

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Vitaminas D ir išsėtinė sklerozė. Klinikiniai atvejai

Vitamin D and Multiple Sclerosis. Clinical Cases

Greta Garnytė VI kursas, 3 grupė

**Klinikinės medicinos institutas
Neurologijos ir neurochirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Nataša Giedraitienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-20

greta.garnyte@gf.stud.vu.lt

TURINYS

Santrauka	3
Abstract.....	4
Įvadas.....	5
Klinikinių atvejų aprašymas	8
Pirmas klinikinis atvejis	8
Antras klinikinis atvejis.....	11
Trečias klinikinis atvejis.....	12
Aptarimas.....	14
Išvados	16
Literatūros sąrašas	18

SANTRAUKA

Išsėtinė sklerozė – autoimuninė, neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga, kurios paplitimas su metais vis didėja ir siekia beveik tris milijonus žmonių pasaulyje. Liga prasideda 20-40 metų amžiuje ir moterys serga tris kartus dažniau nei vyrai. Išsėtinė sklerozė yra pagrindinė netrauminės kilmės neįgalumo priežastis jauname amžiuje ir apie 80 procentų pacientų negydant ligos eigoje pasiekia sunkią negalią. Pagrindiniai ligos rizikos veiksniai yra genetinis polinkis, rūkymas, nutukimas paauglystėje, Epstein-Barr virusinė infekcija, vitamino D trūkumas ir/ar saulės šviesos stoka. Vitaminas D yra atsakingas už kalcio ir fosforo homeostazę bei normalią kaulinio audinio mineralizaciją ir remodeliaciją. Kita vitamino D funkcija – imunomoduliacinis poveikis. Manoma, kad vitaminas D dalyvauja lėtinių autoimuninių, infekcinių, metabolinių sutrikimų, kardiovaskulinių ligų ir navikų patofiziologijoje. Kohortinių tyrimų duomenimis vitamino D trūkumas siejamas su didesniu ligos aktyvumu ir negalia, o optimalios koncentracijos pasiekimas vartojant papildus galėtų sumažinti radiologinį ir klinikinį ligos aktyvumą, ypač išsėtinės sklerozės pradžioje. Visgi, klinikiniai tyrimai su pirmos eilės ligos eigą modifikuojančiu gydymu ir didelės dozės vitaminu D neparodė statistiškai reikšmingo ryšio ligos aktyvumui ir negaliai. Todėl vitamino D reikšmė pacientams, sergantiems išsėtine sklerozė, lieka prieštaringa. Šiame darbe aprašomi trys recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės ligos klinikiniai atvejai ir jų sąsaja su vitaminu D. Stebimas pacienčių radiologinio ligos aktyvumo sumažėjimas galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimo vaizduose pakeitus ligos eigą modifikuojantį vaistą ir pridėjus vitamino D geriamuosius papildus optimalios vitamino D koncentracijos kraujyje pasiekimui bei palaikymui.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, vitaminas D, magnetinio rezonanso tomografija.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is autoimmune, neurodegenerative central nervous system disease. The prevalence of disease has grown over the years and the numbers reach almost three million people worldwide. The first symptoms appear at around 20-40 years of age and three times more in women than in men. Multiple sclerosis is the leading cause of non-traumatic disability in young adults and around 80 percent of the patients develop severe disability. The main risk factors include genetic susceptibility, smoking, Epstein-Barr viral infection, obesity in adolescence, vitamin D deficiency and/or lack of sun exposure. Vitamin D regulates calcium and phosphate absorption and enables normal bone mineralization and remodeling. Other vitamin D function is immunomodulation. Studies show that vitamin D is associated with chronic autoimmune, infectious diseases, cardiovascular diseases, and tumors. Cohort studies show vitamin D deficiency association with increased disease activity and disability. Also, reaching optimal blood concentration could decrease radiological and clinical disease activity, especially in initial stages. However, there is no statistically significant correlation between first-line disease-modifying therapy with high dose vitamin D and disease activity or disability shown in clinical trials. So, vitamin D significance for patients with multiple sclerosis is still unclear. This study describes three female patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and their link to vitamin D. Radiological disease activity was reduced on brain magnetic resonance images after change of disease-modifying treatment and addition of vitamin D supplements to reach and maintain optimal vitamin D blood concentration.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D, magnetic resonance imaging.

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai autoimuninė, demielinizuojanti ir neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuri pažeidžia galvos ir nugaros smegenis bei regos nervus. Remiantis epidemiologiniais duomenimis šis susirgimas yra pagrindinė netrauminės kilmės neurologinio neįgalumo priežastis jauno suaugusiojo amžiuje (1). Pirmieji ligos simptomai dažniausiai pasireiškia 20-40 metų amžiaus populiacijoje. Moteriškos lyties atstovės tris kartus dažniau serga IS nei vyriškos lyties ir tai siejama su imuninės sistemos veiklos ir lytinių hormonų skirtumais (2).

Pasaulinio IS atlaso duomenis 2023 metais IS serga 2,9 milijonai žmonių pasaulyje (3). Lyginant su 2020 m. ir 2013 m. duomenimis (atitinkamai 2,8 ir 2,3 mln.) matoma sergamumo IS didėjimo tendencija. 2020 m. pasaulyje stebimas ir ligos pradžios pasireiškimas vaikų amžiuje (iki 18 m.) skaičiaus išaugimas iki 30 tūkstančių atvejų (4). Lietuvoje 2023 m. šios duomenų bazės epidemiologiniais duomenimis išsėtinė sklerozė serga apie 2900 žmonių, gyventojų ligotumas 104 sergantys 100 tūkstančių gyventojų (3).

Pagal klinikinį ligos progresą išskirti du pagrindiniai išsėtinės sklerozės eigos variantai – recidyvuojanti ir progresuojanti. Recidyvuojantieji ligos eigai priklauso izoliuotas klinikinis sindromas ir recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė (RR IS). Izoliuotas klinikinis sindromas – tai dažniausiai pirmas IS simptomų epizodas, neturintis pakankamai diagnostinių duomenų už RR IS (5). Paūmėjimams kartojantis diagnozuojama RR IS, kuri sudaro apie 85-90 procentų visų IS atvejų. Jai būdingi paūmėjimai su remisijos laikotarpiais, kai neurologinė simptomatika išnyksta arba išlieka stabilūs liekamieji reiškiniai. Progresuojantieji ligos eigai priklauso pirminė progresuojanti (PP IS) ir antrinė progresuojanti (AP IS). PP IS pasižymi tuo, kad ligos simptomai progresuoja nuo pat ligos pradžios be aiškių paūmėjimų ir remisijos periodų ir sudaro apie 10-15 procentų išsėtinės sklerozės atvejų. AP IS – tai kai RR eiga po keliolikos metų progresuoja ir paūmėjimai tampa mažiau išreikšti, ligos simptomai pradeda pastoviai progresuoti (6,7). Apie 80 procentų sergančiųjų IS ligos eigoje pasiekia sunkią fizinę negalią ir jų vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė sutrumpėja 10-čia metų (8).

Išsėtinė sklerozė - tai multifaktorinė autoimuninė liga, kurios pasireiškimui turi įtakos genetiniai, gyvensenos ir aplinkos rizikos veiksniai. Nors IS nėra genetiškai paveldima liga, tačiau jei šeimoje yra sergantis asmuo, rizika susirgti padidėja keletu procentų (2). Pagrindinis genetinis rizikos faktorius yra HLA-DRB1*15:01 alelis HLA DR beta 1 gene, žmogaus pagrindiniame audinių suderinamumo komplekse (MHC) (angl. *major histocompatibility complex*). Taip pat rasta apie 200 kitų, galimai reikšmingų ne-MHC genų, susijusių su uždegimu ir padidinta rizika sirgti IS (9). Pagrindiniai gyvensenos ir aplinkos rizikos veiksniai, darantys įtaką IS sergamumo rizikai, yra rūkymas, nutukimas paauglystėje, Epstein-Barr virusinė infekcija, žema vitamino D koncentracija

kraujyje dėl nevisavertės mitybos ar saulės šviesos trūkumo dėl klimato ir gyvenamo regiono (tolstant nuo pusiaujo didėja rizika sirgti IS) (1,5).

Vienas iš labiausiai tyrinėjamų IS rizikos veiksnių yra vitaminas D, dar kitaip žinomas kaip kalciferolis. Tai riebaluose tirpus vitaminas, kurį žmogaus organizmas gauna dviem būdais: pasisavina su maistu ar papildais bei pasigamina odoje veikiant ultravioletiniams B (UVB) saulės spinduliams. Vitamino D natūraliai galima rasti tokiuose maisto produktuose, kaip riebi žuvis (sardinės, silkė, tunas, skumbė, lašiša, menkių kepenų aliejus), kiaušinių tryniai, Shiitake grybai, gyvūnų kepenys ir mėsa. Visgi, maisto produktuose vitamino D kiekis nėra didelis, todėl žmogus su maistu jo dažniausiai gauna nepakankamai. Didžioji dalis, net iki 80-90 procentų, sintetinama odoje, epidermio ląstelėse, jas veikiant UVB spinduliuote (10). Vitaminas D yra randamas dviejose pagrindinėse formose - D₂ (ergokalciferolis) ir D₃ (cholecalciferolis). Vitaminas D₂ randamas augalinės kilmės produktuose, o D₃ – gyvūninės.

Patekęs į organizmą vitaminas D nėra aktyvus. Abi jo formos yra hidroksilinamos kepenyse 25-hidroksilazės fermento į 25-hidroksivitaminą D (25-OH-D), dar žinomą kaip kalcidiolį. Antrasis hidroksilinimas vyksta inkstuose, kai fermentas 1-alfa-hidroksilazė kalcidiolį paverčia kalcitrioliu (1,25-dihidroksivitaminu D (1,25(OH)₂D)), kuris yra fiziologiškai aktyvi vitamino D forma (11). Šį procesą skatina prieskydinės liaukos parathormonas (PTH), reaguojant į hipokalcemiją, bei kiti mediatoriai kaip hipofosfatemija ar augimo faktorius (10).

Aktyvi vitamino D forma veikia per vitamino D receptorių (VDR), kurie randami plonosios žarnos enterocituose (10). Kalcitriolis skatina kalcio absorbciją plonojoje žarnoje bei kalcio ir fosforo reabsorbciją inkstuose taip palaikydamas optimalią kalcio ir fosforo koncentraciją kraujyje, kauluose ir inkstuose. Tai klasikinė vitamino D funkcija, kuri užtikrina tinkamą kaulų mineralizaciją ir remodeliaciją (12). Vitamino D papildai naudojami rachito, osteomaliacijos, osteoporozės (ypač moterims po menopauzės sumažinti kaulų trapumą) gydyme (13).

Vitaminas D veikia ir kaip autokrininis/parakrininis hormonas, veikiantis lokaliai. Toks alternatyvus veikimo kelias gali vykti dėl fermento 1-alfa-hidroksilazės, kuris randamas ne tik inkstų ląstelėse, bet ir osteoblastuose, monocituose, makrofaguose, neuronuose, kasos ląstelėse bei krūties ir storosios žarnos navikų ląstelėse (14). O VDR randami ne tik plonojoje žarnoje, bet ir storajoje žarnoje, aktyvuotuose T ir B limfocituose, mononuklearinėse ląstelėse, osteoblastuose, beta salelių ląstelėse bei smegenyse, odoje, širdyje, gonadose, prostatoje ir krūtyse (10). Todėl galima teigti, kad vitaminas D geba veikti alternatyviu keliu, ir atlikti daugiau funkcijų nei tik kalcio ir kaulinio audinio homeostazės užtikrinimas.

Neklasikinės vitamino D funkcijos pasižymi imunomoduliaciniu poveikiu. Hormonas turi įtakos reguliuojant įgimtos ir įgytos imuninių sistemų veiklą, pasižymi veikimu prieš uždegimą, fibrozę, oksidaciją ir net navikinio proceso slopinimu. Klinikinių studijų duomenimis, vitamino D

trūkumas yra randamas ir dalyvauja patofiziologijoje lėtinių autoimuninių, infekcinių, metabolinių sutrikimų, kardiovaskulinių ligų vystymase (14). Yra duomenų, kad vitamino D papildai gali būti naudingi tokių navikų kaip krūtų, prostatos, kolorektalinio ir melanomos gydyme (13).

Imunomoduliacinio vitamino D poveikio mechanizmas prasideda nuo kalcitriolio sąveikos su VDR imuninėse ląstelėse. Sąveika su monocitais/makrofagais skatina antimikrobinių peptidų transkripciją ir mažina uždegiminių citokinų: interleukino (IL)-1, IL-6 ir tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) gamybą. Slopina MHC-II ekspresiją dendritinėse ląstelėse bei mažina IL-12 ir interferono-1 (INF-1) ir skatina priešingai veikiančio IL-10 sintezę, todėl slopinama dendritinių ląstelių veikiama T ląstelių aktyvacija. Vitaminas D slopina T limfocitų proliferaciją ir INF- γ bei IL-17 gamybą, skatina priešuždegiminių IL-4 ir IL-10 gamybą. Taip keičiamas T limfocitų profilis iš T helperių 1 (Th1) ir Th17 į uždegimą slopinančius Th2 ir T reguliacinius. Galiausiai, slopinama B limfocitų diferenciacija į plazmines ir atminties ląsteles bei kartu slopinama imunoglobulinų gamyba, įskaitant autoantikūnus. Vitaminui dalyvaujant šiuose procesuose stebimas patogeninis kalciferolio trūkumo poveikis autoimuninių ligų išsivystymui (15,16).

Vitamino D įtaka IS patogenezėje, manoma, yra panaši į anksčiau minėtą imunomoduliacinį mechanizmą. Nors yra žinoma, kad IS patogenezėje svarbūs imuniniai mechanizmai ir uždegimas, tačiau nėra visiškai aišku ar uždegimas pirminis faktorius ar tik antrinis atsakas į nežinomą infekcinį veiksnį ar pirminę CNS degeneraciją (17). Visgi, yra manoma, kad autoreaktyvūs T ir B limfocitai patenka į CNS ir išskirdami uždegiminius citokinus sukelia demielinizaciją, neuroaksoninę degeneraciją, sinaptinių jungčių praradimą ir, galiausiai, audinio praradimą ir astrogliozę. Paūmėjimai galimai atsiranda dėl uždegiminių sankaupų, kurios stebimos gadolinio kontrasto kaupimu galvos ir nugaros smegenų MRT vaizduose. Demielinizacijos plokštelės gali susidaryti tiek baltojoje, tiek ir pilkojoje medžiagoje. Aksonų pažeidimas vyksta dėl T limfocitų perforinų, uždegiminių citokinų, oksidacinio streso, hipoksijos. Galiausiai, kalcio jonai plūsta į ląstelę ir įvyksta neuronų apoptozė ir nekrozė (18).

Kaip jau žinoma, IS skaičius didėja tostant nuo pusiaujo, ypač šiaurinėse platumose. Tai siejama su nepakankamu saulės šviesos kiekiu, rastas atvirkštinis ryšys tarp UVB spinduliuotės ir IS paplitimo (19). Šis atvirkštinis ryšys didžiausias tarp daugiau UVB spinduliuotės gavusių vaikų ir paauglių populiacijos, kuri, suaugusi, turi mažesnę riziką sirgti IS. Manoma, kad saulės spinduliuotė daugiausiai įtakos IS turi pirmaisiais 20 gyvenimo metų, iki ir/ar per prodromo periodą, kai demielinizuojantys pokyčiai jau vyksta, tačiau dar nėra ligos klinikinio pasireiškimo (20). Stebimas ir migracijos poveikis iki 15 metų amžiaus, kai rizika susirgti IS padidėja pakeitus gyvenamą vietą iš mažos rizikos į didelės rizikos populiaciją, bet nepasiekia didesnės rizikos populiacijos lygio. Vyresniems asmenims migruojant rizika nesikeičia (21).

Nors yra sunku atskirti saulės spinduliuotės ir vitamino D įtaką IS rizikai, tačiau yra manoma, kad abu šie veiksniai gali veikti nepriklausomai vienas nuo kito (22). Genetinės studijos parodė, kad vitaminas D yra svarbus IS rizikai. Atsiradus retai geno mutacijai, kai prarandamas fermentas 1-alfahidroksilazė, kuris reikalingas kalcitriolio gamybai, padidėja rizika sirgti IS (23). Taip pat aukštesnė vitamino D koncentracija siejama su mažesne rizika susirgti IS vėlesniame amžiuje. Visgi, negalima teigti, kad vitaminas D yra pagrindinis rizikos faktorius, kadangi ši koreliacija rasta tik tarp baltųjų rasės asmenų, o ne viso pasaulio populiacijoje (18).

Pastaraisiais dešimtmečiais pasikeitus gyvensenai, sumažėjo buvimo saulės šviesoje laikas ir tai sukėlė pasaulinę hipovitaminozės D epidemiją. Remiantis epidemiologiniais duomenimis apie 40 procentų europiečių turi vitamino D nepakankamumą (25-OH-D <50 nmol/l) (24). Yra žinoma, kad kalcitriolio veikimo pusperiodis yra 2-3 savaitės, o kalcitriolio – 4-6 valandos, todėl pakankama 25-OH-D koncentracija kraujyje yra svarbi užtikrinti vitamino D funkcijas ir yra naudojama vitamino D nepakankamumo diagnostikoje (10).

Tyrimų duomenimis, vitaminas D, pagamintas odoje, išlieka kraujotakoje apie 2 kartus ilgiau nei gautas su maistu (25), todėl svarbu paskatinti žmones užsiimti aktyvia veikla ir daugiau laiko praleisti gamtoje. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, vitaminas D₃ yra efektyvesnė papildų forma nei D₂, tačiau tik vartojant didesnėmis bolus dozėmis kas savaitę, o ne vartojant kasdien mažesnėmis dozėmis (1000 TV). Pastarojo vartojimo režimo išėitys keliant vitamino D koncentraciją kraujyje reikšmingai nesiskiria (26). Taip pat, didelės, >100000 TV, dozės beveik du kartus padidina hiperkalcemijos riziką (27).

Jau minėta genų ir aplinkos sąveika leidžia įtarti, kad gali būti užkertamas kelias IS ligos išsivystymui, jei laiku modifikuojami aplinkos ir gyvensenos rizikos veiksniai (19). Šio darbo tikslas yra atlikti išsamią literatūros apžvalgą ir aprašyti pateiktus klinikinius atvejus ir įvertinti galimą vitamino D reikšmę IS sergantiems pacientams. Darbe bus aptarta vitamino D koncentracijos kraujyje ir papildų vartojimo kartu su ligos eigą modifikuojančiu gydymu įtaką galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimo pokyčiams, ligos paūmėjimams ir negalios progresavimui.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS

PIRMAS KLINIKINIS ATVEJIS

35 metų moteris serga išsėtine skleroze, recidyvuojančia remituojančia eiga. Ligos pradžia - 2013 metai. Pacientė hospitalizuota į neurologijos skyrių esant ūmiai neurologinei židininei simptomatikai diagnozės patikslinimui ir gydymui. Atvykusi pacientė skundėsi, kad stringa kalba, kalbant liežuvis „kabinasi“. Iš ligos anamnezės žinoma, kad pacientė susirgo prieš 2 savaites, staiga pajuto, kad kalbant „veliasi“ liežuvis, simptomas truko apie 3 valandas ir praėjo. Prieš 4 dienas vėl

atsirado suveltos, dizartriškos kalbos pojūtis, kuris laikėsi stabiliai. Ambulatoriškai atliktame galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrime: demielinizaciniai židiniai galvos smegenyse, smegenėlėse.

Būklė atvykus: arterinis kraujo spaudimas (AKS) 120/70 mmHg, širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) 64 k/min., plaučiuose vezikulinis alsavimas. Neurologiškai: pirmo laipsnio horizontalus nistagmas, pacientė nespringsta, užpakalinės ryklės sausgysliniai refleksai yra. Paviršinių jutimo sutrikimų nenurodo. Vibracinis jutimas kojose dešinėje 14 sek., kairėje 15 sek. (norma ≥ 10 sek.). Sausgysliniai refleksai rankose simetriški, kojose - kelio girnelės dešinėje stipresni. Patologinių refleksų nėra. Piršto-nosies mėginį (PNM) atlieka vienodai, kelio-kulno mėginį (KKM) atlieka su abipuse ataksija, daugiau kairėje. Meninginių simptomų nėra.

Bendros vizitacijos metu vertinta anamnezė, objektyvi simptomatika (ataksinis sindromas, > kairėje), atlikti laboratoriniai tyrimai (bendras kraujo tyrimas (BKT) – nežymi neutrofilinė leukocitozė, biocheminis kraujo tyrimas ir bendras šlapimo tyrimas (BŠT) – be pataloginių pakitimų, biocheminis likvoro tyrimas – rastos oligokloninės juostos, IgG/albumino santykis 0,81 (padidėjęs, norma – 0,25-0,7)), instrumentiniai tyrimai (galvos smegenų MRT - demielinizacijos židiniai, regos sukeltieji potencialai (SP) - P 100 latencija abipus be pakitimų, somatosensoriniai sukeltieji potencialai (SSSP) - periferinis ir centrinis laidumo laikas abipus be pakitimų). Nustatyta klinikinė išsėtinės sklerozės diagnozė.

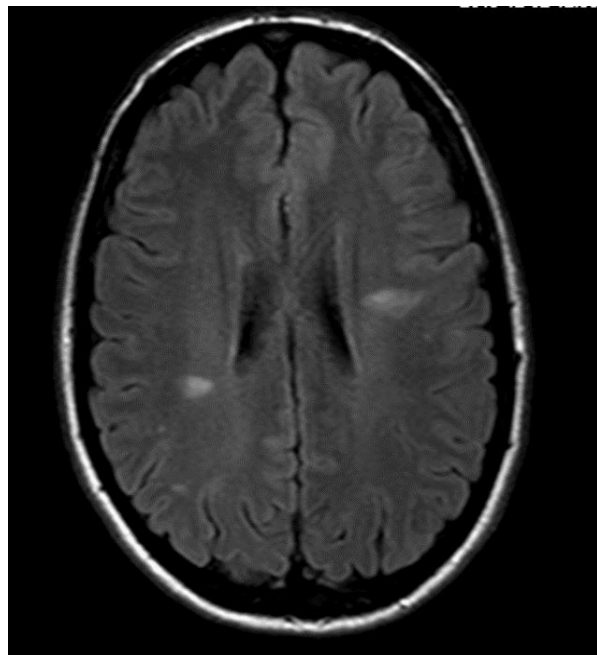
Išrašant liežuvis nebesivelia, išlieka ataksijos simptomai. Išplėstinė negalios vertinimo skalė (EDSS) (angl. *Expanded Disability Status Scale*) 1,5 balo. Kadangi simptomai regresavo patys, gydymas steroidų pulsterapija netaikytas. Rekomenduojama Trental R 0,4 x2 k/d. p os, Vitaminas D 800 TV p os. ir Nootropili 800 mg x1 k/d ryte p os. Neurologo kontrolė Išsėtinės sklerozės kabinete, būklei pablogėjus įvertinti ligos eigą modifikuojančio (LEM) gydymo skyrimą konsiliume.

Iki 2023 metų pasikartojo 2 nauji ligos paūmėjimai - 2015 ir 2020 metais. Paūmėjimo 2015 metais (EDSS 3,5 balo) metu paskirtas imunomoduliuojantis gydymas Interferonu beta-1a 30 μ g 1k/sav. į raumenis (Avonex). Skiriamą gydymą toleravo gerai, bet nuolat vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) dėl gripodinių reiškinių. 2018 metais būklė stebima dinamikoje - MRT lyginant su 2016 metų galvos MRT matomas smulkus naujas židinyje dešinėje frontalinėje skiltyje. Aiškių židinių aktyvumo požymių nematyti. Remisija, EDSS - 2,5 balo.

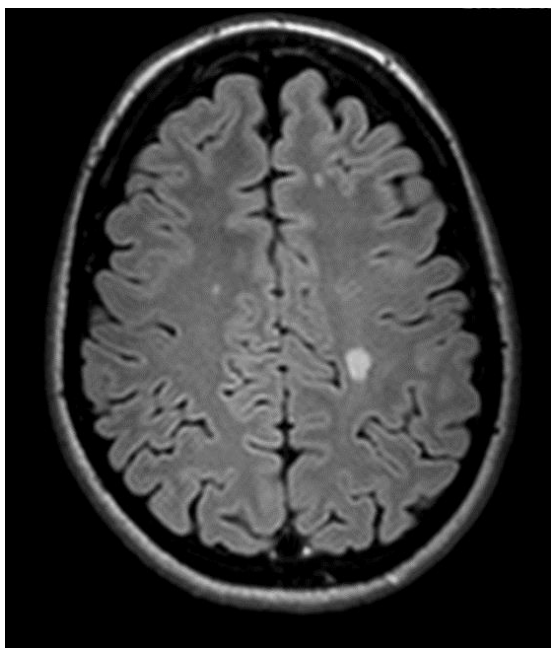
Pacientės būklė pablogėjo 2020 metų pradžioje, kuomet daugiau pasilpo kojos, atsirado nuovargis jose, galvos svaigimas, koordinacijos sutrikimas, EDSS 3,5 balo. Atlikto galvos smegenų MRT - demielinizacinio pobūdžio židiniai galvos smegenyse supratentorialiai. Lyginant dinamikoje su 2018 metų galvos smegenų MRT vaizdais matomi keli nauji demielinizacinio pobūdžio židiniai galvos smegenyse, keli židiniai padidėjo, nežymus kontrastinės medžiagos (k/m) kaupimas padidėjusiame židinyje, kairioje frontalinėje skiltyje. Gydymas: Metilprednizolono pulsterapija po 1g x1d. į/v 3 dienas. Vertinant tai, kad pasikartojo paūmėjimas, po 5 gydymo metų, stebėta neigiama

MRT dinamika, konsiliumas pakeitė LEM gydymą į Dimetilfumaratą 240 mg x 2 d palaipsniui titruojant dozę. Gydymą toleruoja gerai, ryškesnių pašalinių poveikių nejaučia, negalia stabili, EDSS – 3,0 balai. Liko jutimo hipestezija plaštakose, K>D, kojų pirštuose (be dinamikos), kartais būna tirpimai daugiau rankose, dažniau kairėje.

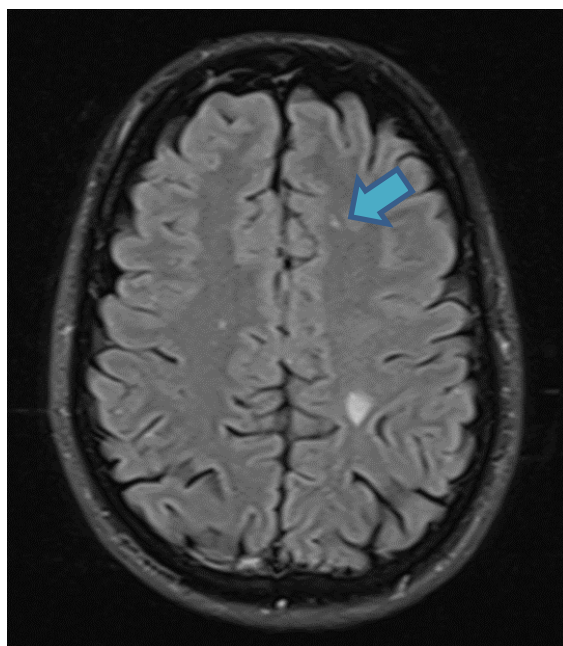
Atliktas galvos smegenų MRT 2021 metais bei palyginta su 2019 metų MRT vaizdais (pav. 1). Galvos smegenų pusrutulių baltojoje medžiagoje sub-/jūkstakortikalniai, periventrikuliariniai, statmenai didžiosios smegenų jungties, abipus pamato branduolių srityse, kairiame gumbure matomi daugybiniai T1 hipo-, T2 dark fluid hiperintensinio signalo židiniai iki ~18 mm (matuota kairėje frontalinėje skiltyje, periventrikuliariniai). Ankstesniame tyrime stebėtas pastarasis židinyje mažiau struktūriškas, sumažėjusios apimtys, likę židiniai - be esminės dinamikos, aiškių naujų nestebima (pav. 2,3). Difuzijos restrikcijos ar k/m kaupimo požymių židiniuose nematyti.



Pav. 1. 2019 m. galvos smegenų MRT vaizdas. T2W/Flair, aksialinė plokštuma. Stebimi daugybiniai hiperintensiniai demielinizuojantys židiniai.



Pav. 2. 2019 m. galvos smegenų MRT vaizdas. T2W/Flair, aksialinė plokštuma. Stebimi daugybiniai hiperintensiniai demielinizuojantys židiniai.



Pav. 3. 2021 m. galvos smegenų MRT vaizdas. T2W/Flair, aksialinė plokštuma. Rodykle pažymėtas židinyje sumažėjo lyginant su 2019 m.

Po paskutiniojo paūmėjimo vitamino D vartodavo nereguliariai. 2021-12 tirta vitamino D koncentracija – 50 nmol/l (norma 75-150), nuo tada pradėjo vartoti po 1000 TV. Po 4 mėnesių koncentracija padidėjo iki 71.20 nmol/l., padidino dozę iki 4000 TV. 2022-12 vitamino D koncentracija kraujyje - 56.31 nmol/l (apie 2 mėnesius vitamino D nebevartojo).

ANTRAS KLINIKINIS ATVEJIS

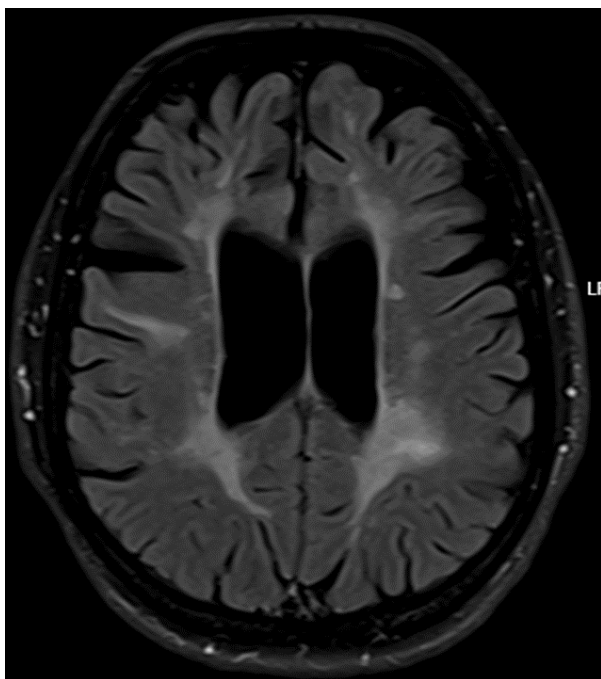
48 metų moteriai išsėtinės sklerozės simptomai prasidėjo 1998 metais, diagnozė patvirtinta 2004 metais, recidyvuojanti remituojanti eiga. Nuo 2006 metų skiriamas imunomoduliuojantis gydymas Interferonu beta-1a 30 µg 1k/sav. į raumenis (Avonex), gydymas sustabdytas 2013-2014 metais dėl nėštumo. Gydymą toleravo gerai, EDSS 3,0 balai. Neurologiškai: galviniai nervai – horizontalus nistagmas. Jutimo sutrikimų nėra, raumenų jėga 5 balai, koordinacinius mėginius atlieka su ataksija, saugysliniai refleksai K>D, patologiniai refleksai neišgaunami, meninginių simptomų nėra.

Paūmėjimas 2018 metais, hipestezija kairėje veido pusėje, II laipsnio horizontalus nistagmas į kairę. Kairės kojos parėzė, jėga – 3 balai. Sausgysliniai refleksai K>D, patologinis Babinskio refleksas kairėje. KKM atlieka su ataksija iš kairės, EDSS – 4,0 balai. Skirtas gydymas: Metilprednizolono pulsterapija 1 g x1k/d. į veną tris dienas. Po 3 mėnesių EDSS – 3,5 balai, kairės kojos jėga atsistatė. Po 6 mėnesių atlikta galvos smegenų MRT – daugybiniai demielinizuojantys židiniai, dalis kaupia k/m. Pacientė įtraukta į Mavenclad klinikinį tyrimą (atviras Kladrubino tyrimas). Iki 2020 m. paūmėjimai kartojosi apie 1 kartą per metus.

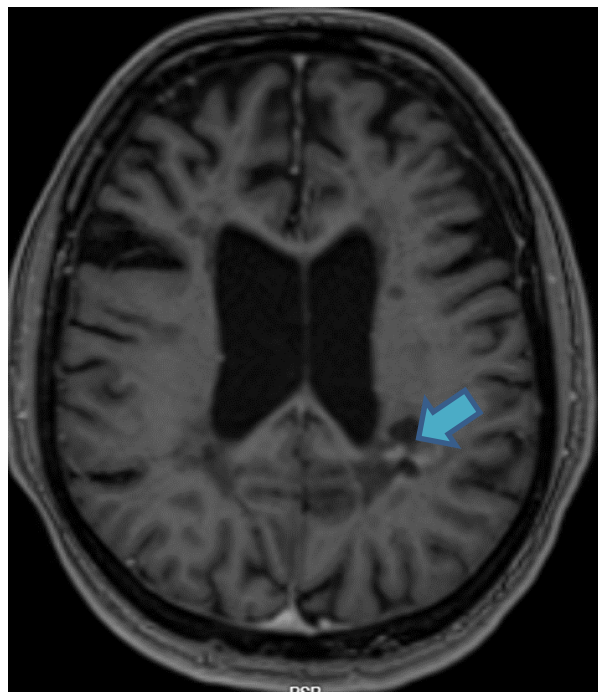
2020-2021 metais paūmėjimai kartojosi 2 kartus per metus. 2021 m. neurologinės apžiūros metu: kairės kojos parėzė, jėga – 3 balai, hipestezija kojose. Koordinacinius mėginius atlieka su ataksija. Dubens organų funkcijos sutrikimas - imperatyvus šlapinimasis. Per šį laiko periodą EDSS progresavo nuo 4,0 iki 6,0 balų. Galvos MRT neigiama dinamika, demielinizuojantys židiniai su aktyvumo požymiais, atrofiniai pakitimai galvos smegenyse. Kadangi pirmos ir antros eilės LEM gydymas neefektyvus, taikytina autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių (AKKL) transplantacija, kuri atlikta 2022 metų pradžioje. Bendra būklė pagerėjo, EDSS – 4,0 balai, paūmėjimai nesikartoja iki dabar.

2022 metais atlikta galvos smegenų bei stuburo kaklinės dalies MRT. Lyginta su 2021 metų galvos MRT. Galvos smegenyse jukstakortikaliai, periventrikuliai, kamiene, didžiojoje smegenų jungtyje, smegenėlėse daugybiniai vietomis susilieję židiniai, būdingi demielinizaciniai. Dalis židinių su degeneracijos požymiais. Židiniuose padidėjusios difuzijos restrikcijos ar k/m kaupimo požymių nestebima (pav. 4). Dinamikoje židinyje kairėje, ties šoniniu skilveliu sumažėjo, nėra k/m kaupimo požymių (pav. 5). Dalis smulkesnių židinių geriau diferencijuojasi, galimai dėl skirtingos tyrimų raiškos. Matomas naujas smulkus židinyje kairiame smegenėlių pusrutulyje. Didžiosios

smegenų jungties atrofija. Skilvelių sistema praplatėjusi. Praplatėję subarachnoidiniai tarpai, daugiau frontaliai. Kaklinėje nugaros smegenų dalyje C2, C4 ir C5/6 lygiuose T2 hiperintensiniai židiniai be k/m kaupimo.



Pav. 4. 2022 m. galvos smegenų MRT vaizdas. T2W/ Flair, aksialinė plokštuma. Stebimi daugybiniai susiliejęs hiperintensiniai židiniai, išsiplėtę šoniniai skilveliai.



Pav. 5. 2021 m. galvos smegenų MRT, T1W su k/m, aksialinė plokštuma. Stebimas židynys su kontrasto kaupimu.

2021-11 vitaminas D - 47,5 nmol/l, nuo tada vartoja vitaminą D epizodiškai 1000 TV. Nuo 2023-03 vartoja vitaminą D 4000 TV, nes tyrimuose koncentracija buvo 76,70 nmol/l ir norima pasiekti 100 nmol/l koncentraciją.

TREČIAS KLINIKINIS ATVEJIS

29 metų moteris serga išsėtine skleroze, itin aktyvia recidyvuojamčia remituojančia eiga. Iš anamnezės žinoma, kad mama irgi serga IS. Ligos pradžia 2014 metais, gydymosi stacionare akių ligų skyriuje įtartas demielinizuojantis CNS susirgimas. 2015 metais atlikta: regos sukeltieji potencialai – dešinėje P100 latencija 145,8 ms, kairėje – 141,3 ms (abipus latencija reikšmingai pailgėjusi), SSSP - periferinis ir centrinis laidumo laikas normalus. Atlikta liumbalinė punkcija (LP), rastos oligokloninės juostos likvoro, galvos smegenų MRT vaizduose demielinizacionio pobūdžio židiniai abipus periventrikulariai ir tilte, patvirtinta klinikinė diagnozė.

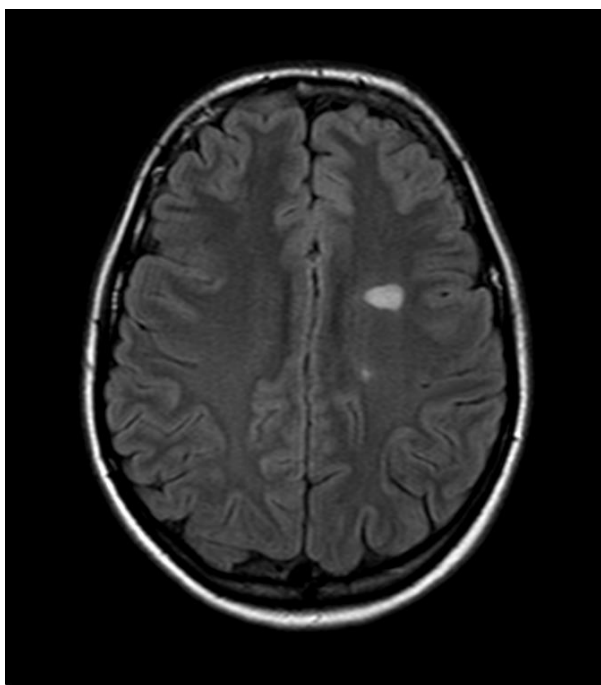
2016 metais paūmėjimas, kairioji hemipestezija, hemiataksija, EDSS - 2,5 balo. Taikytas gydymas – solumedrolio pulsterapija. Po paūmėjimo būklė stabili, EDSS – 2,0 balai.

2018 metų paūmėjimas - pacientė skundžiasi apie 3 mėnesius trunkančiu kairės kojos silpnumu, EDSS – 3,0 balai. Paskirtas imunomoduliuojantis gydymas Interferonu beta-1a (Refib) 44

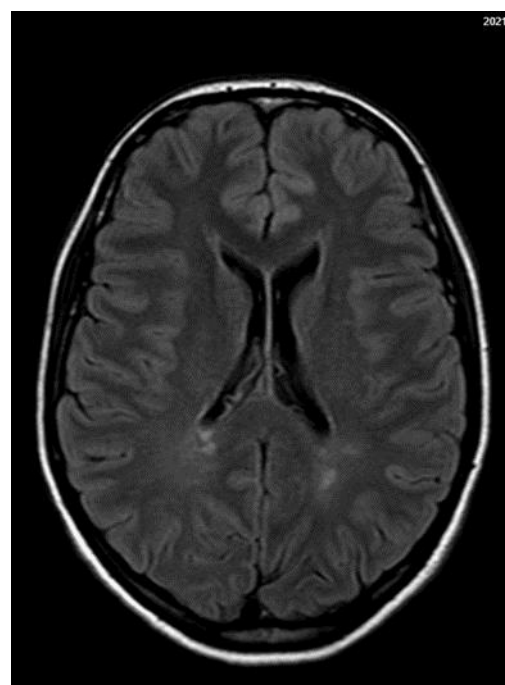
μg x 3 k/sav. po oda, tačiau gydymą toleravo blogai, dėl šaltkrėčio epizodų negalėjo dirbti, atsirasdavo kraujosruvos injekcijos vietoje. Gydymas pakeistas į Dimetilfumaratą 240 mg x 2 d. palaipsniui titruojant dozę. Gydymą toleravo gerai, negalia stabili EDSS – 2,0 balai. MRT 2019 metais be reikšmingos dinamikos.

Paūmėjimas 2022 metais, pacientė apie 3-4 savaites skundžiasi kojų silpnumu ir tirpimu, imperatyviu šlapinimusi ir tuštinimusi. Neurologiškai: apatinė paraparezė, kojų jėga 4 balai, sausgysliniai refleksai D>K, patologiniai refleksai dešinėje +/- . PNM atlieka su nežymia intencija, KKM su nežymia ataksija, D>K. EDSS – 3,5 balo. Gydymas metilprednizolono pulsterapija. Po to skirta Kladribino tabletės pagal svorį ir vitaminas D 4000 TV. Gydymą toleruoja gerai, EDSS - 3,0 balai. Negalia stabili be paūmėjimų.

Atliktas galvos smegenų MRT 2021 metais bei palyginta su 2019 metų MRT vaizdais. Galvos smegenyse stebimi demielinizaciniai židiniai: periventrikuliariniai iki 13 mm dydžio (pamatuotas kairioje frontalinėje skiltyje) (pav. 6), didžiosios smegenų jungties kūne iki 8 mm dydžio, smegenų kamienne (pailgosiose smegenyse ir tilte) iki 6,5 mm dydžio. Dinamikoje matomi 2 smulkūs nauji židiniai kairėje *corona radiata*, 1 smulkus parietalinėje skiltyje subkortikaliniai. Dešinėje periventrikuliariniai ties *atrium* vienas židinis padidėjo (pav. 7). Židinių, su padidėjusia difuzijos restrikcija ar k/m kaupimu, nematyti.



Pav. 6. 2021 m. galvos smegenų MRT, T2W/Flair, aksialinė plokštuma. Stebimi hiperintensiniai židiniai kairiame smegenų pusrutulyje.



Pav. 7. 2021 m. galvos smegenų MRT, T2W/Flair, aksialinė plokštuma. Stebimi daugybiniai hiperintensiniai židiniai periventrikuliariniai.

Po paskutinio paūmėjimo 2022 metais, pacientė vitamną D vartoja reguliariai po 4000 TV kasdien. 2023-03 atliktame kalcidiolio tyrime - 110,0 nmol/l ir pasiekta optimali vitamino D koncentracija kraujyje.

APTARIMAS

Šiame darbe aprašomi trys klinikiniai recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės atvejai. Pasirinktos 3 baltosios rasės moterys, gyvenančios Šiaurės Europos platumoje, kurių amžius nuo 29 iki 48 metų. Visoms trims moterims RR IS diagnozuota 20-40 metų amžiaus periode. Pacientėms kartu su LEM gydymu paskirti ir vitamino D papildai.

2021 metų Lietuvos mokslininkų parengtose vitamino D stokos, diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gairėje, optimali koncentracija kraujyje yra 100-150 nmol/l (28). Kituose literatūros šaltiniuose teigiama, kad pakankama vitamino D koncentracija kraujyje yra >75 nmol/l (29).

Pirmoji pacientė po paskutiniojo paūmėjimo 2020 metais vitaminą D vartodavo nereguliariai. 2021-12 tirta vitamino D koncentracija – 50 nmol/l, nuo tada moteris pradėjo vartoti po 1000 TV kasdien. Po 4 mėnesių koncentracija padidėjo iki 71,20 nmol/l, tačiau nepasiekus norimos koncentracijos, dozė padidinta iki 4000 TV kasdien. 2022-12 vitamino D koncentracija kraujyje - 56.31 nmol/l (pasiekus normą, apie 2 pastaruosius mėnesius vitamino D nebevartojo). Šis pavyzdys iliustruoja, kad pasiekus optimalią kalcidiolio koncentraciją kraujyje, yra svarbu visiškai nenutraukti vitamino D papildų vartojimo, bet vartoti palaikomąją 600-2000 TV dozę, ypač žiemos ir pavasario sezonų metu. Taip pat svarbu intensyvaus gydymo vitaminu D metu pasitikrinti jo koncentraciją kraujyje bent kas 3 mėnesius dėl galimo perdozavimo ir šalutinio poveikio.

Pirmos pacientės 2021 metais atliktame galvos smegenų MRT stebimas židiny palyginus dinamikoje su 2019 m. MRT yra mažiau struktūriškas, sumažėjusios apimties, likę židiniai - be esminės dinamikos, aiškių naujų nestebima. Difuzijos restrikcijos ar k/m kaupimo požymių židiniuose nematyti. Nuo 2020 metų paūmėjimo pacientė vartoja vitaminą D, kartu su Dimetilfumaratu. 2 metų trukmės stebėjimo kohortiniame tyrime RR IS pacientai, vartojantys vitaminą D, statistiškai mažiau turėjo naujų T2W židinių. Taip pat pacientų grupėje, kurioje kalcidiolio koncentracija kraujyje buvo optimali arba aukštesnė per visą stebėjimo laikotarpį, stebimas statistiškai reikšmingas mažesnis T2W ir gadolinio kontrastą kaupiančių židinių skaičius. Šis ryšys stebimas tik gydant I eilės LEM vaistais, tarp II eilės gydymo ryšio nerasta (30).

Antros pacientės liga eiga, palyginus su kitais šiame darbe aprašytais atvejais, yra gerokai pažengusi. Moteris IS serga apie 20 metų, pastaruosius keletą metų paūmėjimai padažnėjo iki 2 kartų per metus, negalia pasunkėjo nuo EDSS 4,0 iki 6,0 balų, galvos smegenų MRT stebimi daugybiniai demielinizuojantys židiniai bei keletas T1W sekoje k/m kaupiančių židinių. Gydymas I ir II eilės LEM medikamentais buvo neveiksmingas, todėl atlikta autologinė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija. Pastarasis gydymo būdas naudojamas itin aktyvios RR IS pacientams, kuriems LEM gydymas nebėra efektyvus, kartojasi paūmėjimai ir stebimas demielinizuojančių židinių aktyvumas MRT vaizduose (31).

Po metų neurologinė simptomatika dalinai regresavo, negalia sumažėjo iki EDSS – 4,0 balų. Pacientės 2022 m. MRT vaizduose lyginant su 2021 m.: židiniuose padidėjusios difuzijos restrikcijos ar k/m kaupimo požymių nestebima. Dinamikoje židinytės kairėje, ties šoniniu skilveliu sumažėjo. Matomas naujas smulkus židinytės kairiame smegenėlių pusrutulyje. Dalis smulkesnių židinytės geriau diferencijuojasi, galimai dėl skirtingos tyrimų raiškos. Pacientė dar prieš AKKL transplantaciją pradėjo vartoti vitaminą D po 1000 TV kasdien, po transplantacijos stebimas tiek klinikinis, tiek radiologinis ligos pagerėjimas, paūmėjimai nesikartoja jau apie metus. Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, po AKKL transplantacijos išsėtinės sklerozės ligos aktyvumas sustabdomas 4-5 metams apie 70-80 procentų pacientų, iš dalies regresuoja neurologinė simptomatika (32).

AKKL transplantacijos metu pacientai daug laiko praleidžia ligoninėje, mažai gauna saulės šviesos ir dažnai nėra užtikrinama visavertė mityba, todėl, autorių nuomone, yra stebimas vitamino D nepakankamumas šioje populiacijoje. Dėl imunomoduliuojančio vitamino D poveikio iškelta hipotezė, kuri teigia, kad vitamino D papildai gali turėti įtakos AKKL transplantacijos komplikacijų, pavyzdžiui, kaip transplantato prieš šeimininką ligos, rizikos sumažinimui. Visgi, klinikinių tyrimų duomenimis, rezultatai ganėtinai prieštaringi ir ryšys tarp jų nėra patvirtintas. Tačiau išlieka vitamino D papildų vartojimo rekomendacijos, ypač pacientams su osteopenija/osteoporozė ar esant atsparumui kortikosteroidams (33).

Trečiasis atvejis - po paskutinio paūmėjimo 2022 metais, pacientė vitaminą D vartoja reguliariai po 4000 TV kasdien, pasiekta optimali vitamino D koncentracija kraujyje. Taip pat LEM gydymas pakeistas į II eilės medikamentą Kladrabiną. Paskutiniame, 2021 metų, MRT stebimi trys nauji židiniai be k/m kaupimo. Kadangi MRT darytas prieš paūmėjimą, išvadų apie gydymo ir vitamino D efektyvumą ligos aktyvumui daryti negalima. Visgi, kaip jau minėta, kohortiniame tyrime vitamino D efektyvumas įrodytas tik su I eilės LEM gydymu (30).

Metaanalizės, parengtos Moosazadeh ir kolegų., duomenimis vitamino D koncentracija neigiamai koreliavo su ligos sunkumu ir negalia (34). Martinez-Lapiscina et al. metaanalizės rezultatai parodė, kad su kiekvienu 25 nmol/l kalcidiolio koncentracijos pakilimu vidutiniškai 10-šia procentų sumažėjo naujų paūmėjimų ir 14-31 procentu sumažėjo naujų radiologinių uždegimo židinytės rizika RR IS pradžioje (35). Cochrane Jagannath et al. metaanalizė neparodė jokio klinikinio vitamino D papildų efekto IS ligos eigai ir MRT židiniams (36). Taip pat ir kitos metaanalizės nerodo ryšio tarp vitamino D papildų vartojimo ir ligos progresavimo bei negalios (37–39).

Analizuojant atliktų klinikinių tyrimų rezultatus vartojant papildus didelėmis dozėmis kartu su I eilės LEM gydymų efekto nestebima. VIDAMS tyrimo metu nustatyta, kad didelės vitamino D dozės (5000 TV) palyginus su mažomis (600 TV) kasdien vartojant kartu su Glatiramerio acetatu, neturi įtakos nei paūmėjimų rizikai, nei MRT aktyvumui sergantiems RR IS, todėl didelės dozės ligos eigos modifikavimui nėra naudingos (40). Panašūs rezultatai gauti ir didelių vitamino D dozių prieš

placebo CHOLINE, SOLAR klinikinių tyrimų metu su Interferonu beta 1a, visgi, dalyvių skaičius tyrimuose buvo labai mažas ir nepakankamas, ir, autorių teigimu, negalima atmesti naudos pacientams, kurių vitamino D koncentracija <75 nmol/l, bei MRT aktyvumui (41,42).

Nors bandoma patvirtinti priežastinį ryšį tarp vitamino D trūkumo bei IS rizikos ir ligos aktyvumo, tačiau yra nuomonių, kad tai galėtų būti atvirkštinio priežastinio ryšio pavyzdys. Dėl IS ligos pradžioje pasikeitusios gyvenamos ir sumažėjusio saulėje praleisto laiko gali būti stebimas vitamino D deficitas (40).

Ligai progresuojant, dėl blogėjančios kognityvinės ir motorinės sistemų funkcijos atsiranda elgesio ir bendravimo pasikeitimų, negalia apunkina darbo ir profesijos galimybes, sutrinka pacientų kasdieninė veikla ir blogėja gyvenimo kokybė, atsiranda nuotaikos sutrikimų (depresija, euforija) (7). Tyrimų duomenimis stebimas depresijos paplitimo padidėjimas lyginant su bendra populiacija bei stebima mažos vitamino D koncentracijos kraujyje koreliacija su didesniu nerimo ir depresijos skalės balu sergantiems RR IS (43). Depresijos simptomai per 12 mėnesių sumažėjo IS pacientams vartojant didelę vitamino D papildų dozę (10000 TV) kasdien Saudo Arabijoje atlikto tyrimo metu (44). Nors SOLARIUM studijos metu stebėtas depresijos simptomų sumažėjimas pacientams, bet rezultatai kliniškai reikšmingai nesiskiria tarp didelių vitamino D dozių ir *placebo* grupės (45).

Paūmėjimas apibūdinamas kaip ūmus ar poūmis neurologinis deficitas, trunkantis bent 24 valandas ir atsiradęs bent 30 dienų skirtumu nuo buvusio paūmėjimo bei atmetus gretutines ligas, pavyzdžiui, infekcija ir karščiavimas (46). Ligos paūmėjimai gydomi Meltilprednizolono pulsterapija 1 g x1k/d. į/v 3-5 paras. Toks paūmėjimų gydymo būdas taikytas ir visoms trims pacientėms. Jei pirma kortikosteroidų pulsterapija neveikia, galima ją pakartoti, jei EDSS per 2 savaites padidėja 1-2,5 balo. Kitas gydymo būdas, jei kortikosteroidų terapija neveikia ir EDSS padidėja 3 ir daugiau balų, yra plazmaferezė (47,48).

Atsparumas gliukokortikosteroidų terapijai stebimas įvairių lėtinių autoimuninių ligų (astma, reumatoidinis artritas), navikų gydyme bei pacientams su depresija (49). Tarp šių ligų yra ir išsėtinė sklerozė. Dviejų kohortinių studijų metu stebėta mažesnės vitamino D koncentracijos pacientams su gliukokortikosteroidams atspariais paūmėjimais lyginant su pacientais remisijoje ar su gliukokortikosteroidams jautriems paūmėjimais (50). Kalcitriolio efektyvumas ir sinerginis poveikis gliukokortikosteroidų terapijai stebimas tik tyrimuose *in vitro* su RR IS ir astma sergančiųjų ir pelių ląstelėmis (50,51).

IŠVADOS

Vitaminas D pasižymi ne tik kalcio homeostazę palaikančiu poveikiu, bet ir imunomoduliacija. Pastarasis veikimo mechanizmas siejamas su vitamino D dalyvavimu išsėtinės

sklerozės patogenezėje. Vitamino D trūkumas kartu su saulės spinduliuotės stoka yra išsėtinės sklerozės rizikos veiksniai, kaip ir rūkymas, nutukimas paauglystėje, migracija, Epstein-Barr virusinė infekcija. Darbe aprašytoms pacientėms stebimas galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos aktyvumo sumažėjimas, demielinizuojančių židinių dydžio sumažėjimas bei gadolinio kontrasto kaupimo nebuvimas. Pokyčiai įvyko pradėjus gydymą ligos eigą modifikuojančiu medikamentu/atlikus alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją kartu su vitamino D papildais. Ligos paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas stebimas po autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos. Visgi, vitamino D įtakos fizinei negaliai išvados trūksta duomenų. Remiantis apžvelgta literatūra, vitamino D reikšmė pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, yra prieštaringa. Kohortinių tyrimų duomenimis vitamino D trūkumas siejamas su didesniu recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės ligos aktyvumu ir negalia, o optimalios koncentracijos pasiekimas vartojant papildus galėtų sumažinti ligos radiologinį ir klinikinį aktyvumą, ypač ligos pradžioje. Visgi, klinikiniai tyrimai su pirmos eilės ligos eigą modifikuojančiu gydymu ir didelės dozės vitaminu D neparodė statistiškai reikšmingo ryšio ligos aktyvumui ir negaliai. Nors vitamino D papildų reikšmė išsėtinei sklerozei lieka neaiški, tačiau lieka rekomendacijos profilaktiškai, bent kas tris mėnesius pacientams pasitikrinti vitamino D koncentraciją kraujyje ir pagal laboratorinio tyrimo rezultatus atitinkamai reguliariai vartoti geriamuosius vitamino D papildus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 m. gruodžio 1 d.;133(12):1380-1390.e2.
2. Coyle PK. What Can We Learn from Sex Differences in MS? *J Pers Med.* 2021 m. spalio 7 d.;11(10):1006.
3. Number of people with MS | Atlas of MS [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gegužės 6 d.]. Adresas: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>
4. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, ir kt. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J.* 2020 m. gruodžio;26(14):1816–21.
5. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol.* 2023 m. sausio;21(1):51–64.
6. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2015 m. birželio;28(3):193.
7. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet.* 2017 m. balandžio 1 d.;389(10076):1336–46.
8. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *The Lancet.* 2017 m. balandžio 1 d.;389(10076):1347–56.
9. Briggs FBS, Yu JC, Davis MF, Jiangyang J, Fu S, Parrotta E, ir kt. Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 m. vasario 1 d.;28:11–6.
10. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019 m. birželio 1 d.;60(3):237–44.
11. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [žiūrėta 2023 m. gegužės 9 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
12. Matsui MS. Vitamin D Update. *Curr Dermatol Rep.* 2020 m. gruodžio 1 d.;9(4):323–30.
13. Pandolfi F, Franza L, Mandolini C, Conti P. Immune Modulation by Vitamin D: Special Emphasis on Its Role in Prevention and Treatment of Cancer. *Clin Ther.* 2017 m. gegužės 1 d.;39(5):884–93.
14. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, ir kt. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017 m. gegužės 2 d.;8(3):346–53.
15. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, ir kt. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013 m. rugpjūčio 1 d.;12(10):976–89.
16. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M, Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ.* 2021 m. sausio 12 d.;12(1):12.

17. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J Yakhteh*. 2017 m.;19(1):1–10.
18. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019 m. birželio;25(3):596.
19. Hayes CE, Ntambi JM. Multiple Sclerosis: Lipids, Lymphocytes, and Vitamin D. *Immunometabolism*. 2020 m.;2(3):e200019.
20. Disanto G, Zecca C, MacLachlan S, Sacco R, Handunnetthi L, Meier UC, ir kt. Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. *Ann Neurol*. 2018 m.;83(6):1162–73.
21. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019 m.;26(1):27–40.
22. Langer-Gould A, Lucas R, Xiang AH, Chen LH, Wu J, Gonzalez E, ir kt. MS Sunshine Study: Sun Exposure But Not Vitamin D Is Associated with Multiple Sclerosis Risk in Blacks and Hispanics. *Nutrients*. 2018 m. vasario 27 d.;10(3):268.
23. Ross JP, Bernales CQ, Lee JD, Sadovnick AD, Traboulsee AL, Vilariño-Güell C. Analysis of CYP27B1 in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2014 m. sausio 15 d.;266(1–2):64–6.
24. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, ir kt. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020 m. lapkričio;74(11):1498–513.
25. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*. 1993 m. birželio 1 d.;91(6):2552–5.
26. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, ir kt. Differential Effects of Oral Boluses of Vitamin D2 vs Vitamin D3 on Vitamin D Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 m. gruodžio 1 d.;104(12):5831–9.
27. Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus—A Narrative Review. *JBMR Plus*. 2021 m. spalio 30 d.;5(12):e10567.
28. Vitamino D stokos, diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gairės | Lietuvos šeimos gydytojų kolegija [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gegužės 14 d.]. Adresas: <https://www.lsgk.lt/vitamino-d-stokos-diagnostikos-profilaktikos-ir-gydymo-gaires/>
29. Charoengam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 m. lapkričio 1 d.;10(6):1082–93.
30. Galus W, Chmiela T, Walawska-Hrycek A, Krzystanek E. Radiological Benefits of Vitamin D Status and Supplementation in Patients with MS—A Two-Year Prospective Observational Cohort Study. *Nutrients*. 2023 m. kovo 17 d.;15(6):1465.
31. Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Peceliūnas V, Griskevičius L, Kaubrys G. Selective cognitive dysfunction and physical disability improvement after autologous hematopoietic stem cell transplantation in highly active multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2020 m. gruodžio 4 d.;10(1):21286.
32. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 m. liepos;13(7):391–405.

33. Ros-Soto J, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Vitamin D: is it important in haematopoietic stem cell transplantation? A review. *Bone Marrow Transplant.* 2019 m. birželio;54(6):810–20.
34. Moosazadeh M, Nabinezhad-Male F, Afshari M, Nasehi MM, Shabani M, Kheradmand M, ir kt. Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *AIMS Neurosci.* 2021 m. vasario 5 d.;8(2):239–53.
35. Martínez-Lapiscina EH, Mahatanan R, Lee CH, Charoenpong P, Hong JP. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2020 m. balandžio 15 d.;411:116668.
36. Jagannath VA, Filippini G, Pietrantonj CD, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, ir kt. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Prieiga per internetą]. 2018 m. [žiūrėta 2023 m. gegužės 4 d.];(9). Adresas: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008422.pub3/full>
37. Hanaei S, Sahraian MA, Mohammadifar M, Ramagopalan SV, Ghajarzadeh M. Effect of Vitamin D Supplements on Relapse Rate and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in Multiple Sclerosis (MS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med.* 2021 m. gegužės 15 d.;12:42.
38. Doosti-Irani A, Tamtaji OR, Mansournia MA, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Daneshvar Kakhaki R, ir kt. The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 m. gruodžio;187:105564.
39. Yuan X, Guo L, Jiang C, Yang X, Huang J. The Effect of Different Administration Time and Dosage of Vitamin D Supplementation in Patients with Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Neuroimmunomodulation.* 2021 m.;28(3):118–28.
40. Cassard SD, Fitzgerald KC, Qian P, Emrich SA, Azevedo CJ, Goodman AD, ir kt. High-dose vitamin D3 supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial. *eClinicalMedicine* [Prieiga per internetą]. 2023 m. gegužės 1 d. [žiūrėta 2023 m. gegužės 14 d.];59. Adresas: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00134-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00134-7/fulltext)
41. Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, Hauteceur P, Besserve A, Jean Deleglise AS, ir kt. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2019 m. rugsėjo;6(5):e597.
42. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, ir kt. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology.* 2019 m. lapkričio 12 d.;93(20):e1906–16.
43. Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. Vitamin D Supplementation and Mental Health in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 m. lapkričio 24 d.;13(12):4207.
44. Kotb MA, Kamal AM, Aldossary NM, Bedewi MA. Effect of vitamin D replacement on depression in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 m. balandžio 1 d.;29:111–7.

45. Rolf L, Muris AH, Bol Y, Damoiseaux J, Smolders J, Hupperts R. Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. *J Neurol Sci.* 2017 m. liepos 15 d.;378:30–5.
46. Hosny HS, Shehata HS, Ahmed S, Ramadan I, Abdo SS, Fouad AM. Predictors of severity and outcome of multiple sclerosis relapses. *BMC Neurol.* 2023 m. vasario 13 d.;23(1):67.
47. Ramo-Tello C, Blanco Y, Brieva L, Casanova B, Martínez-Cáceres E, Ontaneda D, ir kt. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. *J Pers Med.* 2021 m. gruodžio 22 d.;12(1):6.
48. Correia I, Ribeiro JJ, Isidoro L, Batista S, Nunes C, Macário C, ir kt. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis – Results from a Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 m. sausio 1 d.;19:148–52.
49. Rodriguez JM, Monsalves-Alvarez M, Henriquez S, Llanos MN, Troncoso R. Glucocorticoid resistance in chronic diseases. *Steroids.* 2016 m. lapkričio 1 d.;115:182–92.
50. Hoepner R, Bagnoud M, Pistor M, Salmen A, Briner M, Synn H, ir kt. Vitamin D increases glucocorticoid efficacy via inhibition of mTORC1 in experimental models of multiple sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl).* 2019 m. rugsėjo 1 d.;138(3):443–56.
51. Zhang Y, Leung DYM, Goleva E. Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 m. birželio 1 d.;133(6):1744-1752.e1.