυθματώδη λύκο
- ο Σύνδρομο Sjögren
- ο Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- ο Δερματομυοσίτιδα – Πολυμυοσίτιδα
- ο Κοκκιωμάτωση Wegener
- ο Οζώδη πολυαρτηρίτιδα

2.10.3 Καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης

Καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με:

- ο Συστηματικό ερυθματώδη λύκο
- ο Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- ο Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στο έμβρυο επιπλοκών της κύησης, που σχετίζονται με πολλές από τις παραπάνω αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις, είναι:

- ο η ενεργός νόσος
- ο η υπέρταση
- ο η παρουσία στο αίμα της εγκύου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων

Παρ' όλα αυτά διάφορες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αυθόρμητη βελτίωση της PA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έναν αυξανόμενο κίνδυνο επιδείνωσης μετά από αυτήν. Πολλές έρευνες απέδειξαν την θετική επίδραση της εγκυμοσύνης όπως η έρευνα (Hench) η οποία εξέθεσε τη βελτίωση σε 34 εγκυμοσύνες από τις οποίες οι 20 επιδεινώθηκαν μετά τον

τοκετό, ενώ σε άλλη έρευνα (Oka) παρατηρήθηκε συμπτωματική βελτίωση, στο πρώτο τρίμηνο, σε 77% των ασθενών και μετά τον τοκετό επιδείνωση μέσα σε 4 μήνες σε 81%. Σε μια μελέτη (Ostensen) στην εγκυμοσύνη υπήρχε απαλλαγή της PA σε 75% των ασθενών, με επιδείνωση σε 62% μετά τον τοκετό. Σε άλλη μελέτη (Klipple και Cecere) το 70% των ασθενών που βελτιώθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με >90% παρουσίασαν μια υποτροπή της νόσου στο πρώτο έτος μετά τον τοκετό. Μια μελέτη με 57 εγκυμοσύνες σε 41 γυναίκες από το Nelson παρουσίασαν απαλλαγή σε 22 (39%) και βελτίωση της ασθένειας σε 12 (21%) εγκυμοσύνες [20].

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε μια εθνική ενδεχόμενη μελέτη 140 εγκύων γυναικών με PA, που στρατολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και που ακολουθήθηκε μέχρι 6 μήνες μετά τον τοκετό, εξέθεσε τη βελτίωση στην κοινή διόγκωση και τον πόνο στα δύο τρίτα των ασθενών, αν και η έκταση της βελτίωσης ήταν περιορισμένη, με μόνο 16% των γυναικών να έχουν φτάσει στην απαλλαγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι πιο πρόσφατες ενδεχόμενες μελέτες που χρησιμοποιούν τα επικυρωμένα κλινικά εργαλεία για να μετρήσουν τη δραστηριότητα ασθενειών PA επιβεβαίωσαν τη βελτίωση της PA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αύξησαν τον κίνδυνο επιδείνωσης μετά τον τοκετό, αλλά η έκταση της βελτίωσης ήταν μικρότερη απ' ό,τι στις πρώτες μελέτες.

Η εγκυμοσύνη όχι μόνο μετριάξει τη δραστηριότητα της νόσου, αλλά και μειώνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση της με προστατευτική επίδραση που διαρκεί μέχρι το πρώτο 3 μήνες μετά τον τοκετό, ενώ υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος για να αναπτύξουν PA στους πρώτους 6 μήνες ή το πρώτο έτος μετά τον τοκετό.

Οι πολυάριθμες αναδρομικές και ενδεχόμενες μελέτες των κυήσεων με PA δείχνουν ότι περίπου 75% των ασθενών εμφανίζουν βελτίωση της ασθένειας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και η πλήρης απαλλαγή περιορίζεται μόνο σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών. Υπάρχει επίσης 15-25% των γυναικών με PA που βιώνουν την ενεργό ασθένεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στους ασθενείς που, για άγνωστους λόγους, δεν βελτιώνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η απόσυρση της αποτελεσματικής θεραπείας φαρμάκων είναι η πλέον πιθανή αιτία μιας επιδείνωσης. Δυστυχώς, δεν υπάρχει κανένας προάγγελος της απάντησης ενός ασθενή στην εγκυμοσύνη εκτός από μια προηγούμενη εμπειρία εγκυμοσύνης. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι εάν η PA μιας γυναίκας

παραμένει ενεργή κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης είναι πιθανό να γίνει έτσι στις επόμενες εγκυμοσύνες επίσης [20].

Εξετάσεις πρέπει απαραίτητα να γίνονται τόσο πριν όσο και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και πολλές φορές είναι απαναλαμβανόμενες. Συνήθως αυτές περιλαμβάνουν την γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, C3, C3, βιταμίνη D, CK, LDH, ουρικό οξύ, τρανσαμινάσες, γενική ούρων, ANA, RF, anti- CCP, ANCA, anti- RNP, anti- SSP(Ro), anti- SSB(La), anti- Sm, Scl-70, anti-Jo1, Αντικαρδιολιπίνες, anti-TPO, TRAb, ASMA, AMA κ.τ.λ. (και είναι πάντα ανάλογες με την ρευματική πάθηση). Η αγωγή προσαρμόζεται πάντα κατά περίπτωση (εγκυμοσύνη, κλινική εικόνα) με τα ανάλογα φάρμακα όπως ανοσοκατασταλτικά, κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη Α, μεθοτρεξάτη, βραδέως δρώντα φάρμακα κ.τ.λ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα πρότυπο αυτοάνοσο νόσημα με ποικίλο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζεται από παραγωγή αντισωμάτων έναντι συστατικών του κυτταρικού πυρήνα. Ο ΣΕΛ είναι νόσος κυρίως των νεαρών γυναικών. Η συχνότερη ηλικία εμφάνισης είναι 15 με 40 ετών με αναλογία γυναίκες:άνδρες 6-10:1. Ωστόσο η ηλικία εμφάνισης μπορεί να ποικίλει από την βρεφική ηλικία έως και την ενήλικη ζωή. Τόσο στον παιδιατρικό όσο και στο ΣΕΛ ενηλίκων η αναλογία γυναικών : ανδρών είναι περίπου 2:1. Ο ΣΕΛ στο γενικό πληθυσμό προσβάλλει κατά προσέγγιση ένα στα 2.000 άτομα παρόλο που η συχνότητα ποικίλλει ανάλογα με την εθνικότητα, τη φυλή και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.



Εικόνα 2

Ο ΣΕΛ έχει ισχυρό οικογενή χαρακτήρα με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών με ΣΕΛ. Η νόσος εμφανίζεται σε αναλογία 25%-50% σε μονοζυγωτικούς διδύμους και 5%σε διζυγώτικούς. Επιπλέον σε ευρύτερες οικογένειες μπορεί να εμφανιστεί μαζί με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η αιμολυτική αναιμία, η θυροειδίτιδα και η ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα. Παρά την επίδραση της κληρονομικότητας οι περισσότερες περιπτώσεις ΣΕΛ εμφανίζονται σποραδικά [6,7].

3.2 Ανοσοπαθολογία

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα στον ΣΕΛ εμφανίζονται σε όλο τον οργανισμό και εκδηλώνονται με φλεγμονή, βλάβες των αγγείων, που περιλαμβάνουν αγγειοπάθεια και αγγειίτιδα και με εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Το όργανο με τις πιο χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις είναι ο νεφρός όπου εμφανίζεται αύξηση των μεσαγγειακών κυττάρων και της μεσοκυττάριας διάμεσης ουσίας, φλεγμονή, πολλαπλασιασμός κυττάρων, αλλοιώσεις στην βασική μεμβράνη και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Οι εναποθέσεις αυτές αποτελούνται από ανοσοσφαιρίνες M, G και A καθώς και συστατικά συμπληρώματος.

Ο δερματικές αλλοιώσεις αναδυσκνήουν φλεγμονή και εκφύλιση στο χοριοεπιδερμικό όριο και η βασική ή βλαστική στιβάδα είναι η περιοχή της πρωταρχικής βλάβης. Στις βλάβες αυτές κοκκιώδεις δίκην ταινίας εναποθέσεις IgG και συστατικών συμπληρώματος μπορεί να παρατηρηθούν όταν το ιστολογικό παρασκεύασμα εξετασθεί στο μικροσκόπιο με ανοσοφθορισμό. Η νεκρωτική αγγειίτιδα μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβες της επιδερμίδας.

Άλλα οργανικά συστήματα που προσβάλλονται από το ΣΕΛ μπορεί να εμφανίζουν μη ειδική φλεγμονή ή αλλοιώσεις των αγγείων παρόλο που τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι πολλές φορές ελάχιστα. Για παράδειγμα παρά την σοβαρότητα της συμμετοχής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) τα τυπικά ευρήματα είναι μικροέμφρακτα του φλοιού και μια ήπια αγγειοπάθεια με εκφυλιστικές ή υπερπλαστικές αλλοιώσεις. Φλεγμονή και νέκρωση ενδεικτικής αγγειίτιδας σπάνια ανευρίσκονται.

Η καρδιά μπορεί επίσης να εμφανίσει μη ειδικές φλεγμονές στο περικάρδιο, στο μυοκάρδιο και στο ενδοκάρδιο ακόμα και επί απουσίας κλινικών εκδηλώσεων. Η ακροχορδονώδης ενδοκαρδίτιδα γνωστή ως Libman-Sacks είναι ένα κλασικό παθολογοανατομικό εύρημα και εκδηλώνεται με εκβλαστήσεις συχνότερα στη μιτροειδή βαλβίδα. Αυτές οι εκβλαστήσεις αποτελούνται από ανοσοσυμπλέγματα, φλεγμονώδη κύτταρα, ινική και νεκρωτικά συντρίμματα ιστών.

Η αποφρακτική αγγειοπάθεια προκαλεί φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις στο ΣΕΛ και είναι ένα συχνό παθολογοανατομικό εύρημα. Αν και η πήξη μπορεί να είναι συνέπεια φλεγμονής ορισμένα αυτοαντισώματα μπορούν επίσης να πυροδοτήσουν θρομβωτικά

επεισόδια. Αυτά τα αυτοαντισώματα αντιπροσωπεύουν ένα φάσμα ειδικοτήτων που ορίζονται ως αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντιπηκτικού λύκου. Οι αγγειακές διαταραχές στο ΣΕΛ μπορούν επίσης να προκύψουν από αυξημένη ικανότητα προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων με μηχανισμό ανάλογο με αυτόν της αντίδρασης Schwartzman.

Άλλα παθολογοανατομικά ευρήματα στο ΣΕΛ έχουν μια ασαφή συσχέτιση με τη φλεγμονή. Ασθενείς με μια μακροχρόνια νόσο συμπεριλαμβανομένων των γυναικών χωρίς τους συνήθεις παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, συχνά αναπτύσσουν αθηροσκλήρωση. Δεν είναι σαφές εάν οι βλάβες αυτές είναι συνέπεια μεταβολικών αλλοιώσεων επαγόμενων από τα γλυκοκορτικοειδή, υπέρτασης ή αγγειακών μεταβολών που προκαλούνται από το χρόνιο ερεθισμό από ανοσοσυμπλέγματα και άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Ομοίως, οστεονέκρωση και εκφύλιση νευρικού ιστού σε ασθενείς με χρόνια σοβαρή νόσο μπορεί να προκύψουν από αγγειοπάθεια, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων ή εμμένουσες ανοσολογικές διαταραχές [6,7].

3.3 Συνοπτικά συμπτώματα του ΣΕΛ

- Αρθραλγίες ή/και συμμετρική μη διαβρωτική πολυαρθρίτιδα των μικρών κυρίως αρθρώσεων
- Αρθρίτιδα
- Χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα και τενοντοϋμενίτιδα (10%)
- Φλεγμονώδης μυοπάθεια (μυοσίτιδα)
- Οστεονέκρωση (επιλοκή από τα κορτικοστεροειδή)
- Τυπικό εξάνθημα προσώπου δίκην πεταλούδας
- Δισκοειδές εξάνθημα
- Φωτοευαισθησία
- Κνίδωση
- Πολύμορφο ερύθημα
- Ψηλαφητή πορφύρα
- Δικτυωτή πελίωση
- Φαινόμενο Raynaud
- Υποδερματίτιδα

- Ψηλαφητή πορφύρα, περιονυχαίο ερύθημα και μικροέμφρακτα στις ράγες των δακτύλων
- Αλωπεκία
- Επώδυνα έλκη στομάχου
- Πλευρίτιδα (50%)
- Πνευμονίτιδα (10%)
- Πνευμονική αιμορραγία (<5%)
- Διάμεση πνευμονική ίνωση
- Πνευμονικές εμβολές
- Πνευμονική υπέρταση
- Περικαρδίτιδα (30%)
- Μυοκαρδίτιδα (10%)
- Ενδοκαρδίτιδα Liebmann-Sachs (10%)
- Προσβολή στεφανιαίων αγγείων
- Αμιγής μεσαγγειακή σπειραματονεφρίτιδα
- Εστιακή τμηματική σπειραματονεφρίτιδα
- Εστιακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
- Διάχυτη σπειραματονεφρίτιδα
- Διάχυτη μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
- Προχωρημένη σπειραματοσκλήρυνση
- Αμιγώς νευρολογικές επιληπτικοί σπασμοί, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, χορεία, κεφαλαλγία, εγκάρσια μυελίτιδα, νευροπάθεια εγκεφαλικών συζυγιών
- Ψυχιατρικές
- Περιφερική νευροπάθεια
- Αναιμία
- Λευκοπενία
- Λεμφοπενία
- Θρομβοπενία
- Προσβολή του περιτοναίου
- Αγγειίτιδα μεσεντερίων
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Προσβολή του ήπατος
- Επιπεφυκίτιδα

- Επισκληρίτιδα
- Σύνδρομο Sicca (ξηροφθαλμία, ξηροστομία)
- Οπτική νευρίτιδα
- Αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς

Η προσβολή των νεφρών (50%) επιφέρει και τη χειρότερη πρόγνωση και μπορεί να καταλήξει σε νεφρωσικό σύνδρομο ή νεφρική ανεπάρκεια ή να περιορίζεται σε ασήμαντη λευκωματουρία, μικροσκοπική αιματουρία, κυλινδρουρία [6,7].

3.4 Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και εγκυμοσύνη

Ένα από τα σημαντικά θέματα είναι εγκυμοσύνη σε ασθενείς με ΣΕΛ και ο κίνδυνος επιδείνωσης της ασθένειας. Αν και είναι γενικά αναγνωρισμένο ότι η εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσει στα υψηλότερα ποσοστά ενεργής ασθένειας, τα ευρέως μεταβλητά ποσοστά αναζωπύρωσης μεταξύ 25-65% έχουν αναφερθεί. Τα διαφορετικά συστήματα οργάνων μπορούν να έχουν τη μεταβλητή απάντηση στην εγκυμοσύνη οι οστεο-μυικές αντιδράσεις είναι λιγότερο κοινές ενώ οι νεφρικές και αιματολογικές αντιδράσεις είναι πιο κοινές. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων στην εγκυμοσύνη είναι ήπια--μέτρια, με μόνο το μικρό ποσοστό των ασθενών που αναπτύσσουν τις αυστηρές αντιδράσεις.

Η εγκυμοσύνη στη ρύθμιση ΣΕΛ συνδέεται με έναν υψηλότερο κίνδυνο περιπλοκών, έναντι των υγείων γυναικών. Μια μεγάλη εθνική μελέτη βάσεων δεδομένων 16.7 εκατομμύρια περιπτώσεων εξέθεσε πολλές αυξανόμενες πτυχές κίνδυνου του μητρικού θανάτου, προεκλαμψία, του πρόωρου τοκετού, της θρόμβωσης, της μόλυνσης, και αιματολογικών περιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με ΣΕΛ. Εντούτοις, αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με σύνεση.

Το μεγαλύτερο ζήτημα είναι 3-5 φορές υψηλότερος κίνδυνος προεκλαμψίας, που περιπλέκει 16-30% των κύσεων με ΣΕΛ. Οι παράγοντες προδιάθεσης για προεκλαμψία είναι η προχωρημένη μητρική ηλικία, προηγούμενο προσωπικό ή το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας, η προϋπάρχον υπέρταση ή ο διαβήτης και η παχυσαρκία. Για τον ΣΕΛ, οι πρόσθετοι ειδικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ενεργό νόσο, τη νεφρίτιδα, παρουσία αντισωμάτων αντιφωσfolιπιδίων και μειωμένων επιπέδων συμπληρώματος και θρομβοπενίας [16,18].

Μια πρόσφατη αμερικανική μελέτη διαπίστωσε ότι οι γυναίκες με ΣΕΛ μπορούν να διατρέξουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρών ιατρικών περιπλοκών και θνησιμότητας σε σύγκριση με τις εγκύους γυναίκες χωρίς ΣΕΛ. Στη σύλληψη, οι γυναίκες με ΣΕΛ είχαν περισσότερους συνοδούς νοσηρότητας από τις υγιείς γυναίκες. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με ΣΕΛ είχαν διαβήτη προ-κυησης, αρτηριακή υπέρταση, πνευμονική υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια και θρομβοφιλία. Επιπλέον, οι γυναίκες αυτές έτειναν να συλλάβουν σε μεγαλύτερη ηλικία έναντι του γενικού πληθυσμού. Ακόμα και μετά από τη ρύθμιση για την αυξανόμενη ηλικία, ο κίνδυνος μητρικών περιπλοκών στις γυναίκες με ΣΕΛ παρέμεινε υψηλότερος απ' ό,τι στις υγιείς έγκυες γυναίκες. Υπήρξε μια κατ' εκτίμηση αύξηση 2-4 πτυχών στο ποσοστό των καισαρικών και εκλαμψίας, ειδικά στις γυναίκες με την προϋπάρχουσα υπέρταση ή/και τη νεφρική ανεπάρκεια που παίρνουν προεδνιζόνη υψηλών δόσεων. Ο κίνδυνος της σηψαιμίας και πνευμονίας αυξήθηκε πολύ, και λόγω της ασθένειας-σχετικά με την άνοση αντιρυθμιστική και ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι αιματολογικές περιπλοκές που απαιτούν τη μετάγγιση, όπως μετά τον τοκετό αιμορραγία, η αιμορραγία, η αναιμία στον τοκετό και η θρομβοκυτοπενία ήταν πιο κοινές στις γυναίκες με ΣΕΛ [16].

Παρά τη σημαντική βελτίωση στις τελευταίες δεκαετίες, ο κίνδυνος μαιευτικών και εμβρυικών περιπλοκών στην εγκυμοσύνη γυναικών με ΣΕΛ είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Έχει υπολογιστεί ότι οι γυναίκες με ΣΕΛ έχουν λιγότερες γεννήσεις έναντι του γενικού πληθυσμού, ιδίως εκείνες με την υψηλή δραστηριότητα της ασθένειας. Η μητρική δραστηριότητα Λύκου και η παρουσία συνακόλουθου συνδρόμου αντιφωσφολιπιδίων (APS) βρέθηκαν να συνδέονται με σημαντικές μαιευτικές περιπλοκές. Με στατιστικά στοιχεία περίπου το 20% των εγκυμοσυνών στις γυναίκες με ΣΕΛ τελειώνουν με μια εμβρυϊκή απώλεια.

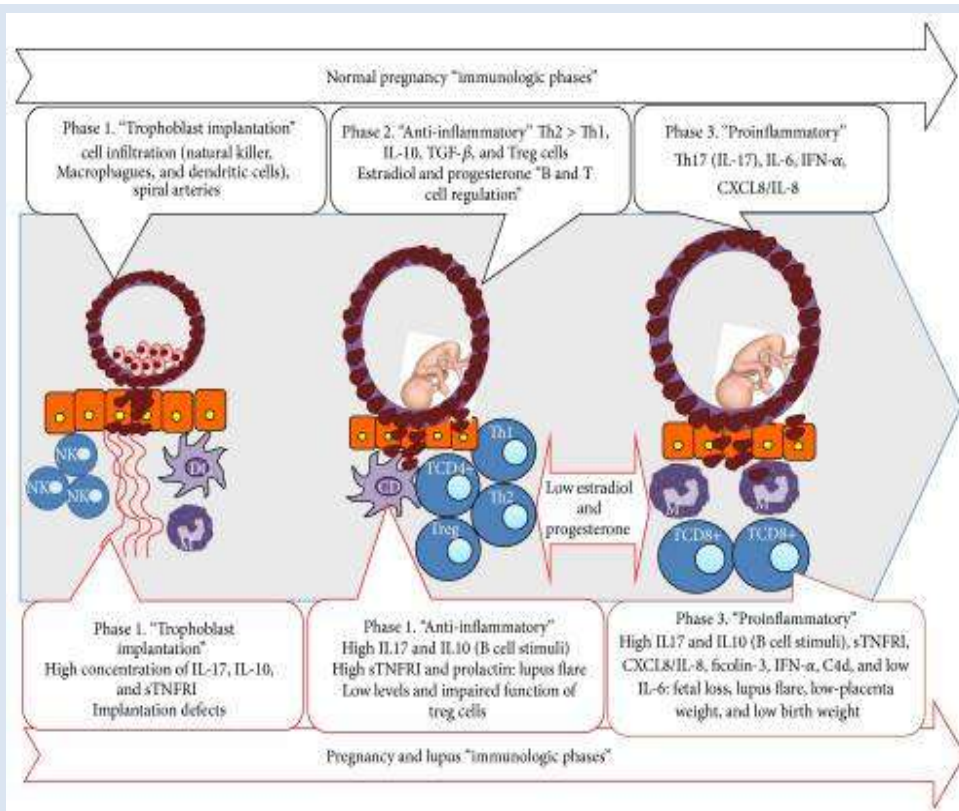
Ο κίνδυνος για προεκλαμψία, IUGR, εμβρυϊκή απώλεια και του πρόωρου τοκετού είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες με ΣΕΛ έναντι του γενικού πληθυσμού. Σε μια συστηματική αναθεώρηση 2751 εγκυμοσυνών-οι 1842 με ΣΕΛ η επανενεργοποίηση της ασθένειας προσδιορίστηκε σε 25.6% των περιπτώσεων, την υπέρταση σε 16.3%, νεφρίτιδα σε 16.1%, προεκλαμψία σε 7.6%, εκλαμψία σε 0.8%, και πρόωρο τοκετό σε 39.4% των γεννήσεων.

Η εγκυμοσύνη προτρέπει τις δραματικές άνοσες και νευροενδοκρινείς ανωμαλίες στο μητρικό σώμα προκειμένου να προστατευθεί το έμβρυο από την ανοσοποιητική επίθεση από τη μητέρα. Αντί της γενικής καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος, που θα

αποδυνάμωνε τη μητρική υπεράσπιση ενάντια στη μόλυνση, υπάρχει μια διαμόρφωση της σύνθεσης και της λειτουργίας των άνοσο-ικανών κυττάρων και των άνοσο-ρυθμιστικών μορίων στο μητρικό σύστημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το έμβρυο προωθεί την ανοχή στα πατρικά αντιγόνα από τη μετανάστευση των εμβρυϊκών κυττάρων του χωρίς κύτταρα εμβρυϊκού DNA στη μητρική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της κανονικής εγκυμοσύνης. Τα εμβρυϊκά κύτταρα παραμένουν στη μητέρα για δεκαετίες, που δημιουργούν μια κατάσταση του μικροχειμερισμού.

Μετά από τον τοκετό, το μητρικό σώμα προσαρμόζεται σε ένα μη εγκυμονούν σώμα, που δεν είναι απλά μια επιστροφή στον όρο πριν από τη σύλληψη, αλλά εμφανίζεται υπό την επήρεια άνοση ενεργοποίηση στον τοκετό. Οι βαθιές ανοσοποιητικές προσαρμογές απαραίτητες για τη μητρική ανοχή του εμβρύου στην εγκυμοσύνη και την ανοσοποιητική αναστοχαστική σε ένα μη εγκυμονούν σώμα έκτοτε, επηρεάζουν τις μητρικές αυτοάνοσες ρευματικές ασθένειες με διάφορους τρόπους.

Η δραστηριότητα των με ανοσολογική ανεπάρκεια κυττάρων ρυθμίζεται από τις κυτοκίνες και τις χημειοκίνες με πιο βασικά τα κύτταρα αρωγών T να προκαλούν την επίδραση. Οι κυτοκίνες είναι σημαντικοί μεσολαβητές ενεργώντας σε συντονισμό με άλλους παράγοντες για να υποστηρίξει την επιτυχή εγκυμοσύνη. Μια από τις σημαντικότερες ανοσολογικές τροποποιήσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η μετατόπιση κυτοκινών Th1/Th2. Το Th1 περιλαμβάνει την ηντερφερόνη (IFN) - γ, ιντερλευκίνη- (IL) 1, IL-2, IL-12, και παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-) άλφα, που υποκινούν την κυψελοειδή ασυλία, και Th2 περιλαμβάνει IL-4, IL-5, IL-6, και IL-10, τα οποία προκαλούν τη χυμώδη παραγωγή ασυλίας και αντισωμάτων. Δεδομένου ότι ο ΣΕΛ είναι κυρίως μια th2-μεσολαβημένη ασθένεια, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μια υπεροχή της Th2 απάντησης μπορεί να αναμένεται, καθιστώντας την επιδείνωση ασθενειών πιθανότερη. Εντούτοις, τα χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνων, προγεστερόνη, και Th2 κυτοκίνες βρέθηκαν στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης στις γυναίκες με ΣΕΛ έναντι των υγιών εγκύων γυναικών.



Εικόνα 3

Εκτός από Th1 και Th2 κύτταρα, υπάρχει ένα τρίτο υποσύνολο των κυττάρων αρωγών CD4+T, Th17 κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και την οικογένεια ιντερλευκίνη -17 (IL-17). IL-17 έχουν μια προφλεγμονώδη επίδραση και οδηγούν την ανάπτυξη Th17 κυττάρων, ενώ ένα περιβάλλον της ανοχής προωθεί την ανάπτυξη των κυττάρων Treg. Οι αυξανόμενοι αριθμοί Th17 κυττάρων βρίσκονται επίσης στους όρους που συνδέονται με την εγκυμοσύνη, όπως η προεκλαμψία και η επαναλαμβανόμενη ακούσια διακοπή εγκυμοσύνης.

Ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από μια απώλεια ανοχής στα διαμερίσματα των κυττάρων T και κυττάρων B, με συνέπεια να εμφανίζεται υπερδραστηριότητα των κυττάρων B με τον παθογόνο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων. Ένας σοβαρός παράγοντας που έχει προκύψει είναι η απάντηση του ΣΕΛ στις στεροειδείς ορμόνες φύλων. Τα οιστρογόνα ενισχύουν την παραγωγή αντισωμάτων, τον τύπο αρωγών T - 2 άνοσες απαντήσεις, και την ασυλία κυττάρων B. Στις υψηλές συγκεντρώσεις, όπως εκείνοι που βρίσκονται στην εγκυμοσύνη, τα οιστρογόνα και γεσταγόνα υποκινούν την έκκριση IL-4, IL10, TGF-B, IFN- Γ και ταυτόχρονα καταστέλλουν την παραγωγή TNF-A.

Σε ανάλογη μελέτη έδειξε ότι στις γυναίκες ασθενείς με ΣΕΛ, τα IL-6 επίπεδα ορών παρέμειναν χαμηλά και δεν αυξήθηκαν στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, όπως έκαναν στους υγιείς ελέγχους. Η απουσία μιας ανόδου σε IL-6 είναι ενδιαφέρουσα στα πλαίσια της λειτουργίας κυτοκινών. Ο IL-6 είναι απαραίτητος για τη παραγωγή του κυττάρου T το οποίο με τη σειρά του βοηθάει τα κύτταρα B. Τα IL-10 επίπεδα αυξήθηκαν σταδιακά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις υγιείς γυναίκες. Αντίθετα, τα IL-10 επίπεδα ήταν ήδη, σημαντικά υψηλότερα στη σύλληψη στις γυναίκες με ΣΕΛ και παρέμειναν σε αυτά τα επίπεδα σε όλη την εγκυμοσύνη και μετά τον τοκετό. Ο IL-10 ήταν αρχικά πιθανά ένα Th2 κυτοκίνη, αλλά τώρα είναι γνωστά ως μία πλειοτροπική κυτοκίνη, με τις άνοσες διεγερτικές και άνοσες κατασταλτικές λειτουργίες που το τοποθετούν έξω από το παράδειγμα Th1-Th2. Τα επίμονα υψηλά επίπεδα IL-10 δείχνουν μια συνταρακτική υπερπαραγωγή σε ΣΕΛ, με συνέπεια τη συνεχή υποκίνηση κυττάρων B.

Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών με ΣΕΛ δεν βρέθηκε κατά τους ελέγχους sTNFR σε I είτε σε II επίπεδα. Στους ελέγχους sTNFR τα επίπεδα I ήταν σημαντικά πιο υψηλά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό στις γυναίκες με ΣΕΛ με την ενεργό ασθένεια έναντι των υγιών ελέγχων. Οι μελέτες των ρυθμιστικών κυττάρων T στις γυναίκες με ΣΕΛ έχουν παρουσιάσει μειωμένους αριθμούς σε ενεργό ΣΕΛ και εξασθετισμένη κατασταλτική λειτουργία των κυττάρων Treg. Μια πειραματική μελέτη δείχνει ότι υπάρχει μια δυσαναλογία μεταξύ Treg και Th17 στις έγκυες γυναίκες ασθενείς με ΣΕΛ [16].

Κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη, οι γυναίκες με ΣΕΛ έχουν αυξήσει τις συγκεντρώσεις ορών cxcl8/il-8, CXCL9/MIG, cxcl10/ip-10, και IL-10 χημειοκίνης έναντι των υγιών εγκυμοσυνών, ειδικά κατά τη διάρκεια της ενεργού ασθένειας.

Οι φικολίνες είναι διαλυτά μόρια του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που αναγνωρίζουν τα μόρια υδατανθράκων στα μικροβιακά παθογόνα, τα αποπτωτικά και τα νεκρωτικά κύτταρα. Υψηλά επίπεδα φικολίνης-3 στις συγκεκριμένες εκδηλώσεις μπορούν να παρουσιάσουν έναν παθογενετικό ρόλο της φικολίνης-3 σε γυναίκες με ΣΕΛ. Η φικολίνη-2 μπορεί να συμπεριληφθεί στην άμεση αφαίρεση της τροφοβλάστης παραγόμενου υλικού από τη μητρική κυκλοφορία. Τα χαμηλά επίπεδα κυκλοφορίας φικολίνης-2 μπορούν να εξασθενίσουν την εκκαθάριση του αποπτωτικού και νεκρωτικού πλακουντιακού υλικού. Οι

γενετικές και λειτουργικές αλλαγές στις φικολίνες πρέπει να ερευνηθούν ως παράγοντες κινδύνου για την αναζοπύρωση του Λύκου στις έγκυες γυναίκες.

Η εγκυμοσύνη προκαλεί ουσιαστικές αλλαγές στα επίπεδα ορμονών. Τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης (PRL) φαίνονται να συνδέονται με ενεργό ΣΕΛ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η PRL, μπορεί να επηρεάσει τις άνοσες απαντήσεις. Υψηλή PRL έχει βρεθεί σε 20-30% των γυναικών με ΣΕΛ και φαίνεται να συνδέεται με την κλινική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τα αυτοαντισώματα αντι-PRL έχουν βρεθεί σε 13.1% των έγκυων γυναικών με ΣΕΛ. Οι έγκυες γυναίκες με ΣΕΛ, με τα αυτοαντισώματα αντι-PRL είχαν λιγότερες δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Αυτό δείχνει ότι η PRL μπορεί να διαδραματίσει έναν ρόλο στις εκβάσεις εγκυμοσύνης [16].

Σε μια μελέτη των αφροαμερικάνων Gullah, συγκρίθηκαν οι εκβάσεις εγκυμοσύνης πριν και μετά από τη διάγνωση ΣΕΛ. Από τις εγκυμοσύνες στην ομάδα ελέγχου, 19.1% οδήγησε στις δυσμενείς εκβάσεις έναντι 34.4% πριν από τη διάγνωση ΣΕΛ και 51.7% μετά από τη διάγνωση ΣΕΛ. Όπου η ημερομηνία της διάγνωσης ή της εγκυμοσύνης ήταν άγνωστη, 39.8% αυτών των εγκυμοσυνών οδήγησε στις δυσμενείς εκβάσεις. Μετά από τη ρύθμιση για την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, ιατρικών κάλυψης και αριθμού εγκυμοσύνης, έναντι των ελέγχων, οι περιπτώσεις ήταν πιθανότερο να έχουν οποιαδήποτε δυσμενή έκβαση (OR 2.35, 95% CI 1.78 έως 3.10), συμπεριλαμβανομένης της θνησιγένειας (OR 4.55, 95% CI 1.53 έως 13.50), SAB (OR 2.05, 95% CI 1.40 έως 3.00), πρόωρη γέννηση (OR 2.58, 95% CI 1.58 έως 4.20), χαμηλό βάρος γέννησης (OR 2.64, 95% CI 1.61 έως 4.34) και προεκλαμψία (OR 1.80, 95% CI 1.08 έως 3.01). Οι περιπτώσεις και οι έλεγχοι είχαν τα παρόμοια ποσοστά εκλεκτορικής άμβλωσης [12].

Μια αναδρομική μελέτη 183 εγκυμοσυνών που εμφανίζονται σε 143 ασθενείς με ΣΕΛ, που πραγματοποιήθηκε στο τμήμα εσωτερικής ιατρικής και το τμήμα μαιευτικής και γυναικολογίας στο καθολικό πανεπιστημιακό ιατρικό κέντρο, Κορέα, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου μεταξύ 1 Ιανουαρίου 1998 και 31 Δεκεμβρίου 2010. Δεκαπέντε εγκυμοσύνες με ΣΕΛ αποκλείστηκαν επειδή δεν γνώριζαν τις εκβάσεις εγκυμοσύνης που οφείλονται να ακολουθήσουν την απώλεια. Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στην ακούσια διακοπή εγκυμοσύνης (αποβολή, θνησιγένεια, νεογνικός θάνατος), πρόωρη γέννηση, IUGR με και

χωρίς ΡΙΗ στους ασθενείς με και χωρίς νεφρίτιδα. Η παρουσία ANA αφορούσε με την ακούσια διακοπή εγκυμοσύνης ($p=0.0154$). Η ακούσια διακοπή εγκυμοσύνης και η πρόωρη γέννηση αυξήθηκαν σημαντικά στους ασθενείς με τα aPLs ($p<0.0001$). Η ακούσια διακοπή εγκυμοσύνης, η πρόωρη γέννηση, και IUGR με ΡΙΗ αυξήθηκαν σημαντικά στους ασθενείς με την ενεργό θέση ΣΕΛ στη σύλληψη ($p<0.0001$, κάθε ένα). Η ενεργή νόσος αφορούσε την πρόωρη γέννηση και IUGR με ΡΙΗ ($p=0.0142$ και $p<0.0001$, αντίστοιχα) [17].

3.5 Εκβάσεις εγκυμοσύνης στους ασθενείς με ΣΕΛ στη σύλληψη

Η εκτίμηση της προκατάληψης αποτελεί βασική συνιστώσα του προγραμματισμού της εγκυμοσύνης στον ΣΕΛ. Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, η εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει υψηλό κίνδυνο για τη μητέρα, δικαιολογώντας μια συμβουλή για αναβολή ή αποφυγή εγκυμοσύνης. Εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, η ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη, στην εκτίμηση κινδύνου για τη μητέρα και το έμβρυο και στην αναθεώρηση της φαρμακευτικής αγωγής πριν από τη σύλληψη. Πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για να εξασφαλιστεί ο βέλτιστος έλεγχος της νόσου για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη σύλληψη. Τα φάρμακα πρέπει να επανεξετάζονται και να προσαρμόζονται ώστε να επιτυγχάνεται καλός έλεγχος της νόσου σε επιτρεπόμενα φάρμακα. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να εκτιμάται διότι ο υποθυρεοειδισμός στο ΣΕΛ συνδέεται με φτωχότερα αποτελέσματα [10].

Οι περιπτώσεις όπου η εγκυμοσύνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με ΣΕΛ

Αντενδείξεις για την εγκυμοσύνη:

- ο Σοβαρή πνευμονική υπέρταση (πίεση συστολικής πνευμονικής αρτηρίας > 50 mm Hg)
- ο Σοβαρή περιοριστική πνευμονοπάθεια (αναγκαστική ζωτική ικανότητα <1 L)
- ο Προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη $> 2,8$ mg / dL)
- ο Πρόωρη καρδιακή ανεπάρκεια
- ο Προηγούμενη σοβαρή προεκλαμψία ή HELLP παρά τη θεραπεία

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αναβληθεί:

- Σοβαρές εξάρσεις νόσου μέσα στους τελευταίους 6 μήνες
- Ενεργή νεφρίτιδα του λύκου
- Εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τους προηγούμενους 6 μήνες [10].

			Activity at conception		p-value
			Stable state	Active state	
Gestational age at delivery			38.1±1.8	35.0±5.3	0.0003
Birth weight			2.85±0.50	2.15±0.82	<0.0001
Low birth weight (<2.5 kg)			28 (24.1)	26 (57.8)	<0.0001
Delivery mode					
Vaginal delivery			61 (52.1)	23 (47.9)	0.6224
Cesarean delivery			56 (47.9)	25 (52.1)	
Lupus flare	Yes	Mild	38 (80.9)	20 (42.6)	<.0001
		Severe	8 (17.0)	26 (55.3)	
	No		81 (63.8)	10 (17.6)	
Pregnancy loss			11 (8.7)	19 (33.9)	<.0001
Oligohydramnios			4 (3.8)	1 (2.1)	1.0000
PPROM			5 (4.7)	0 (0.0)	0.3253
PIH			13 (12.3)	12 (25.5)	0.0422
IUGR			18 (17.0)	6 (12.8)	0.5230
PIH+IUGR			3 (2.8)	14 (29.8)	<.0001
Preterm birth			22 (18.8)	27 (55.1)	<0.0001
Low apgar score (< 7 at 1 min)			10 (8.6)	17 (37.0)	<0.0001
Low apgar score (< 7 at 5 min)			4 (3.5)	11 (23.9)	0.0002
Congenital anomaly			3 (4.8)	3 (10.3)	0.3750

Πίνακας 1

Υπήρξαν 115 γεννήσεις (91.3%), 10 αποβολές (7.9%), καμία θνησιγένεια και 1 νεογνικός θάνατος (0.8%) σε μια ομάδα με σταθερή θέση ΣΕΛ στη σύλληψη και 37 γεννήσεις (66.1%), 7 αποβολές (12.5%), 6 θνησιγένειες (10.7%) και νεογνικοί θάνατοι 6 (10.7%) στην άλλη ομάδα με την ενεργό θέση ΣΕΛ. Υπήρξαν σημαντικές διαφορές την ηλικία κύησης τοκετού ($p=0.0003$), το νεογνικό βάρος γέννησης ($p<0.0001$), χαμηλό βάρος γέννησης λιγότερο από 2.5 κλ ($p<0.0001$), την παρουσία αναζωπύρωσης του Λύκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ($p<0.0001$), τον αυστηρό τύπο Λύκου ($p<0.0001$), την ακούσια διακοπή εγκυμοσύνης ($p<0.0001$), ΡΙΗ ($p=0.0422$), ΙUGR με ΡΙΗ ($p<0.0001$), την πρόωρη γέννηση ($p<0.0001$), και το χαμηλό αποτέλεσμα Apgar (λιγότερο από 7) σε 1 λ. ($p<0.0001$) και 5 λ. ($p=0.0002$), μεταξύ δύο ομάδων.

Μια διαχρονική επιδημιολογική μελέτη έγινε με σκοπό να αξιολογήσει τον κίνδυνο για υποκλινική και κλινική προδιάθεση σε 185 ασθενείς με το Λύκο από τη βάση δεδομένων Λύκου του Σικάγου έναντι 186 υγιών ελέγχων.

Οι γυναίκες με τις δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης (με ΣΕΛ) ήταν παρόμοιες όσον αφορά τη μέση ηλικία στην εκπαιδευτική επίσκεψη (44.5 ± 9.7 εναντίον των ετών 44.4 ± 9.7), το τρέχον κάπνισμα, το μαζικό δείκτη σωματών, την αναλογία μέση-ισχίων, το οικογενειακό ιστορικό ΜΙ (έμφραγμα μυοκαρδίου), την υπερχολιστεριναιμία και το διαβήτη, αλλά και υπέρταση (66% εναντίον 47%, $p=0.027$) συγκρίθηκαν με τις γυναίκες χωρίς δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης. Δεν υπήρξε καμία διαφορά στα χαρακτηριστικά ΣΕΛ (διάρκεια ασθενειών, φάρμακα, νεφρική ασθένεια, θέση ή συστηματική δραστηριότητα δείκτης-2000 αντισωμάτων ACL) ή τους κυκλοφορώντας δείκτες της ανάφλεξης και της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης στις γυναίκες με και χωρίς δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης. Αντίθετα, οι γυναίκες με ΣΕΛ και οι δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης έναντι εκείνων χωρίς δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης είχαν περισσότερες επιπτώσεις της ασθένειας ΣΕΛ (slicc-Di 2.1 ± 1.8 εναντίον 1.4 ± 1.7 , $p=0.042$) και την αρχή εμμηνόπαυσης σε μια πιο νεαρή μέση ηλικία (37.4 ± 8.0 εναντίον 43.8 ± 6.7 , $p=0.005$) [26].

Συγκρίθηκαν 38 γεννήσεις στις γυναίκες με ΡΑ και 95 γεννήσεις στις γυναίκες με ΣΕΛ σε 150 και 375 γεννήσεις στις γυναίκες του γενικού πληθυσμού, αντίστοιχα. Η μέση ηλικία των γυναικών με ΡΑ ήταν 32 έτη (σταθερή απόκλιση (SD) 5.5, σειρά 21-42) και με ΣΕΛ ήταν 30 έτη (SD 5.5, σειρά 20-45). Το 29% των γυναικών με ΡΑ και 13% των γυναικών με ΣΕΛ

ήταν προχωρημένης μητρικής ηλικίας. Η μεσαία ισότητα για τις γυναίκες με ΡΑ ή ΣΕΛ ήταν 0, έναντι μιας μεσαίας ισότητας 1 για τις γυναίκες του γενικού πληθυσμού. Οι γυναίκες με ΡΑ ή ΣΕΛ είχαν ένα πίο μακροχρόνιο μέσο μήκος της παραμονής στο νοσοκομείο (ΡΑ 0.8 -ΣΕΛ: 1.8 ημέρες).Προεκλαμψία ή εκλαμψία εμφανίστηκε σε 18.4% των εγκυμοσυνών με ΡΑ και 16.8% των εγκυμοσυνών με ΣΕΛ, έναντι 7.3% και 9.3% των ελέγχων τους, αντίστοιχα. Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών με ΡΑ και ΣΕΛ γέννησαν με καισαρική (ΡΑ: 34.2% εναντίον 21.3% ΣΕΛ: 43.2% εναντίον 23.7%). Οι γυναίκες με ΣΕΛ δοκίμασαν μια υψηλότερη συχνότητα μολύνσεων μετά τον τοκετό. Αυτές οι μολύνσεις ήταν είτε της μητρικής κοιλότητας ($n = 2$), της χειρουργικής πληγής ($n = 2$), είτε κωδικοποιήθηκαν ως επιλόχεια σηψαιμία χωρίς τη θέση που διευκρινίστηκε ($n = 2$). Σε δύο ασθενείς ΣΕΛ, η μητρική μόλυνση συνδέθηκε με τη θνησιγένεια ενός εξαιρετικά πρόωρου μωρού. Όλες οι άλλες μολύνσεις συνδέθηκαν με είτε με την καισαρική είτε την οργάνωση του τοκετού [13].

Έκβαση	Γυναίκες με RA $n = 38$	Έλεγχοι RA $n = 150$	Γυναίκες με SLE $n = 95$	Έλεγχοι SLE $n = 375$
Το μήκος της παραμονής (ημέρες), σημαίνει (SD)	3.0 (1.5)	2.2 (1.2)	4.2 (5.3)	2.3 (2.4)
προεκλαμψία, n (%)				
ήπια	7 (18.4)	11 (7.3)	9 (9.5)	33 (8.8)
αυστηρή /εκλαμψία	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.4)	2 (0.5)
καισαρική, n (%)	13 (34.2)	32 (21.3)	41 (43.2)	89 (23.7)
Μετά τον τοκετό μόλυνση, n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (6.3)	5 (1.3)
επανεκδοχή 1 έτους, n (%)	7 (15.8)	6 (4.7)	13 (13.7)	22 (5.9)

Πίνακας 2

Στο πρώτο έτος μετά τον τοκετό, περισσότερες γυναίκες με ΡΑ ή ΣΕΛ επαναδέχτηκαν έναντι των ελέγχων τους. Δύο από αυτές τις επανεκδοχές ήταν συγκεκριμένα για την

αναζωπύρωση της νόσου. Ο μεσαίος χρόνος στην επανεκδοχή ήταν παρόμοιος μεταξύ των γυναικών με τη ρευματική ασθένεια (80 ημέρες, ενδοτεταρτημοριακή σειρά (IQR) 6-288) και των ελέγχων τους (94 ημέρες, IQR 9-225). Καμία γυναίκα δεν απαίτησε την εντατική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια είτε της αποδοχής δεικτών είτε κατά τη διάρκεια μιας επανεκδοχής.

Τα νεογνά γεννημένα στις μητέρες με τη ρευματική ασθένεια ήταν μικρότερα, με 28.9% (εναντίον 12.0%) και 25.3% των νεογνών ΣΕΛ (εναντίον 10.9%). Η μέση διαφορά βάρους γέννησης μεταξύ των νεογνών ΡΑ και των ελέγχων τους ήταν 298 γραμμάρια για τα θήλυ (95% CI 10-586 $P = 0.0425$) και 388 γραμμάρια για τα αρρεν (95% CI 102-675 $P = 0.0084$), έναντι 533 γραμμαρίων (95% CI 344-722 $P < 0.001$) για τα θήλυ νεογνά ΣΕΛ και 512 (95% CI 310-713 $P < 0.001$) για τα αρρεν νεογνά ΣΕΛ. Δεν υπήρξαν επίσης κανένα στοιχείο των υπερβολικών σύμφυτων ατελειών στα μωρά γεννημένα στις γυναίκες με τη ρευματική ασθένεια.

Τα κύρια μαιευτικά ζητήματα στην εγκυμοσύνη με ΣΕΛ είναι υψηλότερα ποσοστά εμβρυϊκής απώλειας, πρόωρης γέννησης, ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), και νεογνικών συνδρόμων Λύκου. Εντούτοις, το ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας έχει μειωθεί με ποσοστά γεννήσεων 80-90% που έχουν αναφερθεί πρόσφατα. Ενεργή νεφρίτιδα και Λύκος αυξάνει τον κίνδυνο της εμβρυϊκής απώλειας και άλλων δυσμενών εκβάσεων. Η πρωτεинуρία, η υπέρταση, η θρομβοπενία, και η παρουσία αντισωμάτων αντιφωσφολιπιδίων είναι άλλοι αρνητικοί προάγγελοι για την εμβρυϊκή επιβίωση [13].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΟΙ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥ ΣΥΧΝΕΣ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ ΜΑΣ

Σε πρόσφατη έρευνα του τμήματος Επιδημιολογίας Ρευματικών Νοσημάτων του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογικών Ερευνών, που πραγματοποιήθηκε για την εκτίμηση του επιπολασμού του συνόλου των ρευματικών νοσημάτων σε γενικό πληθυσμό ενηλίκων αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών της Βόρειας, Κεντρικής και Νότιας Ελλάδας βρέθηκε στο επίπεδο του 0,67% των ενηλίκων, του συνδρόμου Sjogren 0,15% ενώ του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου 0,05%.



Εικόνα 4

- Οι ρευματικές παθήσεις είναι πολύ συχνές στο γενικό πληθυσμό της χώρας μας αφού προσβάλλουν το **27%** των ενηλίκων. Με άλλα λόγια ένας στους 4 ενήλικες παρουσιάζει κάποια ρευματική πάθηση. Συνολικά, περίπου **2.500.000** Έλληνες ενήλικες πάσχουν από ρευματικές παθήσεις.
- Οι παθήσεις αυτές προσβάλλουν σημαντικά συχνότερα τις γυναίκες από ό, τι τους άνδρες, αφού 33,7% των ενηλίκων γυναικών (συνολικά περίπου 1.600.000 γυναίκες) και 20% των ενηλίκων ανδρών (συνολικά περίπου 900.000 άνδρες) πάσχουν από ρευματικές παθήσεις.

- ο Η συχνότητα των ρευματικών παθήσεων αυξάνει σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας από 4% στην ηλικιακή ομάδα των 19-28 ετών σε 52% στην ομάδα των 69 ετών και πάνω [31].

4.2 Επιπτώσεις των Ρευματικών Παθήσεων στους ίδιους τους ασθενείς και στις οικογένειές τους, στο σύστημα υγείας και στην εθνική οικονομία

Τα ευρήματα της έρευνας έδειξαν ότι οι ρευματικές παθήσεις, σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες παθήσεων, αποτελούν στο σύνολο του γενικού πληθυσμού το πιο συχνό αίτιο και ευθύνονται για το:

- ✓ 39% όλων των χρόνιων προβλημάτων υγείας
- ✓ 47% της μακροχρόνιας σωματικής ανικανότητας (αναπηρικές συντάξεις κ.λπ.)
- ✓ 26% των απουσιών από την εργασία και
- ✓ 20% των ιατρικών επισκέψεων

Η συχνότητα των ρευματικών παθήσεων αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Έτσι γεννάται το ερώτημα μήπως οι ρευματικές παθήσεις είναι κατά κύριο λόγο πρόβλημα των ηλικιωμένων, όπως άλλωστε πιστεύει ο περισσότερος κόσμος. Η απάντηση είναι όχι και αυτό τεκμηριώθηκε από την ανάλυση των αιτίων των δεικτών νοσηρότητας κατά ομάδες ηλικίας. Από την ανάλυση αυτή αναδείχθηκε ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα της έρευνας, ότι δηλαδή στον εργαζόμενο πληθυσμό, που είναι τα άτομα ηλικίας 19-65 ετών, οι ρευματικές παθήσεις σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες παθήσεων είναι το πιο συχνό αίτιο και ευθύνονται για το:

- ✓ 39% όλων των χρόνιων προβλημάτων υγείας
- ✓ 51% της μακροχρόνιας σωματικής ανικανότητας (αναπηρικές συντάξεις κ.λπ.)
- ✓ 31% των απουσιών από την εργασία
- ✓ 22% των ιατρικών επισκέψεων και
- ✓ 17% της χρήσης φαρμάκων με συνταγή



Διάγραμμα 1

Είναι, επομένως, σαφές ότι οι ρευματικές παθήσεις συγκριτικά με όλες τις άλλες παθήσεις αποτελούν το σημαντικότερο πρόβλημα υγείας στον εργαζόμενο πληθυσμό.

Συμπερασματικά, από τα ευρήματα της πρώτης πανελλήνιας επιδημιολογικής έρευνας για τις ρευματικές παθήσεις αποδείχθηκε ότι οι παθήσεις αυτές αποτελούν ένα μεγάλο και πολυδιάστατο κοινωνικό πρόβλημα και πρόβλημα δημόσιας υγείας στη χώρα μας, διότι:

- ο είναι πολύ συχνές, με μια συχνότητα που φθάνει στο **27%** των ενηλίκων.
- ο σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες παθήσεων στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού ενηλίκων οι ρευματικές παθήσεις είναι το πιο συχνό αίτιο χρόνιου προβλήματος υγείας, μακροχρόνιας σωματικής ανικανότητας, απουσιών από την εργασία και ιατρικών επισκέψεων και
- ο σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες νοσημάτων, οι ρευματικές παθήσεις αποτελούν το πιο σημαντικό πρόβλημα υγείας στον εργαζόμενο πληθυσμό δηλαδή στα άτομα 19-25 ετών, αφού είναι το πιο συχνό αίτιο πέντε δεικτών νοσηρότητας, δηλαδή χρόνιου προβλήματος υγείας, μακροχρόνιας σωματικής ανικανότητας, απουσιών από την εργασία, ιατρικών επισκέψεων και χρήσης φαρμάκων με ιατρική συνταγή [9,31].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το άγχος και η ατομική εσωτερική εμπειρία μπορεί να επηρεαστεί όχι μόνο από τους εξωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες, αλλά και από την αλληλεπίδραση μεταξύ των στρεσογόνων παραγόντων και των ατομικών συναισθηματικών, γνωστικών και συμπεριφορικών αντιδράσεων. Όταν ένα άτομο ανταποκρίνεται σε στρεσογόνους παράγοντες με ένα πρότυπο που επαναλαμβάνεται σε συχνή βάση, αυτό το πρότυπο απόκρισης μπορεί να γίνει κατανοητό μέσα στο πλαίσιο της προσωπικότητας. Είναι δύσκολο για ένα άτομο να ελέγξει τους εξωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες, αλλά είναι δυνατό να μεταβληθούν οι ιδιότητες της προσωπικότητας και του τρόπου απόκρισης στους στρεσογόνους παράγοντες και με τη σειρά τους να τροποποιηθούν οι επιδράσεις των στρεσογόνων παραγόντων στην κατάσταση της νόσου ΡΑ. Για αιώνες οι κλινικοί γιατροί εκπλήσσονται από το ρόλο των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην ΡΑ, και στη δεκαετία του 1950 και του 1960, η ΡΑ θεωρήθηκε μια από τις κλασσικές ψυχοσωματικές ασθένειες [21].

Μια ποικιλία ψυχοκοινωνικών παραγόντων πιθανόν να επηρεάσουν την κατάσταση υγείας και τη συμπεριφορά ατόμων και κυρίως των γυναικών με αυτοάνοσα νοσήματα. Όλες σχεδόν οι μελέτες των ψυχοκοινωνικών παραμέτρων της αρθρίτιδας εστιάζονται στους ασθενείς με ΡΑ παρά το γεγονός ότι οι παράμετροι αυτές είναι σημαντικές σε όλες τις καταστάσεις και τις διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματός. Για παράδειγμα το stress και η κατάθλιψη αποτελούν δύο σημαντικούς ψυχοκοινωνικούς παράγοντες που επηρεάζουν το αναφερόμενο από τους ασθενείς σύμπτωμα και τις ικανότητες αποτελεσματικής αντιμετώπισης του stress που συνεπάγεται η νόσος τους.

5.2 Stress

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν σημαντικό παράγοντα stress καθότι αποτελούν πηγή πολλαπλών απειλών σχετικά με την διατήρηση του αισθήματος ευεξίας, όπως στα χρόνια προβλήματα υγείας, τον περιορισμό των δραστηριοτήτων, τις μακροχρόνιες ανικανότητες και τις άμεσες ή και έμμεσες οικονομικές δαπάνες και απώλειες. Επιπροσθέτως, οι ΑΣΜΔ

(αυτοάνοσες μυοσκελετικές διαταραχές) πιθανόν να συνεισφέρουν στην εμφάνιση άλλων παραγόντων stress, όπως ψυχολογικών διαταραχών, οι οποίες προσθέτουν φόβους σχετικά με το αίσθημα ευεξίας ευπαθών ατόμων [1, 3].

Ο υποθάλαμος είναι το κέντρο του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Επιπλέον, έχει διαλευκανθεί προοδευτικά ότι ο άξονας ΑΝΣ, ΥΥΕ και το ανοσοποιητικό σύστημα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Όταν ο εγκεφαλικός φλοιός, το κέντρο του λόγου, παρεμβαίνει χρονίως και υπερβολικά με το σωματικό σύστημα, το οποίο είναι υπεύθυνο για τις συναισθηματικές αποκρίσεις, αυτό μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του υποθάλαμου, ο οποίος συνδέεται στενά με το περιοριστικό σύστημα, και του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέτοιες συμπεριφορές με τις οποίες ένα άτομο προσπαθεί να διατηρήσει την αδιατάρακτη ή να καταλάβει άλλο πρόσωπο όταν αντιμετωπίζει μια απογοητευτική διαπροσωπική κατάσταση θα είναι, όταν χρησιμοποιείται κατάλληλα, αβλαβές ή μάλλον προτιμητέο. Ωστόσο, όταν αυτές οι συμπεριφορές είναι εξαιρετικά απασχολούμενες, δηλαδή, τα αρνητικά συναισθήματα πάντα εσωτερικεύονται και η έκφρασή τους είναι αποκλεισμένη, τα συναισθήματα που έχαναν την έξοδο μπορεί να βλάψουν τη λειτουργία της βιολογικής ομοιόστασης. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΡΑ οι οποίοι ξεσπούσαν εύκολα σε δάκρυα ως απάντηση στο ψυχολογικό στρες έδειξαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και καλύτερη γενική πρόγνωση από εκείνους που δεν έδειξαν τέτοιες συναισθηματικές αντιδράσεις [21].

Στις αξιολογήσεις του κάθε ασθενούς θα πρέπει να εξεταστεί το stress, που συνδυάζεται με μείζοντα γεγονότα της ζωής, όπως ο θάνατος συζύγου ή άλλου μέλους της οικογένειας και τα συχνά εμμένοντα αρνητικά γεγονότα, όπως οι συγκρουσιακές καταστάσεις με γείτονες ή κάποιον εργοδότη. Οι δύο αυτές μορφές stress πιθανόν να επηρεάσουν κατά τρόπο διαφορετικό τους ασθενείς, αν και δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνητών ως προς τον τύπο του παράγοντα stress, που επηρεάζει περισσότερο. Για παράδειγμα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα μείζοντα γεγονότα της ζωής συνδυάζονται με βραχυχρόνια μείωση των συμπτωμάτων της ΡΑ, αν και έχουν την τάση να καθιστούν τους ασθενείς περισσότερο ευπρόσβλητους στις βλαπτικές επιδράσεις των συχνά συμβαινόντων αρνητικών γεγονότων, τα οποία συνδυάζονται με μεταβολή της ανοσιακής λειτουργίας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων. Έχει φανεί για παράδειγμα ότι αύξηση του διαπροσωπικού stress έχει την τάση να προκαλεί αύξηση της συνολικής εκτίμησης της δραστηριότητας της ΡΑ από το γιατρό, της

ενεργοποίησης των T-κυττάρων, της έκφρασης του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 και αύξηση του λόγου των κυκλοφορούντων T/B κυττάρων [1,3]. Η σοβαρότητα των «καθημερινών ενοχλήσεων» συνδυάστηκε με μετρήσεις, που δείχνουν προσβολή της σωματικής υγείας και ψυχολογική φόρτιση σε άτομα με ΣΕΛ και ινομυαλγία. Υψηλά επίπεδα καθημερινών παραγόντων stress συνδυάζονται επίσης με αυξημένη πιθανότητα αναφοράς ενοχλητικών συμπτωμάτων σε παιδιά με νεανική ρευματική νόσο.

Όπως δείχνουν πολυάριθμες μελέτες το stress αυξάνεται στις γυναίκες όχι μόνο στις δύο αναφερόμενες διαταραχές αλλά σε όλες τις αυτοάνοσες παθήσεις επηρεάζοντας έτσι όχι μόνο την ψυχική τους υγεία αλλά και την αναπαραγωγική τους ικανότητα. Από τους σημαντικότερους παράγοντες υπογονιμότητας είναι το stress προκαλώντας διαδοχικές αλληλοεπιδράσεις ορμονών εμποδίζοντας την σύλληψη στις γυναίκες που βιώνουν έντονο stress. Τέλος σύμφωνα με μελέτες οι γυναίκες με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν σεξουαλικές δυσλειτουργίες όπως μειωμένη επιθυμία και ευχαρίστηση τόσο λόγω των συμπτωμάτων της ασθένειας όσο και των αυξημένων επιπέδων stress.

5.3 Κατάθλιψη

Η κατάσταση αυτή είναι συνήθης μεταξύ των ατόμων με ΑΣΜΔ. Η επιδημιολογική μελέτη του ιδρύματος National Health and Nutrition των Η.Π.Α έδειξε ότι το 16% των ατόμων με χρόνια πόνο του μυοσκελετικού είχαν κατά την αξιολόγηση τους ενδείξεις κατάθλιψης, όπως αυτή αξιολογήθηκε με ειδική κλίμακα. Παρόμοια, μια 12 ετών διάρκειας μελέτη σε 6153 άτομα διαπίστωσε συχνότητα ενδεχόμενης κατάθλιψης στο 37% των ατόμων με ΡΑ, στο 38% με οστεοαρθρίτιδα του γόνατος ή του ισχίου και στο 49% των ατόμων με ινομυαλγία.

Οι σχέσεις μεταξύ της κατάθλιψης και του πόνου, της ανικανότητας και της απώλειας αξιόλογων δραστηριοτήτων είναι ανεξάρτητες από τη δραστηριότητα της νόσου. Η μελέτη του National Health and Nutrition των Η.Π.Α συνηγορεί υπέρ του γεγονότος ότι η κατάθλιψη αυξάνει τον πόνο και επηρεάζεται συγχρόνως από αυτόν. Μεταξύ των ατόμων με ΡΑ, σημαντικότεροι προγνωστικοί δείκτες αναφοράς κατάθλιψης από τους ασθενείς αποτελούν οι βαθμοί της έντασης του πόνου και της ανικανότητας όπως εκτιμάται με δείκτες λειτουργικότητας. Μεταξύ των γυναικών με ΡΑ, ωστόσο, η απώλεια ατομικών δραστηριοτήτων πιθανόν να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη κατάθλιψης συγκριτικά με την αυξημένη ανικανότητα. Οι νεότεροι ασθενείς με ΡΑ φαίνεται να εμφανίζουν ιδιαίτερα

υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η αντίστροφη σχέση μεταξύ ηλικίας και κατάθλιψης στη ΡΑ πιθανόν να διαμεσολαβείται από τα σχετικά υψηλά επίπεδα stress και πόνου, που αναφέρονται από τους νεότερους ασθενείς [1,3]. Οι καταθλιπτικές διαταραχές μπορούν να προκαλέσουν τελικά αρνητικές συνέπειες σε άτομα με ΡΑ, ακόμη και μετά την ικανοποιητική θεραπεία ή υποχώρησή της. Μια μελέτη δείχνει ότι το ιστορικό κατάθλιψης των ασθενών αυτών τους καθιστά ευπαθείς σε υψηλότερα επίπεδα πόνου, κόπωσης και ανικανότητας, ακόμη και στις περιόδους, που δεν είναι καταθλιπτικοί.

Η κατάθλιψη φαίνεται να απασχολεί περισσότερο τις γυναίκες από ότι τους άντρες και αυτό οφείλεται στις μεταβολές των γυναικείων ορμονών καθώς και σε πολλούς άλλους παράγοντες. Η χαμηλή αυτοεκτίμηση οδηγεί πολλές γυναίκες στην κατάθλιψη και κυρίως την ομάδα των γυναικών που παραμένουν στο σπίτι χωρίς να εργάζονται. Δημιουργείται ένα αίσθημα αναξιοσύνης στις γυναίκες αυτές λόγω της έλλειψης χρόνου, της έλλειψης επικοινωνίας και της φροντίδας που πρέπει να δώσουν τόσο στα παιδιά αλλά και προς όλους. Έτσι αυτό σταδιακά τις οδηγεί στην απώλεια της αυτοεκτίμησης και της αυτοπεποίθησης.

Ένα ακόμα σημαντικό θέμα που μπορεί να οδηγήσει τις γυναίκες στην κατάθλιψη είναι τα στερεότυπα που επικρατούν σε πολλές κοινωνίες και αφορούν την θέση της μέσα σε αυτήν. Η αντίληψη που επικρατεί στο ότι οι γυναίκες είναι κατώτερες έρχεται να επιβαρύνει την κατάσταση αυτήν. Η καθημερινή επιβάρυνση των υποχρεώσεων και η αντιμετώπιση τους από το σύνολο σε συνδυασμό με μια αυτοάνοση διαταραχή οδηγεί στην εμφάνιση αρνητικών συναισθημάτων σταδιακά, που φτάνουν στην κατάθλιψη [1,3].

Έχει αναφερθεί ότι υπάρχει δύο φορές υψηλότερη επικράτηση της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η κατάθλιψη και το άγχος συχνά έχουν σημαντικές συνέπειες για τους ασθενείς με ΣΕΛ καθώς αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών ασθενειών, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη σωματική αναπηρία, την μειωμένη ποιότητα ζωής και τη πρόωγη θνησιμότητα.[23]. Επομένως, η κατάθλιψη και το άγχος αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που πρέπει να ελέγχονται και να μελετούνται με σκοπό τη βελτίωση της υποκειμενικής υγείας και της ποιότητας ζωής σε άτομα με ΣΕΛ. Ωστόσο, τα σημερινά επιδημιολογικά στοιχεία κατέδειξαν ότι ο επιπολασμός της κατάθλιψης και του άγχους στους ασθενείς με ΣΕΛ κυμαίνονταν ευρέως από 2% έως 91,7% σε διάφορες μελέτες. Αυτή η τεράστια διαφορά μεταξύ των μελετών αποδόθηκε στο παρελθόν σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ποιότητας της μελέτης, του ασαφούς

ορισμού της κατάθλιψης ή του άγχους, των διαφόρων στρατηγικών διαλογής που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες. Οι αξιόπιστες εκτιμήσεις της κατάθλιψης και του επιπολασμού του άγχους είναι σημαντικές για την ενημέρωση των προσπαθειών για την πρόληψη, τη θεραπεία και τον εντοπισμό των αιτιών της κατάθλιψης και του άγχους στους ασθενείς με ΣΕΛ. Πρόσφατες αναλύσεις έχουν εκτιμήσει τη συνολική επικράτηση της κατάθλιψης και του άγχους σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα.

Η πλειοψηφία των μελετών που χρησιμοποίησαν εργαλεία διαλογής διαπίστωσαν ότι η σημαντική κατάθλιψη παρουσιάστηκε σε ποσοστό 30% καθώς και οι πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη επικράτηση κατάθλιψης στους ασθενείς με ΣΕΛ. Επιπλέον, ο επιπολασμός του άγχους ήταν 40%. Αυτές οι εκτιμήσεις των τιμών αυτών είναι σημαντικά υψηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ τείνουν να έχουν υψηλότερο ποσοστό άγχους από την κατάθλιψη, γεγονός που ήταν σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες.

Μία διετής μελέτη σχετικά με την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) σε ασθενείς με ΡΑ υπό ειδικευμένη εξωτερική περίθαλψη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της αξίας της κλίμακας που σχετίζεται με την κοινωνική λειτουργία, αύξηση της αξίας των σχετικών κλιμάκων στα συναισθηματικά προβλήματα και στην αύξηση της αξίας της κλίμακας που σχετίζεται με την ψυχική υγεία. Η ψυχική υγεία είναι πολύ σημαντικός παράγοντας στους ασθενείς με ΡΑ, διότι η κατάθλιψη σχετίζεται με την κακή συμμόρφωση της θεραπείας και την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στις ρευματικές καταστάσεις [22].

Η ΡΑ, ως χρόνια νόσο έχει διάφορα βλαβερές περιπλοκές επιπτώσεις και ψυχολογικά προβλήματα καθώς και υψηλό δείκτη θνησιμότητας. Η ΡΑ συνδέεται με την κατάθλιψη, με τέτοιο τρόπο ώστε μπορεί να θεωρηθεί ως αναπόφευκτη με τη νόσο. Αυτό έχει επιπτώσεις άμεσα στη διαχείριση και τη θεραπεία των ασθενών και κυρίως των γυναικών με ΡΑ. Η πνευματική υγεία ορίζεται ως η ψυχική διάθεση, που χαρακτηρίζεται από τον ενθουσιασμό για τη ζωή, τη σχετική απουσία ανησυχίας και άλλα συμπτώματα, ικανότητα για την καθιέρωση των εποικοδομητικών σχέσεων και την υπερνίκηση των καθημερινών επιθυμιών και των εντάσεων. Η ποιότητα ζωής, η πνευματική υγεία και η οικογενειακή λειτουργία στις γυναίκες με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. Οι γυναίκες που ζουν με μια χρόνια νόσο όπως η ρευματοειδή αρθρίτιδα δοκιμάζονται στον πόνο και την ανικανότητα. Η σχέση μεταξύ της πνευματικής

υγείας και της θνησιμότητας στις γυναίκες με PA που μελετήθηκαν, αποδείχθηκε ότι η πνευματική υγεία και η νοσηρότητα έχουν επιπτώσεις στη δραστηριότητα της νόσου με αποτέλεσμα την άμεση σχέση με την θνησιμότητα.

Συνολικά 637 ασθενείς με PA συγκρίθηκαν με 496 ελέγχους στο ερωτηματολόγιο EI (TEIQue). Οι υποομάδες RA εξερευνήθηκαν ως προς τον ρευματοειδή παράγοντα (RF+/-), της κατάθλιψης και του χρόνου από την αρχή των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση (διαγνωστική καθυστέρηση).

Ρωτήθηκαν 286 ασθενείς με PA εάν ήξεραν τον ρευματοειδή παράγοντά τους (RF), της οποίας 222 ασθενείς απάντησαν θετικά. Συνολικά 157 ασθενείς (70.7%) ήταν δοκιμασμένοι και θετικοί στον παράγοντα (RF+), και 65 (29.3%) ήταν αρνητικοί στον παράγοντα (RF). Συνολικά 292 ασθενείς απάντησαν σχετικά με το εάν είχαν λάβει αγωγή για την κατάθλιψη, της οποίας 139 (47.6%) είχαν λάβει αγωγή σε κάποιο βαθμό στην ζωή τους, και 153 (52.4%) δεν είχαν λάβει ποτέ την αγωγή για την κατάθλιψη.

Η ομάδα PA εκτιμήθηκε με χαμηλότερη προσαρμοστικότητα, στην πίεση-διαχείριση, τη διαχείριση συγκίνησης, τον αυτοσεβασμό, την κοινωνικότητα, την ασφάλεια και την ευημερία, και υψηλότερη συναισθηματική φόρτιση ως προς τις σχέσεις από τους υγιείς ελέγχους. Στην υποκατηγορία με ασθενείς με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα εντοπίστηκε περισσότερο χρονικό διάστημα κατάθλιψης (25.2 εναντίον 11.3 μηνών), μία πιο μακροχρόνια διαγνωστική καθυστέρηση (3.0 εναντίον 1.7 ετών), και τη μεγαλύτερη συναισθηματική έκφραση (5.15/10 εναντίον 4.72/10), από την ομάδα με ρευματοειδής ασθενείς με θετικό ρευματοειδή παράγοντα. Αυτές οι διαφορές ήταν σημαντικές στο επίπεδο $P < 0.05$. Οι RF ασθενείς με μια πιο μακροχρόνια διαγνωστική καθυστέρηση παρουσίασαν τη διάρκεια κατάθλιψης τρεις φορές πιο μακροχρόνια (42.7 μήνες), όταν συγκρίνεται με τις άλλες υποκατηγορίες (11.0 έως 12.7 μήνες).

Η επικράτηση της κατάθλιψης στους ασθενείς με PA είναι 13.42%, η οποία είναι μεγαλύτερης διάρκειας απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Δύο παράλληλοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να το εξηγήσουν αυτό. Κατ' αρχάς, η ανικανότητα από την νόσο PA αποτρέπει τους ασθενείς από το λειτουργούντα τρόπο που χρησιμοποιούσαν, παράγοντας κατά συνέπεια τα συναισθήματα της απώλειας και της κατάθλιψης. Δεύτερον, από τις αναζωπυρώσεις της νόσου PA μπορεί να έχει μια άμεση νευρική επίδραση στην προώθηση της συμπεριφοράς της

ασθένειας και την αντιστοιχία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Ενώ οι μελέτες της κατάθλιψης στην ΡΑ είναι αναποτελεσματικές για το ρόλο μιας τέτοιας διάβασης, οι μελέτες στην αυτόνομη κατάθλιψη έχουν βρει ένα σημαντικό εμπρηστικό συστατικό, επιτρέποντας στα αντιφλεγμονώδη την διατήρηση της ανθεκτικής κατάθλιψης. Έχει τεθεί ως αίτημα ότι η καλή αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην ΡΑ μπορεί επίσης να οδηγήσει στις συνεργατικές βελτιώσεις στο εμπρηστικό συστατικό της ΡΑ.

Σε μια κορεατική μελέτη, αποδείχθηκε ότι το επίπεδο καθημερινής απόδοσης και της κατάθλιψης, παρά τη δραστηριότητα της νόσου και του πόνου, έχει τη βαθύτερη επίδραση στην ποιότητα ζωής και πνευματικής υγείας. Στους μαροκινούς ασθενείς με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η σχέση της ποιότητας ζωής και της πνευματικής υγείας επηρεάστηκε από τη διάρκεια και τη δραστηριότητα της νόσου. Η ΡΑ έχει παρουσιάσει έντονη επίδραση στην ποιότητα ζωής σε Νοτιοαφρικανούς ασθενείς, με ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών να εμφανίζουν λειτουργική ανικανότητα και πνευματική νοσηρότητα μετά από 12 μήνες της φαρμακολογικής θεραπείας. Στην ΡΑ ο χρόνιος πόνος, η λειτουργική εξασθένιση και η κοινωνική πίεση μαζί με την κοινωνική απομόνωση μπορούν να οδηγήσουν στα ψυχολογικά προβλήματα.

Σε γυναίκες ασθενείς με ΡΑ στο Ιράν σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό γυναικών παρουσίασαν μια μείωση 0.27% της πνευματικής υγείας. Η πνευματική υγεία είναι πολύ σοβαρός παράγοντας στους ασθενείς με ΡΑ επειδή η κατάθλιψη συσχετίζεται με την αυξανόμενη νοσηρότητα και την θνησιμότητα τους [29].

Έτσι από πολυάριθμες μελέτες σε γυναίκες παρατηρούμε ότι η κατάθλιψη και η πνευματική νοσηρότητα επηρεάζει άμεσα την κλινική εικόνα και την βαρύτητα των συμπτωμάτων καθώς και το αντίστροφο δημιουργώντας μια αλληλένδετη σχέση μεταξύ της συμπτωματολογίας και της πνευματικής υγείας. Με αυτόν τον τρόπο, η ρευματοειδή αρθρίτιδα συνοδεύεται σε πολύ μεγάλο βαθμό με τις ψυχολογικές ανωμαλίες, καθώς η ανησυχία και η κατάθλιψη εμφανίζονται σε έναν σημαντικό αριθμό ασθενών ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Αυτά τα ψυχολογικά προβλήματα είναι πιθανό, να είναι τα αποτελέσματα των χρόνιων φυσικών συμπτωμάτων όπως ο πόνος και η ανικανότητα.

Εκατό σαράντα οκτώ(148) γυναίκες συμμετέχοντες εγγράφηκαν στην παρούσα μελέτη: 50 που εντοπίζονται με ΣΕΛ, 45 με σημαντική καταθλιπτική διαταραχή (MDD), και 53 παρόμοιας ηλικίας έλεγχοι. Τα στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα αποτελέσματα στις διαστάσεις ποιότητας ζωής σχετικές με τη φυσική εξασθένιση βρέθηκαν στους ασθενείς με ΣΕΛ. Οι ασθενείς με MDD παρουσίασαν τα σημαντικά επίπεδα πόνου, μειωμένης φυσικής δραστηριότητας, και γενικών αποτελεσμάτων υγείας διαφορετικών από τους υγιείς ελέγχους. Η κούραση αναφέρθηκε σε 90% των γυναικών με ΣΕΛ και 77.8% των ασθενών MDD σε αντίθεση με 39.6% στην ομάδα ελέγχου. Οι σημαντικοί συσχετισμοί έδειξαν δριμύτητα μεταξύ της κούρασης, της ηλικίας, και του εκπαιδευτικού επιπέδου σε ασθενείς με ΣΕΛ. Από την πρόσφατη εργασία φαίνεται ότι η αυτοάνοση ενεργοποίηση, η κατάθλιψη και η ανεξήγητη κούραση σε ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να δηλώσει ένα πρόωρο σημάδι του άνοσου ξεσπάσματος ενεργοποίησης [23].

5.4 Γνωσιακές πεποιθήσεις και στρατηγικές αντιμετώπισης

5.4.1 Γνωσιακές πεποιθήσεις

Οι σχετιζόμενες με την υγεία πεποιθήσεις και οι στρατηγικές αντιμετώπισης, που επιστρατεύονται από άτομα με ΑΣΜΔ έχουν αξιόπιστα συνδυασθεί με την κατάσταση της υγείας τους. Δύο σημαντικές πεποιθήσεις έχουν να κάνουν με την εμπεδωμένη αίσθηση ανικανότητας βοήθειας από τρίτους και την αίσθηση ατομικής αυτάρκειας.

Το αίσθημα ανικανότητας εξωγενούς βοήθειας αποτελεί εμπεδωμένη πεποίθηση ότι δεν υπάρχουν λύσεις που μπορούν να περιορίζουν ή να ελαττώνουν την πηγή των γεγονότων που προκαλούν stress. Συνδυάζεται με συναισθηματικές ανεπάρκειες, έλλειψη κινήτρων και γνωσιακές διαταραχές στην προσαρμοστική αντιμετώπιση του stress, πιθανόν να συνεισφέρει στην εμφάνιση ψυχολογικής δυσφορίας και λειτουργικής ανικανότητας σε άτομα με ΑΣΜΔ. Για παράδειγμα, πεποιθήσεις για την έλλειψη βοήθειας, που έχουν να κάνουν με πολλαπλούς παράγοντες stress, πιθανόν να οδηγήσουν σε αύξηση του πόνου και μείωση της προσπάθειας εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων ή στην ανάπτυξη νέων τρόπων προσαρμογής στις ανικανότητες και τη συναισθηματική δυσφορία. Πολλές γυναίκες νιώθουν αβοήθητες ώστε να ανταπεξέλθουν στις υποχρεώσεις τους π.χ. εργασία, φροντίδα οικογένειας κ. λ. τ., αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα stress και την κλινική εικόνα της πάθησης.

Πολλές ερευνητικές προσπάθειες χρησιμοποίησαν για την μέτρηση του αισθήματος έλλειψης βοήθειας τον δείκτη ‘‘έλλειψη βοήθειας στην αρθρίτιδα ‘’. Υψηλά επίπεδα του δείκτη σε άτομα με ΡΑ συνδυάζονται με χαμηλό επίπεδο αυτοεκτίμησης, τη χρήση κακών προσαρμοστικών στρατηγικών αντιμετώπισης και υψηλά επίπεδα πόνου, κατάθλιψης και λειτουργικής διαταραχής. Το αίσθημα ανικανότητας εξωγενούς βοήθειας σχετίζεται επίσης με μη ικανοποιητική σωματική υγεία σε άτομα με ΣΕΛ. Λόγω του ότι πεποϊθήσεις ανικανότητας-βοήθειας διαμεσολαβούν επίσης στη σχέση μεταξύ χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης και υψηλότερης θνησιμότητας μεταξύ ατόμων με ΡΑ, είναι επιθυμητή η βελτίωση των τρόπων ελέγχου των συμπτωμάτων της ΡΑ. Η πεποϊθηση όμως ότι μπορεί κάποιος να αντιμετωπίσει τα συμπτώματα των ΑΣΜΔ δεν βοηθά πάντοτε. Οι ασθενείς, που πιστεύουν ότι μπορούν να ελέγχουν τα συμπτώματα τους, έχουν την τάση να υποφέρουν ψυχολογικά στην προσπάθεια να αντιδράσουν σε αυξημένο πόνο, εκτός και αν βρουν ένα τρόπο γνωσιακής επαναδόμησης των εμπειριών πόνου, όπως την υιοθέτηση της πεποϊθησης ότι ο πόνος κάνει τη ζωή πολυτιμότερη.

Άλλος γνωσιακός παράγοντας, στενά σχετιζόμενος με την αντίληψη ελέγχου των συμπτωμάτων, αποτελεί η αίσθηση ατομικής αυτάρκειας. Σε αντίθεση με αντιλήψεις για τον έλεγχο πολλαπλών παραγόντων stress ή συμπτωμάτων πρόκειται για την πεποϊθηση του ατόμου ότι μπορεί να εκτελέσει ειδικές πράξεις σε συγκεκριμένες περιστάσεις προκειμένου να πετύχει βασικούς στόχους, που σχετίζονται με την κατάσταση της υγείας του. Ένα άτομο πιθανόν να εμφανίζει μεγάλη διακύμανση αυτοπεποϊθησης σε διαφορετικές πράξεις. Για παράδειγμα, μια γυναίκα πιθανόν να έχει υψηλό αίσθημα αυτοπεποϊθησης, που της επιτρέπει να ρυθμίζει την εκτέλεση των καθημερινών της δραστηριοτήτων παρεμβάλλοντας μεταξύ τους διαστήματα ανάπαυσης, χαμηλό αίσθημα όμως αυτοπεποϊθησης σε ότι αφορά την εκτέλεση ασκήσεων που συστήθηκαν από τον φυσικοθεραπευτή.

Το αίσθημα της ατομικής αυτάρκειας συνδυάζεται με πολλαπλές παραμέτρους της κατάστασης υγείας σε αρκετές ρευματικές διαταραχές. Υψηλά επίπεδα αυτοπεποϊθησης για τον πόνο και τη λειτουργική ικανότητα σε άτομα ΡΑ και ΟΑ (οστεοαρθρίτιδα) σχετίζονται ισχυρά με χαμηλά επίπεδα πόνου, ανικανότητας και κατάθλιψης κατά την αρχική αξιολόγηση, αλλά και κατά την επαναξιολόγηση μετά από ένα τετράμηνο παρακολούθησης. Μεταξύ των ασθενών με ΣΕΛ η αυτοπεποϊθηση για αντιμετώπιση της νόσου σχετίζεται με την κατάσταση της σωματικής και διανοητικής υγείας και τη δραστηριότητα της νόσου [1].

5.4.2 Στρατηγικές αντιμετώπισης

Μελέτες τρόπων αντιμετώπισης ατόμων με ΑΣΜΔ έχουν κυρίως τρία όργανα: την κλίμακα τρόπων αντιμετώπισης, το ερωτηματολόγιο στρατηγικών αντιμετώπισης και το αρχείο αντιμετώπισης πόνου κατά Vanderbilt. Υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις, που συνηγορούν υπέρ του γεγονότος ό,τι τα υψηλότερα επίπεδα πόνου σε γυναίκες με ΟΑ, συγκριτικά με τα επίπεδα που βρίσκονται σε άνδρες με ΟΑ, πιθανόν να οφείλεται σε μεγαλύτερη χρησιμοποίηση παθητικών στρατηγικών μεταξύ των γυναικών [1].

5.5 Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει τις επιδράσεις ομαδικών ψυχολογικών θεραπειών στον έλεγχο του συμπτώματος και της κατάστασης της υγείας. Για παράδειγμα, εκπαιδεύτηκαν ασθενείς με ΡΑ και μέλη της οικογένειάς τους σε επιδεξιότητες χαλάρωσης και συμπεριφοράς επίλυσης προβλήματος με ομαδική θεραπεία υποβοηθούμενης βιοανάδρασης. Η παρέμβαση αυτή, σχετιζόμενη με την εικονική προσοχή και χωρίς επιπρόσθετα μέσα θεραπείας, μειώνει σημαντικά τη συμπεριφορά πόνου και τη δραστηριότητα της νόσου μετά το πέρας της θεραπείας χωρίς όμως να επηρεάζει τις αντιλήψεις του ασθενούς σχετικά με το αίσθημα ανικανότητας εξωγενούς βοήθειας. Ενός έτους παρακολούθηση έδειξε ότι οι ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ψυχολογική παρέμβαση ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα πόνου και κατάθλιψης συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Συμπληρωματικά, παρόμοιες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις αναπτύχθηκαν για άτομα με ινομυαλγία και ΣΕΛ. Ελάχιστες αξιολογήσεις, ωστόσο, των πρωτόκολλων αυτών έτυχαν επαρκών ελέγχων σχετικά με τις επιδράσεις της ειδικής προσοχής, που δόθηκε στα άτομα που συμμετείχαν στις θεραπευτικές έρευνες ή σχετικά με την επαρκή αξιολόγηση της παρακολούθησης [1].

5.6 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και Ανοσολογικό Σύστημα

Υφίσταται ένα ικανό πλήθος ενδείξεων (πειραματικών και κλινικών) που καταδεικνύει την αμφίπλευρη επικοινωνία μεταξύ του ΚΝΣ και των ποικίλων συντελεστών του ανοσολογικού συστήματος. Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις δεν είναι μονοσήμαντες. Όχι μόνο το νευρικό σύστημα με τις λειτουργίες του ασκεί τροποποιητικές επιδράσεις, αλλά και οι λειτουργίες του ανοσολογικού ανατροφοδοτούν τόσο τις λειτουργικές επιδόσεις όσο και

τις διαταραχές του νευρικού συστήματος. Έτσι, οι συντεταγμένες δραστηριότητες του νευρικού συστήματος και του ανοσολογικού με τις αποκλίσεις του θεωρείται ότι συνεισφέρουν στην εκδήλωση και εξέλιξη πολλών ασθενειών. Ήδη από τις αρχές του 1970 κατέστη εφικτή η μαθησιακή καταστολή του ανοσολογικού συστήματος, γεγονός που κατέδειξε ότι το σύστημα αυτό δεν είναι αυτόνομο ούτε αυτόματο. Διαπιστώθηκε ότι το ανοσολογικό σύστημα επηρεάζεται από το τι αναμένει μέσω της μάθησης ο οργανισμός.

Τελικά, αποδείχθηκε ότι οι ανοσολογικές απαντήσεις είναι ευαίσθητες στις ψυχολογικές μεταβολές. Η νεύρωση του λεμφικού ιστού είναι κατεξοχήν συμπαθητικοτονική. Τόσο τα αγγεία του λεμφικού ιστού όσο και το παρέγχυμα δέχονται ίνες που περιέχουν νορεπινεφρίνη, ουσία P, καθώς και το νευροπεπτίδιο Υ. Η συγκεκριμένη νεύρωση διαμορφώνει την κύρια οδό σύνδεσης του ανοσολογικού με το νευρικό σύστημα. Η νορεπινεφρίνη φαίνεται να δρα ως νευροδιαβιβαστής στον λεμφικό ιστό. Τα λεμφοκύτταρα προσλαμβάνουν μηνύματα από τους συμπαθητικούς νευρώνες μέσω υποδοχέων που είναι συνδεδεμένοι στο σύστημα της αδενικής κυκλάσης.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή και του παρασυμπαθητικού στη ρύθμιση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού. Η παρασυμπαθητικοτονία συνοδεύεται από ανοσοκαταστολή. Η συγκεκριμένη δράση επιτελείται με τη μεσολάβηση της ακετυλχολίνης στους α7 νικοτινικούς υποδοχείς των ανοσοκυττάρων.

Εκτός της «φυγόκεντρης» σύνδεσης μεταξύ νευρικού και ανοσοποιητικού, υφίσταται και «κεντρομόλος» που υπηρετείται από τις αισθητικές νευρικές οδούς με τη μεσολάβηση κυρίως των κυτταροκινών. Αφετηρία του ανοσολογικού μηνύματος μπορεί να είναι το δέρμα, οι μύες ή οι βλεννογόνοι, και όργανα-στόχοι ο υποθάλαμος, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή.

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η επώαση των λεμφοκυττάρων με αυξημένες συγκεντρώσεις νορεπινεφρίνης από μειωμένη δραστηριότητα των NK κυττάρων, η οποία αντιστρέφεται με τη χορήγηση ανταγωνιστών β-αδρενεργικών υποδοχέων.

In vitro μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού είτε ως αποτέλεσμα του στρες, συνοδεύεται από καταστολή των κυτταρικών και χημικών ανοσολογικών απαντήσεων.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, διαπιστώθηκε ότι το στρες καταστέλλει την αναπαραγωγική ικανότητα των λεμφοκυττάρων, ειδικότερα των NK που σχετίζονται με την επιτήρηση των καρκινικών κυττάρων που παράγονται στον οργανισμό. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένες τιμές εκτιμώμενου άγχους και κατάθλιψης σχετίζονται θετικά με την κατεσταλμένη δραστηριότητα των NK κυττάρων. Παρομοίως, διαπιστώθηκε ότι συνθήκες μειωμένου στρες ή ασκήσεις χαλάρωσης συνεπάγεται αυξημένη δραστηριότητα των NK κυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων [1,3].

5.7 Αβοηθητότητα και ανοσοκαταστολή

Ενώ η ανοσοκαταστολή συμβαίνει ως αποτέλεσμα ποικίλων μορφών στρες, εντούτοις περισσότερο εμφανώς προκύπτει σε καταστάσεις αβοηθητότητας (helplessness) όπου ο οργανισμός δεν μπορεί να ελέγξει το στρες.

Μελέτες σε ανθρώπους κατέδειξαν ότι τα άτομα που εκτίθενται σε συνθήκες στέρησης με αδυναμία ελέγχου των συγκεκριμένων συνθηκών βιώνουν αβοηθητότητα και αυτή η κατάσταση συνοδεύεται από μειωμένη επίδοση του ανοσολογικού συστήματος σε διάφορα επίπεδα ανάλυσης, τόσο σε επίπεδο φαινοτύπου λεμφοκυττάρων όσο και σε λειτουργικό επίπεδο λεμφοκυττάρων.

Χρησιμοποιήθηκαν διάφορες πειραματικές προσεγγίσεις για την προκλήση στρες στα υποκείμενα διαφόρων μελετών. Ως στρεσογόνοι που προκαλούν έντονη ψυχολογική πίεση μελετήθηκαν η πτώση από αεροπλάνο με αλεξίπτωτο, η προετοιμασία μιας ομιλίας ενώπιον κοινού, η έλλειψη ύπνου και η εκτέλεση μιας δύσκολης πνευματικής εργασίας.

Μελετήθηκαν επίσης οι επιπτώσεις του στρες στο ανοσολογικό σύστημα που σχετίζονται με γεγονότα ζωής ενός ατόμου όπως εξετάσεις, φυσικές καταστροφές, προβλήματα έγγαμου βίου σε καταστάσεις κατά τις οποίες υπέστησαν έντονη ψυχολογική πίεση ή αναγκάστηκαν να κολυπήσουν και να ζήσουν κάτω από συνθήκες που συνεχώς μεταβάλλονταν [1,3].

5.8 Νευροπεπτίδια/νευροδιαβιβαστές και ανοσοποιητικό

Τα νευροπεπτίδια έχουν πολλαπλές ανοσολογικές δράσεις και ενέργειες :

B-ενδορφίνη: Διεγείρει την δραστηριότητα των NK κυττάρων.

Νορεπινεφρίνη: Κινητοποιεί στην κυκλοφορία NK κατά τη διάρκεια έκθεσης του ατόμου στο στρες.

Ο ρυθμός απελευθέρωσης των **κατεχολαμινών** και των **ινδολαμινών** επηρεάζεται από την ανοσολογική διέγερση. Ο τύπος, η διάρκεια, η ένταση, ο χρόνος, σε συνάφεια με τη χορήγηση των αντιγόνων και η δυνατότητα εκ μέρους του ξενιστή, προσδιορίζουν από κοινού την ανοσολογική επίπτωση. Στα ανώτερα θηλαστικά η κοινωνική στήριξη όπως και οι στάσεις ζωής επηρεάζουν τα πρότυπα ανοσολογικής απάντησης.

Εξαρτησιογόνες ουσίες

Αλκοόλ: Ασκεί δυσμενείς επιπτώσεις στο ανοσολογικό, συμβάλλοντας στην ευεπιφορότητα των λοιμωδών νόσων. Υποστηρίζεται ότι καταστέλλει την T και B-ανοσοαπάντηση με σύγχρονη μείωση παραγωγής κυτταροκινών.

Ηρωίνη: Καταστέλλει τις επιδόσεις του ανοσολογικού .

Μαριχουάνα: Καταστέλλει την α- και την β- ιντερφερόνη και την κυτταρολυτική δραστηριότητα των μακροφάγων.

Βενζοδιαζεπίνες: Ανταγωνίζονται την ανοσοκαταστολή που επιφέρει ο παράγων CRP στα NK κύτταρα.

Τα αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά: Ενισχύουν την δραστηριότητα των NK κυττάρων και ομαλοποιούν τις αποκλίσεις τόσο της κυτταρικής όσο και της χυμικής ανοσίας που παρατηρείται κατά την περίοδο κατάθλιψης ή ψυχωσικής διεργασίας, αντίστοιχα.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η χρήση των κυτταροκινών για θεραπευτικούς σκοπούς συνεπάγεται συχνά την πρόκληση ψυχιατρικών παρενεργειών, π.χ. η ιντερφερόνη –α μπορεί να επιφέρει κατάθλιψη, αποκλίσεις γνωσιακών λειτουργιών, οργανικό ψυχοσύνδρομο, ψύχωση [1,3].

5.9 Νευροψυχιατρικές διαταραχές Ο επιπολασμός των ψυχικών διαταραχών μεταξύ νοσηλεύομενων ή εξωτερικών ασθενών με PA κυμαίνεται μεταξύ 14% και 21% σε διάφορες έρευνες.. Μεταξύ αυτών, συχνότερες είναι η μείζων κατάθλιψη και η διαταραχή γενικευμένου

άγχους. Η συχνότητα των ψυχικών διαταραχών στη ΡΑ συνδέεται με ψυχοκοινωνικούς, σωματικούς και γενετικούς παράγοντες που εμφανίζονται συχνότερα στις γυναίκες. Προγνωστικούς δείκτες ψυχικής διαταραχής αποτελούν το χαμηλό οικονομικό επίπεδο και η έλλειψη κοινωνικού υποστηρικτικού συστήματος. Ειδικοί προγνωστικοί δείκτες των συναισθηματικών διαταραχών στην ΡΑ είναι και η χαμηλή κοινωνικότητα, η υψηλή ένταση του πόνου και το οικογενειακό ιστορικό ψυχικών διαταραχών. Αντίστοιχα, η φτώχεια και η αδυναμία κοινωνικής υποστήριξης συνδέονται ανεξάρτητα ως προγνωστικοί δείκτες με τις διαταραχές άγχους [1,3].

5.9.1 Αιτιολογία

Οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις της ΡΑ συνδέονται αιτιολογικά κυρίως με τις ψυχολογικές αντιδράσεις στη συγκεκριμένη νόσο, με δευτερογενείς επιδράσεις της σωματικής νόσου και της θεραπείας της, και σπάνια με άμεση προσβολή του ΚΝΣ. Οι βασικές αιτίες των νευροψυχιατρικών διαταραχών στην ΡΑ διατυπώνονται στον παρακάτω πίνακα:

Ψυχολογικά-ψυχιατρικά αίτια	Σωματικά αίτια
Συναισθηματική αντίδραση στη χρόνια νόσο	Απευθείας προσβολή ΚΝΣ(σπάνια)
Συννόηση ψυχικής διαταραχής, ΡΑ	Όγκοι ΚΝΣ
	Συστηματικές λοιμώξεις
	Μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές
	Νεφρική ανεπάρκεια
	Ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων

Πίνακας 3

5.10 Προσβολή του ΚΝΣ

Ο μηχανισμός προσβολής του ΚΝΣ σε ασθενείς με ΡΑ δεν έχει διευκρινισθεί, παρότι πρόσφατες μελέτες χρησιμοποίησαν ευαίσθητες ψυχομετρικές, νευροχημικές, νευροφυσιολογικές δοκιμασίες και νευροαπεικονιστικές τεχνικές. Η υπόθεση της αγγείτιδας των εγκεφαλικών αγγείων ως μηχανισμού εμπλοκής του ΚΝΣ δεν έχει τεκμηριωθεί, αν και γενικότερα πιθανολογείται ότι το ΚΝΣ δεν εξαιρείται από τη συνολική φλεγμονώδη διαδικασία κατά την πορεία της νόσου. Σε υψηλότερο ποσοστό ανιχνεύεται πάντως κάποιου βαθμού γνωσιακή έκπτωση και σημαντική κατάθλιψη, διαταραχές που συνδέονται με τη συνολική έκταση της δραστηριότητας της σωματικής νόσου.

5.11 Ψυχικές διαταραχές λόγω συναισθηματικής αντίδρασης στη νόσο

Η εκδήλωση ψυχικών διαταραχών στους ασθενείς με ΡΑ και κυρίως στις γυναίκες συνδέεται κυρίως με την επίδραση του φορτίου των σωματικών συμπτωμάτων στα επιμέρους ψυχοκοινωνικά πεδία. Πράγματι, η καθημερινότητα του ρευματολογικού ασθενούς και η επίδοση του στους κοινωνικο-οικονομικούς του ρόλους επηρεάζεται έντονα κατά τη διαδρομή της σωματικής νόσου. Η πρόγνωση, εξάλλου, του ψυχοσωματικού προβλήματος του ασθενούς σε κάθε στάδιο της νόσου εξαρτάται και από τις αντιλήψεις και πεποιθήσεις του για τη σωματική νόσο και τις διάφορες πτυχές του περιβάλλοντος π.χ. την οικογενειακή και κοινωνική συνοχή και υποστήριξη του.

Έτσι, η εμφάνιση κατάθλιψης στη ΡΑ συνδέεται με τον πόνο ως κυρίαρχο σωματικό σύμπτωμα, αλλά και με την καταστροφολογική θεώρηση του συμπτώματος και της νόσου. Η εφαρμογή του βιοψυχοκοινωνικού προτύπου στον ρευματολογικό ασθενή εξηγεί τις διαφορές στην κλινική εικόνα μεταξύ ασθενών του ίδιου σταδίου της νόσου με αυστηρά ιατρικά κριτήρια. Πέραν του πόνου ο ασθενής προδιατίθεται στην εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών κυρίως της κατάθλιψης λόγω και δευτερευόντων παραγόντων, ενδογενών και εξωγενών, όπως ο νευρωτισμός και τα διάφορα κοινωνικά στρες, αντίστοιχα.

Η εμφάνιση ψυχικών διαταραχών π.χ. κατάθλιψης και διαταραχών άγχους στους ασθενείς με ΡΑ και στους λοιπούς ρευματολογικούς ασθενείς επιτείνει την αρνητική θεώρηση της σωματικής νόσου. Ο προκαλούμενος φαύλος κύκλος επηρεάζει ενδεχομένως την πορεία

και την πρόγνωση της σωματικής νόσου καθιστώντας προφανή τη σημασία της Διασυνδεδετικής Ψυχιατρικής [3].

5.12 Συστηματικός ερυθματώδης λύκος και νευροψυχιατρικές διαταραχές

Οι νευροψυχιατρικές (NP) διαταραχές εμφανίστηκαν σε περίπου 70% των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΣΕΛ. Προηγούμενες μετα-αναλύσεις έχουν αξιολογήσει την επικράτηση των συνδρόμων 19 NP που ορίστηκαν από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR) το 1999 μεταξύ των ασθενών με ΣΕΛ. Ωστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλία νευρολογικών και ψυχιατρικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ, οι οποίες επεκτάθηκαν πέραν από εκείνων που προσδιορίστηκαν στα κριτήρια ταξινόμησης ACR του 1999 για το ΣΕΛ [23].

Με την εφαρμογή διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων στις μελέτες προκύπτουν σημαντικές αποκλίσεις στη συχνότητα των νευροψυχιατρικών διαταραχών στον ΣΕΛ. Έτσι ο επιπολασμός τους κυμαίνεται μεταξύ 57% -90%, ενώ αποτελούν τη δεύτερη αιτία θνησιμότητας των ασθενών αυτών.

Οι συνηθέστερες νευροψυχιατρικές διαταραχές είναι: καφαλαλγία σε ποσοστό 25% των ασθενών, διαταραχές της διάθεσης (17%), διαταραχές των ανώτερων νοητικών λειτουργιών (10%), επιληπτικές κρίσεις (8.5%). Διαγιγνώσκονται επίσης διάφορες ψυχώσεις (7.5%), διαταραχές άγχους (4%), και ντελίριο (3.5%). Αγγειακή νόσος του ΚΝΣ διαγιγνώσκεται σε ποσοστό 15% περίπου. Σπανιότερες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ αποτελούν η πολυνευροπάθεια, η μυασθένεια gravis, η μονονευρίτιδα, καθώς και το σύνδρομο Guillain-Barre.

Η αιτιολογία και η παθογένεση των νευροψυχιατρικών του ΣΕΛ είναι με την αντίστοιχη της ΡΑ. Η μελέτη των ανοσοποιητικών και φλεγμονωδών μηχανισμών εστιάζεται σε συγκεκριμένα αυτό-αντισώματα και κυτταροκίνες, ως διαμεσολαβητικά μόρια. Είναι πιθανόν ο αυτοάνοσος αυτός μηχανισμός του ΚΝΣ να καταλήγει σε απευθείας βλάβη των νευρώνων και μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο, ενώ η μικροαγγειοπάθεια επηρεάζει κυρίως το ενδοθήλιο και την πηκτικότητα. Η μικροαγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη αυξάνει τη διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, προκαλώντας περαιτέρω είσοδο αυτοαντισωμάτων και επιβάρυνση του ΚΝΣ [1,3].

Ψυχολογικά κ ψυχιατρικά αίτια	Σωματικά αίτια
Ψυχιατρική αντίδραση στη χρόνια νόσο	Λοιμώξεις ΚΝΣ
Συννόηση με ψυχιατρική νόσο	Νεφρική ανεπάρκεια
	Υποξαιμία
	Όγκοι ΚΝΣ
	Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια
	Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

Πίνακας 4

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου και άλλων ρευματικών και αυτοάνοσων νοσημάτων διατυπώνονται στον παρακάτω πίνακα:

Φάρμακα	Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες
Κορτικοστεροειδή	Συναισθηματικές διαταραχές, ψύχωση, ντελίριο
αζαθειοπρίνη	Ντελίριο
Υδροξυχλωροκίνη	Διαταραχές συμπεριφοράς, συναισθηματικές διαταραχές, ψύχωση, συγχυτικά επεισόδια
Ανοσοσφαιρίνες	Ντελίριο
Κυκλοσπορίνη	Άγχος, ντελίριο
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (σε υψηλή δοσολογία)	Συναισθηματικές διαταραχές, ντελίριο, επιθετικότητα

Πίνακας 5

5.13 Παθήσεις του μυοσκελετικού-Ψυχική υγεία

Η εμπειρία δείχνει ότι οι ψυχικές διαταραχές μπορεί να είναι αιτία ή συνέπεια ρευματικών παθήσεων. Οι ψυχικές διαταραχές μπορούν πάλι με τη σειρά τους να ενισχύσουν συνοδά φαινόμενα ρευματικών παθήσεων όπως πόνο και δυσλειτουργία. Οι ψυχικοί παράγοντες έχουν μεγάλη σημασία για την έκλυση και την πορεία των ενοχλημάτων. Ιδιαίτερης σημασίας για τη δημιουργία παθήσεων των αρθρώσεων είναι ο αυξημένος μυϊκός τόνος που δημιουργείται μυϊκά τμήματα κοντά στις αρθρώσεις των ασθενών, όταν εμφανίζεται μια συναισθηματική ένταση από την ψυχικά προερχόμενη παρεμπόδιση συγκινησιακής εκτόνωσης.

Τη σημασία ψυχικών παραγόντων για ρευματοειδή ενοχλήματα διαφορετικής αιτιολογίας συνοψίζει ο Möller ως εξής: ως αιτία ρευματοειδών ενοχλημάτων μπορούν να ενοχοποιηθούν και ψυχικοί παράγοντες μαζί με τους σωματικούς. Αυτό ισχύει κυρίως για πόνους στον εξωαρθρικό ρευματισμό και (σε μικρότερο βαθμό) για εκφυλιστικές αρθρικές διεργασίες [1,3].

5.14 Ρευματικές παθήσεις μαλακών μορίων

Αυτή η ομάδα παθήσεων έχει μεγάλη σημασία για την καθημερινή πράξη. Οι ασθενείς μπορεί να γίνουν ένα διαρκές πρόβλημα για το γιατρό, εάν ο τελευταίος δεν αναγνωρίσει τις ψυχοσωματικές σχέσεις. Ιδιαίτερα συχνά διαπιστώνονται παθολογικές εντάσεις στην περιοχή του αυχένα. Μια τέτοια ‘επίμονη’ πάθηση σπάνια αιτιολογείται μόνο από μια λανθασμένη θέση του σώματος κατά την διάρκεια της εργασίας ή της οδήγησης. Πολύ περισσότερο ένας τέτοιος ‘μπελάς στον αυχένα’ είναι έκφραση της έντασης στην οποία βρίσκονται οι ασθενείς και η ανικανότητα τους να εγκαταλειφθούν σε χαλάρωση.

Πίσω από τα συμπτώματα μπορεί να κρύβεται μια λανθάνουσα κατάθλιψη, όταν οι ασθενείς παραπονιούνται ταυτόχρονα για διαταραχές δραστηριότητας ή για κακή διάθεση. Πιθανότερη γίνεται αυτή η διάγνωση όταν προστίθενται διαταραχές ύπνου, αίσθημα παλμών (ταχυκαρδίες) και γαστρεντερικά ενοχλήματα.

Εντυπωσιακή είναι μια άκαμπτη και υπερβολική στάση ζωής των ασθενών. Οι τελευταίοι είναι συνήθως προσωπικότητες με αυτοκυριαρχία και με τάση για τελειότητα. Δεν μπορούν να επιτρέψουν στον εαυτό τους υγιή, επιθετικά ερεθίσματα και προσπαθούν να αντιρροπήσουν με ‘αυστηρή εσωτερική στάση’, απογοήτευση και θυμό. Χαρακτηριστική γι’ αυτά τα άτομα είναι μια τάση για θυσία και μια υπερβολική συμπεριφορά βοήθειας που δεν είναι ελεύθερη αλλά προέρχεται από ένα εσωτερικό καταναγκασμό. Ο τυπικά επιθετικός χρωματισμός των προσφορών για βοήθεια από αυτούς τους ασθενείς και κυρίως τις γυναίκες ονομάστηκε εύστοχα «κακή ταπεινοφροσύνη» και «φιλόστοργη τυραννία».

Τα μη απελευθερωμένα επιθετικά ερεθίσματα των ασθενών εκφράζονται ως αυξημένη μυϊκή τάση και τελικά ως τοπικοί ή γενικευμένοι πόνοι. Οι πληροφορίες αυτές για την εντόπιση του πόνου μπορεί να μεταβάλλονται από τη μία εξέταση στην άλλη. Είναι εντυπωσιακό ότι οι πόνοι υποχωρούν πολύ γρήγορα, εάν μειωθεί η ψυχική φόρτιση των ασθενών.

Ο Beck περιγράφει αυτούς τους ασθενείς ως άτομα που έχουν τάση για εξάρτηση μετά την εμφάνιση της πάθησης και που αναπτύσσουν έντονες ανάγκες αφοσίωσης και επιθυμίας για φροντίδα. Σχετικά συχνά στο ρευματισμό των μαλακών μορίων προστίθεται η δημιουργία έκδηλων νευρωτικών συμπτωμάτων, ιδιαίτερα καταστάσεων άγχους, καταθλιπτικής διάθεσης

και ψυχοσωματικών συμπτωμάτων με την μορφή καρδιακών λειτουργιών ενοχλημάτων, ενοχλημάτων από το στομάχι, κεφαλαλγιών και καταστάσεων εξάντλησης [1,3].

5.15 Ενοχλήματα Ράχης

Πόνοι σπονδυλικής στήλης και μείωση της λειτουργίας της καταλαμβάνουν στις παθήσεις του στηρικτικού και κινητικού συστήματος τη σημαντικότερη θέση όσον αφορά στο χρόνο που απαιτείται για την αξιολόγηση και τη θεραπεία. Πίσω από το φαινομενικά ομοιογενές υποκειμενικό σύμπτωμα του πόνου της ράχης, κρύβονται πολλές και αρκετά διαφοροποιημένες εικόνες παθήσεων. Συναισθηματικές διαταραχές, άγχος και απώθηση επιθετικότητας συναντώνται συχνά.

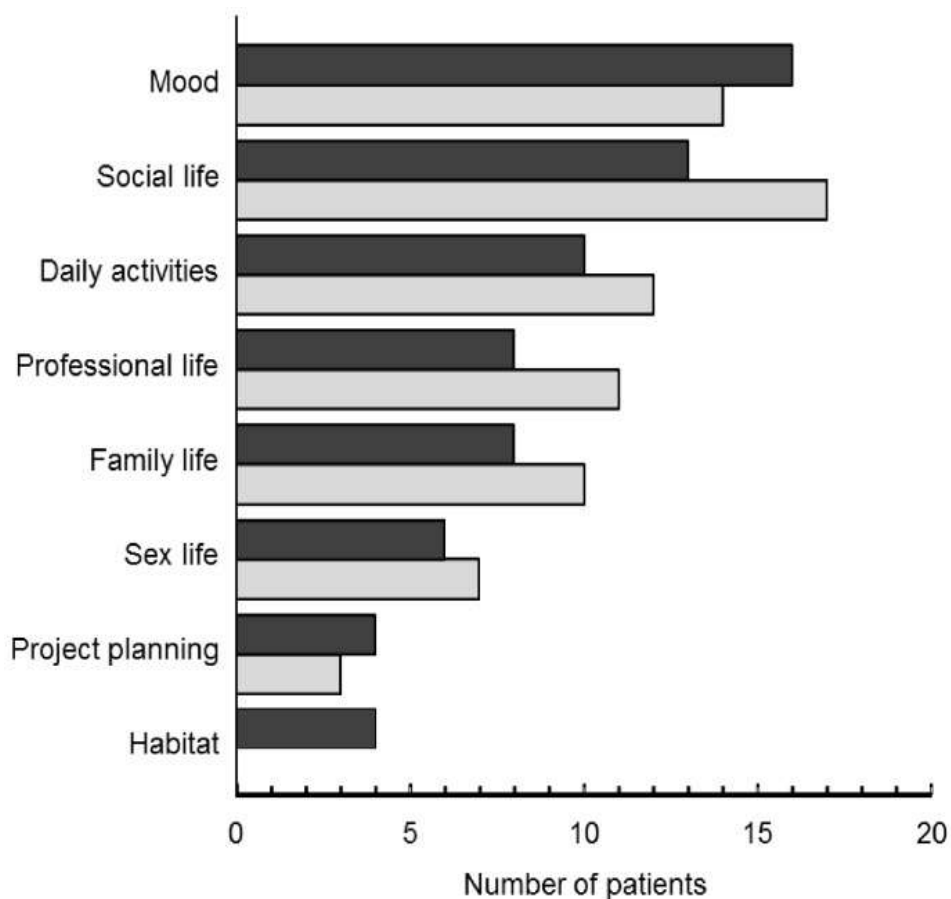
Οι ασθενείς έχουν πραγματικούς πόνους, οι οποίοι δεν είναι ούτε φανταστικοί ούτε εκφράζονται υπερβολικά. Για το γιατρό είναι δύσκολο να αποδεχτεί αυτόν τον πόνο, διότι πολύ συχνά υπάρχει μια δυσαναλογία μεταξύ κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων από τη μια πλευρά και ενοχλημάτων του ασθενούς από την άλλη πλευρά. Έτσι μπορεί ένας ασθενής να παραπονιέται για πολύ έντονους πόνους και κυρίως οι γυναίκες χωρίς να είναι δυνατόν να διαπιστωθούν ευρήματα. Αλλά και το αντίθετο, δηλαδή βαριές μεταβολές στη σπονδυλική στήλη να μην προξενούν στον ασθενή κανένα ενόχλημα και να διαπιστώνονται τυχαία. Ως ψυχοσωματικές πρέπει να θεωρηθούν όλες οι περιπτώσεις στις οποίες πίσω από τη σωματοποίηση κρύβεται ένα ψυχοσωματικό γεγονός. Η ψυχική σύγκρουση δε διαπιστώνεται πια από τους ασθενείς και αντιπροσωπεύεται πλέον από τη γλώσσα των οργάνων. Η φόρτιση με βαριά εργασία συνδέεται με μια σαφώς συχνότερη εμφάνιση πόνων στη ράχη. Η ποιότητα της εργασίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας. Δυσάρεστες καταστάσεις, όπως επιβαρυντικές επιδράσεις του περιβάλλοντος, μονοτονία της εργασίας και χαμηλά προσόντα παίζουν σημαντικό ρόλο για την εξέλιξη χρονιότητας. Δυσανεσκεια με την εργασία και την κατάσταση που επικρατεί σε αυτήν είναι το ίδιο καθοριστικά για την πορεία της πάθησης, όπως προβλήματα γλώσσας και κοινωνική δομή αυτών που υποφέρουν [1,3]. Οι γυναίκες φαίνεται να επιβαρύνονται περισσότερο τόσο από την ποιότητα εργασίας όσο και από τις οικογενειακές υποχρεώσεις διότι με τον σύγχρονο τρόπο ζωής αναγκάζονται να κάνουν πολλές δραστηριότητες καθημερινώς και κάποιες φορές χωρίς βοήθεια, έτσι η ψυχική τους υγεία επηρεάζεται και η συμπτωματολογία της πάθησης.

Κεφάλαιο 6

6.1 ΦΟΒΟΙ ΚΑΙ ΠΕΠΟΙΘΗΣΕΙΣ

Συνολικά, πενήντα ασθενείς, 25 με ΡΑ και 25 με ΣΑ (σπονδυλοαρθρίτιδα), γίνονται αποδεκτοί για να συμμετέχουν στην έρευνα. Τα τρία τέταρτα των ασθενών με ΡΑ και οι μισοί από εκείνους με τη ΣΑ ήταν γυναίκες. Όσον αφορά την ηλικία και τη δραστηριότητα της νόσου στην υποομάδα ΡΑ, πέρα από το μισό των ασθενών είχαν μια μακροχρόνια διάρκεια της νόσου (>10 έτη) και όλοι οι ασθενείς που πέρασαν από συνέντευξη ήταν πάνω από 35 ετών. Οι ασθενείς με τη ΣΑ διανεμήθηκαν ομοιόμορφα στις κατηγορίες ηλικιακών ομάδων και διάρκειας νόσου, και 40% των ασθενών που πέρασαν από συνέντευξη ανέπτυξαν τη χαμηλή δραστηριότητα της νόσου (αποτέλεσμα BASDAI <30).

Τρία θέματα σχετικά με την αιτιολογία ασθενειών προσδιορίστηκαν κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, δηλαδή πεποιθήσεις για την προέλευση της ασθένειας, πεποιθήσεις για τις επιδεινώσεις και τις ανησυχίες για την πρόοδο των ασθενειών. Σχετικά με την υποκείμενη αιτία της ασθένειας, οι ασθενείς ανέφεραν συχνά έναν πιθανό κληρονομικό παράγοντα ή μια οικογενειακή ή μεμονωμένη προδιάθεση. Οι ασθενείς με τη ΣΑ γνώριζαν ιδιαίτερα τον πιθανό ρόλο των γενετικών παραγόντων (όπως hla-B27), ενώ οι ασθενείς με ΡΑ ήταν πιθανότερο να αναφέρουν μια εξωτερική αιτία για την ασθένειά τους, όπως η διατροφή ή η σωματική δραστηριότητα. Μία από τις συνέπειες αυτής της διαδεδομένης πεποίθησης για την κληρονομικότητα ήταν ο φόβος της διαβίβασης της ασθένειας τους, στα παιδιά τους, η οποία προκλήθηκε από είκοσι ασθενείς με ΡΑ και είκοσι με τη ΣΑ. Επιπλέον, οι ασθενείς γενικά σκέφτηκαν ότι υπήρξε κάποιος τρόπος ζωής που προκαλεί τον παράγοντα ο οποίος οδήγησε στην εμφάνιση της ασθένειας. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΡΑ, οι ψυχολογικοί παράγοντες, όπως η πίεση, η υπερκόπωση, η ανησυχία ή ένα θλιβερό γεγονός ζωής, παραδείγματος χάριν πένθος ή διαζύγιο, αναφέρθηκαν συχνά. Εντούτοις, αναφέρθηκαν και εξωτερικοί παράγοντες όπως η διατροφή, το κάπνισμα ή το οινόπνευμα, ο εμβολιασμός ή η έντονη σωματική δραστηριότητα.



Διαγραμμα 2

Οι παράγοντες επιδείνωσης έτειναν να είναι οι ίδιοι με εκείνους που θεωρήθηκαν να έχουν προκαλέσει την νόσο, δηλαδή ψυχολογικοί παράγοντες όπως η πίεση και η υπερκόπωση. Η πεποίθηση ότι αυτοί οι παράγοντες ήταν αρμόδιοι για τις επιδεινώσεις παρέμεινε εντονότερα δεδομένου ότι οι ασθενείς υποστήριζαν ότι έχουν την άμεση εμπειρία που οι επιδεινώσεις έτειναν να συνεχίζουν στενά τις περιόδους πίεσης ή κούρασης. Μεταξύ των άλλων παραγόντων επιδείνωσης της νόσου που αναφέρθηκαν ήταν ο υγρός ή μεταβλητός καιρός, η ανθυγιεινή διατροφή και η φτωχή στάση. Οι προστατευτικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν έτειναν να είναι η χαλάρωση και η ηρεμία. Υπήρξε μια πεποίθηση πως ότι ήταν καλό για το μυαλό θα ήταν καλό για τα σωματικά συμπτώματά τους. Άλλοι, ιδιαίτερα ασθενείς με τη ΣΑ, θεώρησαν ότι η άσκηση ήταν χρήσιμη για να σταματήσει τις ενοχλήσεις τους και συμμετείχαν στις αθλητικές δραστηριότητες όπως η κολύμβηση, ή εκτέλεσαν ανάλογες ασκήσεις. Εκτός από τη φυσιοθεραπεία, η προσφυγή στα εναλλακτικά φάρμακα ήταν συχνή. Να κάνουν δίαιτα και οι αλλαγές στη διατροφή αναφέρθηκαν. Στις περισσότερες

περιπτώσεις, αυτές οι πρακτικές άρχισαν με την πρωτοβουλία των ασθενών και χωρίς οποιαδήποτε συζήτηση με τον παθολόγο τους ως προς τη χρησιμότητά τους.

6.2 Κούραση

Η αναστατωμένη ανοσολογική ανοχή που βλέπει στους ασθενείς με ΣΕΛ οδηγεί στην απόθεση άνοσου συγκροτήματος που οδηγεί στη μόνιμη ζημία, έχοντας επιπτώσεις πολύ συχνά στα οστεο-μυϊκά, δερματικά, νεφρικά, κεντρικά νευρικά, και γαστρεντερικά συστήματα. Η ποικιλομορφία των προκυπτουσών κλινικών εκδηλώσεων οδήγησε στην καθιέρωση των συναινετικών, πολύτιμων, ευαίσθητων, και ειδικών διαγνωστικών κριτηρίων:(τα κριτήρια αυτά δημιουργήθηκαν από το αμερικανικό κολλέγιο Rheumatology, ACR). Αν και προβλέπεται όχι τυπικά σε αυτά τα κριτήρια, η κούραση είναι το πιο κοινό σύμπτωμα σε ΣΕΛ, που έχει επιπτώσεις σε 67%- 90% των ασθενών, ακόμη και στις ήπιες εκδηλώσεις της νόσου. Οι ασθενείς περιγράφουν συχνά την κούραση τους έχοντας έναν αυστηρό αντίκτυπο σε προσωπικό επίπεδο, την οικογένεια, και την κοινωνία. Ως αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης των βιολογικών, συμπεριφοριστικών, και ψυχολογικών παραγόντων, η κούραση εμφανίζεται να έχει μια προνομιούχο ένωση με τα καταθλιπτικά συμπτώματα, ανεξάρτητα από το γενετικό υπόβαθρο. Πράγματι, η κούραση δεν μπορεί να αποτελεί ένα καθαρό φυσικό σημάδι, δεδομένου ότι είναι επίσης ένα κοινό σύμπτωμα στην καταθλιπτική διαταραχή..

Μία ομαδική εργαστηριακή μελέτη εκτελέστηκε για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων της διάθεσης και της αντίληψης πόνου πριν και μετά από τη μερική στέρηση νυχτερινού ύπνου (PSD άγρυπνο από 23:00 μμ. έως 03:00 πμ.) Πήραν μέρος ασθενείς με PA ($n = 27$) και η εθελοντική ομάδα ελέγχου ($n = 27$), σε γενικό κλινικό ερευνητικό κέντρο. Τα αποτελέσματα PSD φανέρωσαν αυξήσεις ως προς την κούραση ($P < 0.09$), την κατάθλιψη ($P < 0.04$), την ανησυχία ($P < 0.04$), και τον πόνο ($P < 0.01$) στους ασθενείς με τη PA έναντι των απαντήσεων στην ομάδα ελέγχου, στα οποία οι διακυμάνσεις του αναφερόμενου πόνου ήταν ανεξάρτητες από τις αλλαγές της διάθεσης, την υποκειμενική ποιότητα ύπνου, και τα αντικειμενικά μέτρα του διακεκομμένου ύπνου. Στους ασθενείς με την PA, προκλήθηκε έλλειψη ύπνου η οποία φάνηκε να αυξάνεται με βάση την δραστηριότητα της ασθένειας, την αναφερόμενη δριμύτητα του πόνου ($P < 0.01$) και τον αριθμό των επίπονων αρθρώσεων ($P < 0.02$).

Η ποιότητα του ύπνου είναι ένα σημαντικό συστατικό της ποιότητας της ζωής που σχετίζεται με την υγεία και έχει αναφερθεί ότι τα προβλήματα ύπνου επηρεάζουν σημαντικά αρνητικά τους ασθενείς με ΡΑ. Ο κακός ύπνος είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα και επιβαρυντικά συμπτώματα και μπορεί να έχει εξουθενωτική επίδραση στη σωματική και ψυχική λειτουργία του οργανισμού. Έχει αναφερθεί ότι τα προβλήματα ύπνου εμφανίζονται σε 54% - 70% των ασθενών με ΡΑ, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στον ύπνο, της κακής ποιότητας ύπνου, της αφύπνισης, των αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια της νύχτας και της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Είναι σημαντικό ότι η κακή ποιότητα του ύπνου μπορεί να συμβάλει στον πόνο και διαταραχές της διάθεσης, δημιουργώντας πολλές δυσλειτουργίες για τους ασθενείς που πάσχουν. Έχει αναγνωριστεί ότι ορισμένες επιρροές, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η ασθένεια και οι ψυχολογικές διαταραχές μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην υγεία του ύπνου, η οποία είναι κοινή στον πληθυσμό της ΡΑ. Σε τρέχουσα μελέτη, σε κινέζους ασθενείς το 78,6% των ασθενών με ΡΑ υποφέρει από κακό ύπνο. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έδειξε ότι οι ψυχολογικές διαταραχές είναι παράγοντες κινδύνου για την ποιότητα του ύπνου. Έχει αναφερθεί ότι 20% - 30% των ασθενών με ΡΑ έχουν σημαντικά προβλήματα διάθεσης. Οι ψυχολογικές διαταραχές, ιδίως η κατάθλιψη, επιδεινώνουν την νόσο και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ΡΑ. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ασθενείς με λιγότερο ύπνο είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της νόσου σε σύγκριση με ασθενείς με περισσότερο ύπνο. Η μελέτη συμβαδίζει με προηγούμενες μελέτες από την Τουρκία και την Κορέα [15].

Η κούραση αναφέρθηκε σε 90% των γυναικών με ΣΕΛ και 77.8% των θηλυκών ασθενών MDD, σε αντίθεση με 39.6% στην ομάδα ελέγχου [27].

Η απώλεια ενέργειας μπορεί να χαρακτηρίσει την κούραση και να θεωρηθεί επίσης ως καταθλιπτικό σύμπτωμα. Τα μέτρα της κατάθλιψης λήφθηκαν χρησιμοποιώντας την υποκλίμακα κατάθλιψης HADS στις τρεις ομάδες συμμετεχόντων, και αποκάλυψαν το περιστατικό των παρόμοιων καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με ΣΕΛ και στους ασθενείς με MDD (6.7 ± 5.0 και 8.4 ± 4.0 , αντίστοιχα), τα οποία είναι σημαντικά υψηλότερα απ' ό,τι στον κανονικό πληθυσμό. Η ανησυχία παρουσίασε τα υψηλότερα αποτελέσματα στους ασθενείς με MDD (11.4 ± 3.7), τα οποία είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετικά από τις ομάδες ασθενών με ΣΕΛ και ομάδα ελέγχου [27].

Τέλος σημαντικό είναι να αναφερθούν μελέτες που έχουν δείξει ότι τα συμβάντα της ζωής επηρεάζουν την ψυχολογική και σωματική υγεία. Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε σημαντικά γεγονότα της ζωής, όπως ο θάνατος ενός αγαπημένου προσώπου, το διαζύγιο και η γέννηση, αλλά και οι καθημερινές δραστηριότητες έχουν αποδειχθεί ότι είναι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες της γενικής κατάστασης της υγείας από τα μείζονα συμβάντα ζωής. Οι καθημερινές απαιτήσεις είναι σημαντικές και μπορούν να καθορίσουν την εξέλιξη της νόσου. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα συμβάντα της ζωής έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με την ψυχολογική δυσχέρεια και την έξαρση της νόσου [19].

Επίλογος

Τα αυτοάνοσα νοσήματα επηρεάζουν την καθημερινότητα χιλιάδων ανθρώπων παγκοσμίως τόσο με σωματικές και οργανικές διεργασίες όσο και ψυχικές. Πολλοί παράγοντες φαίνεται να ενοχοποιούνται και να προκαλούν την εμφάνιση της ενεργοποίησης της αυτοανοσίας όπως συνήθως βακτηριδιακοί, ιογενείς ή ενδογενείς ανωμαλίες στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, γενετικοί πολυμορφισμοί κ.τ.λ. χωρίς όμως να έχει επιβεβαιωθεί ο άμεσος συσχετισμός τους. Ακόμα και η διάγνωση τους είναι εξαιρετικά δύσκολη τόσο στα εργαστηριακά αποτελέσματα των ασθενών όσο και στην κλινική εικόνα. Η πορεία και η εξέλιξη ενός αυτοάνοσου νοσήματος δεν είναι κοινή σε όλους τους ασθενείς όπως και η θεραπευτική απάντηση. Κάθε περίπτωση ασθενούς είναι εντελώς διαφορετική και η προσέγγιση καθώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται από τους ειδικούς.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι πολλά και η κλινική εικόνα ποικίλει, παρόλο που πολλές φορές μπορεί να μπερδέψει τους ειδικούς στην διάγνωση διότι μπορεί να υπάρχει περισσότερα από ένα νόσημα σε έναν ασθενή, έχοντας την ικανότητα να αλληλεπικαλύπτονται ή να μιμούνται την κλινική εικόνα κάποιου άλλου νοσήματος. Τα συχνότερα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, στα οποία παρατηρούνται πολλά κοινά αλλά και πολλές διαφορές. Η παρούσα εργασία ασχολήθηκε με αυτά τα δύο νοσήματα και αναλύθηκαν πολλές πτυχές αυτών των νοσημάτων.

Η ψυχική νοσηρότητα φαίνεται να κυριαρχεί και να αποτελεί συνοδοιπόρο των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η παιδική ηλικία, το στρες, η κούραση, ένα συμβάν στην ζωή του ασθενή, η κατάθλιψη, η πίεση κ.τ.λ. παρατηρήθηκε ένας τέτοιος παράγοντας σε όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν κάποιο αυτοάνοσο νόσημα. Έτσι η ψυχική υγεία και η νοσηρότητα είναι άμεσα συνδεδεμένη με την σωματική και οργανική απάντηση του ασθενή.

Η κατάθλιψη είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, επηρεάζοντας άμεσα τον πόνο και την κούραση τους. Οι νεότεροι ασθενείς φαίνεται να εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Οι καταθλιπτικές διαταραχές μπορούν να προκαλέσουν τελικά αρνητικές συνέπειες στα άτομα αυτά, ακόμη και μετά την ικανοποιητική θεραπεία ή υποχώρησή της νόσου.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν σημαντικό παράγοντα στρες. Το στρες επηρεάζει τους ασθενείς που νιώθουν αβοήθητοι και αδύναμοι σε αυτό που βιώνουν, περιορισμένοι στις καθημερινές τους δραστηριότητες και τις οικονομικές τους δαπάνες. Το στρες και η κατάθλιψη επηρεάζουν την πορεία και την εξέλιξη της νόσου και αποτελούν τους μείζων επιβαρυντικούς παράγοντες .

Πολλές έρευνες ασχολήθηκαν με τους παράγοντες της κατάθλιψης και του στρες και επιβεβαίωσαν την αμεσότητα και την αλληλεξάρτηση με την νόσο. Η κούραση, ο πόνος και η ποιότητα ζωής αναφέρθηκαν και αυτοί οι παράγοντες στην παρούσα εργασία, στο πως επηρεάζουν τους ασθενείς μετά από ανασκόπηση πολυάριθμων μελετών.

Η εγκυμοσύνη είναι ένα γεγονός που απασχολεί τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και αποτελεί ένα σημαντικό κεφάλαιο που ήταν απαραίτητο να αναφερθεί. Τα αυτοάνοσα νοσήματα επηρεάζουν την εγκυμοσύνη και τον τοκετό και δημιουργούν επιπλοκές που είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση από τους ειδικούς. Η καλή πρόγνωση της εγκυμοσύνης πραγματοποιείται όταν καταστέλλεται η νόσος και με επιτρεπόμενη φαρμακευτική αγωγή.

Χρειάζεται να γίνουν πολλές έρευνες ακόμα ώστε να μάθουμε περισσότερα για τα νοσήματα αυτά τόσο για τα αίτια εμφάνισης όσο και για την φαρμακευτική αντιμετώπιση. Η εντατική παρακολούθηση των ασθενών από τους ειδικούς όχι μόνο ρευματολόγους αλλά και ψυχιάτρους, ενδοκρινολόγους και γυναικολόγους θα μας βοηθήσει να ανακαλύψουμε πολλές πτυχές αυτών των νοσημάτων. Η μελλοντική ερευνητική δραστηριότητα θα μας ανοίξει πολλούς ορίζοντες ώστε να βάλουμε ένα λιθαράκι στην ιατρική επιστήμη με σκοπό την θεραπεία και προαγωγή της υγείας στο κοινωνικό σύνολο που το έχει ανάγκη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. B.Luban-Plazza, W.Poldinger, F.Kroger, Boris, κ.α.. Ο ΨΥΧΟΣΩΜΑΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ. Εκδόσεις Παρισιάνου Μαρία Γρ. Αθήνα;1997
2. John H.Klippel, Paul A.Dieppe. REUMATOLOGY. Εκδόσεις Mosby. U.S.A;1998
3. Λιάππας Ι.Α., Λύκουρας Ε. Παπαδημητρίου. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ. Γ.Ν. Εκδόσεις Βήτα. Αθήνα; 2013
4. Marc C. Hochberg MD MPH, Alan J. Sihnan MD, Josef S.Smolen MD, Michael E.Weinblatt MD, Michael, H.Weisman MD. REUMATOLOGY 4TH EDITION. volume 1. Εκδόσεις Mosby. U.S.A; 2008
5. Marc C. Hochberg MD MPH, Alan J. Sihnan MD, Josef S.Smolen MD, Michael E.Weinblatt MD, Michael H.Weisman MD, REUMATOLOGY 4TH EDITION volume 2. Εκδόσεις Mosby. U.S.A; 2008
6. Μπούμπας Δημήτριος Τ., Μουτσόπουλος Χαράλαμπος Μ., Franci Anthony S., PEYMATOLOGIA HARRISON. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. Αθήνα; 2007
7. Μπούμπας Δημήτριος Τ., Μουτσόπουλος Χαράλαμπος Μ., Franci Anthony S., ‘P John H.Klippel, Paul A.Dieppe. REUMATOLOGY. Εκδόσεις Mosby. U.S.A; 1998
8. Χαράλαμπος Μ.Μουτσόπουλος, ‘ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ’ (Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα), Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα;1990

Ηλεκτρονική Βιβλιογραφία

9. Α. Ανδριανάκος, Π. Τρόντζας, Φ. Χριστογιάννης, Π. Ντάντης, Κ. Βουδούρης, Α. Γεωργούντζος κ.α. Επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα, Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Αθήνα ; 2003
10. Aisha Lateef and Michelle Petri, Managing lupus patients during pregnancy, 2013 [pubmed]

11. Alba munoz-Suano, Marinos Kallikourdis, Milka Sarris, και Αλέξανδρος Γ. Betz, Τα ρυθμιστικά κύτταρα T προστατεύουν από την αυτοάνοση αρθρίτιδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [pubmed]
12. April Barnado, Lee Wheless, Anna K Meyer, Gary S Gilkeson, and Diane L Kamen, Pregnancy outcomes among African–American patients with systemic lupus erythematosus compared with controls, 2002 [pubmed]
13. Cheryl Barnabe, Peter D. Faris, and Hude Quan , Canadian Pregnancy Outcomes in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus, 2011 [pubmed]
14. F. Förger, M. Østensen, A. Schumacher, P. M. Villiger, Impact of pregnancy on health related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey, 2005 [pubmed]
15. Genkai Guo, Ting Fu, Rulan Yin, Lijuan Zhang, Qiuxiang Zhang, Yunfei Xia, Liren Li, and Zhifeng Gu, Sleep quality in Chinese patients with rheumatoid arthritis: contributing factors and effects on health-related quality of life, 2016, [pubmed]
16. Guilherme Ramires de Jesus, Claudia Mendoza-Pinto, Nilson Ramires de Jesus, Flávia Cunha dos Santos, Evandro Mendes Klumb, Mario García Carrasco, and Roger Abramino Levy, Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus, 2015 [pubmed]
17. Hyun Sun Ko, Hyun Young Ahn, Dong Gyu Jang, Sae-Kyung Choi, Yong-Gyu Park, In Yang Park, Guisera Lee, Sung-Hwan Park, and Jong Chul Shin, Pregnancy Outcomes and Appropriate Timing of Pregnancy in 183 pregnancies in Korean Patients with SLE, 2011 [pubmed]
18. Irene Iozza, Stefano Cianci, Angela Di Natale, Giovanna Garofalo, Anna Maria Giacobbe, Elsa Giorgio, Maria Antonietta De Oronzo, and Salvatore Politi, Update on systemic lupus erythematosus pregnancy, 2010 [pubmed]
19. J. Caroline Dekkers, Rinie Geenen, Andrea W. M. Evers, Floor W. Kraaijaat, Johannes W. J. Bijlsma, Guido L. R. Godaert, Biopsychosocial mediators and moderators of stress–health relationships in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis, 2001, [pubmed]

20. Johanna M.W. Hazes, Pierre G. Coulie, Vincent Geenen, Séverine Vermeire, Franck Carbonnel, Edouard Louis, Pierre Masson, Filip De Keyser, Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use, 2011 [pubmed]
21. Jun Nagano, Takako Morita, Koji Taneichi, Shohei Nagaoka, Sadanobu Katsube, Tomiaki Asai, Masao Yukioka, Kiyoshi Takasugi, Masakazu Kondo, and Yasuro Nishibayashi, Rational/antiemotional behaviors in interpersonal relationships and the functional prognosis of patients with rheumatoid arthritis: a Japanese multicenter, longitudinal study, 2014 [pubmed]
22. Krzysztof Kanecki, Piotr Tyszko, Małgorzata Wisłowska, Justyna Łyczkowska-Piotrowska, Preliminary report on a study of health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis, 2012 [pubmed]
23. Lijuan Zhang, Ting Fu, Rulan Yin, Qiuxiang Zhang,, and Biyu Shen, Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, 2017 [pubmed]
24. M Ostensen, L Fuhrer, R Mathieu, M Seitz, P Villiger, A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments, 2012 [pubmed]
25. Monika Østensen, Luigi Raio, A woman with rheumatoid arthritis whose condition did not improve during pregnancy [pubmed]
26. Pin Lin, Elisa Rhew, Roberta B Ness, Alan Peaceman, Alan Dyer, David McPherson, George T Kondos, Daniel Edmundowicz, Kim Sutton-Tyrrell, Trina Thompson, and Rosalind Ramsey-Goldman, Adverse pregnancy outcomes and subsequent risk of cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus, 2014 [pubmed]
27. R. Fonseca, M. Bernardes, G. Terroso, M. de Sousa, and M. Figueiredo-Braga, Silent Burdens in Disease: Fatigue and Depression in SLE, 2014 [pubmed]
28. Shanta P. Dube, DeLisa Fairweather, Janet B. Croft, Cumulative Childhood Stress and Autoimmune Diseases in Adults, 2009 [pubmed]

29. Sousan Kolahi, Hamid Noshad, Ali Fakhari, Ali Reza Khabbazi, Mehrzad Hajaliloo, and Leila Ghahremani Nasab, Mental Health Status of Women With Rheumatoid Arthritis in Iran, 2014 [pubmed]
30. Yousra Ibn Yacoub, Bouchra Amine, Assia Laatiris, Najia Hajjaj-Hassouni, Spinsterhood and its impact on disease features in women with rheumatoid arthritis, 2011 [pubmed]
31. Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας (<http://www.elire.gr/>)