

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Gintarė Talmontaitė, VI kursas, 16 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Individuali išsėtinės sklerozės recidyvuojančios remituojančios ligos eigos
gydymo prognozė. Klinikinis atvejis**

**Individual Treatment Prognosis in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. A
Clinical Case**

Darbo vadovas

Doc. dr. Rasa Kizlaitienė

Katedros arba klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas gintare.talmontaite@chgf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	ĮVADAS.....	6
2.	LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
2.1.	Demografiniai prognostiniai veiksniai.....	7
2.1.1.	Amžius.....	7
2.1.2.	Lytis.....	9
2.2.	Klinika.....	10
2.2.1.	Paūmėjimų dažnis.....	10
2.2.2.	Klinikinis paūmėjimų fenotipas.....	11
2.2.3.	Su paūmėjimais susijęs negalios progresavimas ir nuo paūmėjimų nepriklausomas negalios progresavimas.....	12
2.2.3.1.	Su paūmėjimais susijęs negalios progresavimas (RAW).....	12
2.2.3.2.	Nuo paūmėjimų nepriklausomas progresavimas (PIRA).....	14
2.3.	MRT žymenys.....	16
2.3.1.	T1W Gd+ MRT židiniai.....	16
2.3.2.	T2W hiperintensiniai MRT židiniai.....	16
2.3.3.	T1W hipointensiniai MRT židiniai - „Juodosios skylės“ (angl. <i>Black Holes</i>).....	17
2.3.4.	Židinių topografija.....	18
2.4.	Biožymenys.....	19
2.4.1.	Oligokloninės juostos ir IgG indeksas.....	19
2.4.2.	Neurofilamentų lengvosios grandinės (NfL grandinės).....	20
3.	KLINIKINIS ATVEJIS.....	23
4.	APTARIMAS.....	30
5.	IŠVADOS.....	36
6.	REKOMENDACIJOS.....	37
7.	LITERATŪRA.....	37

SANTRAUKA

Išsėtinė sklerozė – lėtinė autoimuninė uždegiminė neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti lėtiniu negalios progresavimu, sutrikdančiu socialinę, ekonominę bei individualią asmens gerovę, yra viena dažniausių netrauminės negalios priežasčių jaunų darbingų suaugusiųjų (18 – 40 m.) tarpe. Atsižvelgiant į ypač variabilią sergančiųjų RRIS asmenų ligos eigą, šiuo metu vis daugiau dėmesio sulaukia kintantis požiūris į ligos patofiziologiją, nurodančią, jog recidyvuojančios ligos metu negalia progresuoja tiek dėl su nepilnu atsistatymu susijusių atkryčių (RAW), tiek ir nuo paūmėjimų nepriklausomo progresavimo (PIRA). Siekiant parinkti geriausiai paciento poreikius atitinkantį personalizuotą LEM gydymą, būtinas būsimos ligos eigos bei negalios laipsnio, kuri pacientas tikėtina pasieks eigoje, numatymas. Nė vienas iki šiol sukurtas ir literatūroje aprašytas prognostinis modelis nebuvo validuotas, todėl jų panaudojimas klinikinėje praktikoje nerekomenduojamas. Dėl šios priežasties, ypač svarbi prognostinių veiksnių paieška ir tinkamas jų visumos vertinimas tiek ligos pradžioje, skiriant geriausią individualią paciento ligai pritaikytą gydymo strategiją, tiek ir vėlesnėse ligos stadijose, numatant individualią gydymo prognozę. Šiame darbe aprašomas klinikinis RRIS atvejis, kuriame apžvelgiami svarbiausių paciento demografinių, klinikinių veiksnių, MRT žymenų bei biožymenų vertinimo reikšmė individualios ligos eigos bei gydymo prognozei numatyti.

Raktažodžiai: Recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė; individuali gydymo prognozė; prognostiniai veiksniai

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune, inflammatory, neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS), characterized by chronic accumulation of neurological disability. It is a major cause of non – traumatic disability among young, working-age adults (18 – 40 years) that adversely affects individual's social, economic and personal wellbeing. Considering highly variable disease course in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), increasing attention is being directed toward a changing understanding of the disease pathophysiology. This includes recognition that vast majority of disability accrual in relapsing multiple sclerosis occurs not only due to relapse-associated worsening (RAW) but also as a result of progression independent of relapse activity (PIRA). In order to determine the most appropriate personalized disease-modifying treatment (DMT) strategy that aligns with an individual patient's needs, it is essential to predict the likely course of disease progression and the extent of disability the patient may develop over time. To date, none of the novel developed prognostic models have been validated, therefore their use in clinical practise is not approved. For this reason, the identification and comprehensive evaluation of prognostic factors are of critical importance – both at the onset of the disease, to guide the choice of the most suitable personalized treatment strategy, and at later disease stages, to inform future treatment outcomes. This paper presents a clinical case report of RRMS patient, highlighting the significance of assessing key demographic and clinical characteristics, MRI markers and biomarkers in predicting disease progression and individual treatment prognosis.

Keywords: Relapsing-remitting multiple sclerosis; individual treatment prognosis; prognostic factors

SANTRUMPOS

KIS – kliniškai izoliuotas sindromas

RRIS – recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė

PPIS – pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

APIS – antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

k/m – kontrastinė medžiaga

CNS – centrinė nervų sistema

PNS – periferinė nervų sistema

PIRA – progresavimas, nepriklausomas nuo paūmėjimų (angl. *Progression independent of relapse activity*)

RAW – su paūmėjimais susijęs progresavimas (angl. *Relapse associated worsening*)

CDA – patvirtintas negalios susikaupimas (angl. *Confirmed disability accumulation*)

LEM vaistai – ligos eigą modifikuojantys vaistai

SS – smegenų skystis

IgG – imunoglobulinas G

sNfL – serumo neurofilamentų lengvosios grandinės

1. ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė – lėtinė autoimuninė uždegiminė neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti lėtiniu fizinės ir kognityvinės negalios progresavimu, sutrikdančiu socialinę, ekonominę bei individualią asmens gerovę, yra viena dažniausių netrauminės negalios priežasčių jaunų darbingų suaugusiųjų (18 – 40 m.) tarpe (1). Remiantis pasaulinio išsėtinės sklerozės atlaso epidemiologiniais duomenimis, stebimas nuoseklus globaliai didėjantis sergančiųjų išsėtine skleroze skaičius – nuo 2013 m. iki 2023 m., šis skaičius išaugo nuo 2,3 mln. iki 2,9 mln. (2). Išsėtinės sklerozės diagnozė nustatoma pagal 2017 m. atnaujintus McDonald kriterijus, kurie remiasi klinikiniais, vaizdiniais (MRT) bei laboratoriniais duomenimis (3). Klasikiniu požiūriu, pagal pradinę ligos eigą, išskiriami recidyvuojančios ir progresuojančios ligos variantai. Recidyvuojančiam variantui priklauso kliniškai izoliuotas sindromas (KIS) bei recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė (RRIS). KIS – pirmą kartą pasireiškęs vienas demielinizuojantis paūmėjimas, neatitinkantis diagnostinių RRIS kriterijų, pradžioje nustatomas iki 85 % visų IS pacientų. RRIS – dažniausia fenotipinė IS išraiška (sudaro apie 85 – 90 % visų IS atvejų), pasireiškianti atkryčiais (ūmiai pasireiškiančiais naujais ar sustiprėjusiais buvusiais neurologiniais simptomais, trunkančiais ≥ 24 val. ir nesusijusiais su infekcijomis ar metaboliniais sutikimais), po kurių seka remisijos epizodai, kai neurologinė simptomatika pilnai regresuoja ar lieka stabilūs liekamieji reiškiniai. Progresuojančiam variantui priklauso pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė (PPIS), sudaranti 10 – 15 % visų IS atvejų, pasireiškianti lėtai vykstančia pastovia negalios progresija nuo ligos pradžios, nesant aiškių paūmėjimų, bei antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė (APIS), apibrėžiama kaip laikui bėgant įvykstantis RRIS ligos eigos perėjimas į progresuojančią eigą, kai prasideda pastovi negalios progresija, nepriklausanti nuo paūmėjimų (1,4). Vis dėlto, vertinant ypač variabilią sergančiųjų IS asmenų ligos eigą ir negalios progresavimo trajektoriją, gaunama vis daugiau įrodymų, jog klasikinis ligos skirstymas į RRIS ir APIS yra nepakankamai tikslus. Vis daugiau dėmesio sulaukia kintantis požiūris į ligos patofiziologiją, nurodantį, jog recidyvuojančios ligos metu negalios išsivystymui didelę įtaką turi nuo paūmėjimų nepriklausomas progresavimas (angl. progression independent of relapse activity, PIRA), laikytas patognominiu pirminės bei antrinės progresuojančios IS veiksmu, lemiančiu pastovų negalios didėjimą. Šis požiūris siūlo į visą ligą žvelgti kaip į bendrą visumą, nurodantį vienu metu vykstantį ir aktyvų uždegimą, pasireiškiantį paūmėjimais, ir neurodegeneraciją, atsakingą už progresiją bei negrįžtamus pokyčius (5, 6, 7). Panašu, jog šiuo metu išsėtinė sklerozė galėtų būti apibrėžiama kaip persipinančių skirtingų patofiziologinių mechanizmų bei jų sąlygotų skirtingų klinikinių fenotipų visuma, nuolat varijuojanti tiek tarp skirtingų asmenų, tiek ir individualiame lygmenyje. Dėl šios priežasties svarbus ir individualios gydymo strategijos parinkimas. Šiuo metu egzistuoja 2 pagrindinės gydymo strategijos. Dažniausiai pasirenkamas

gydymo eskalavimo metodas, gydymą pradedant mažesnio efektyvumo, bet saugesniais vaistais, o pasireiškus paūmėjimams – gydymas keičiamas didesnio intensyvumo LEM vaistais. Nors ši strategija sumažina nepageidaujamų reiškinių riziką, tačiau gali lemti nepakankamą gydymo efektą ir negalios progresavimą (8). Alternatyvi strategija – gydymą iš karto pradėti didelio efektyvumo LEM vaistais, siekiant efektyviausios paūmėjimų kontrolės bei sulėtinti/ atitolinti negalios progresiją. Vis dėlto, ši strategija yra susijusi su didesne sunkių nepageidaujamų reiškinių rizika, o kai kuriems pacientams gali būti perteklinė (8,9,10). Siekiant parinkti geriausiai paciento poreikius atitinkantį personalizuotą LEM gydymą, būtinas būsimos ligos eigos bei negalios laipsnio, kurį pacientas tikėtina pasieks eigoje, numatymas. Vienas iš šios problemos sprendimų būdų – prognostinių IS modelių, kurie galėtų būti naudojami klinikinėje neurologo praktikoje, kūrimas. Deja, nei vienas iki šiol sukurtas ir literatūroje aprašytas prognostinis modelis nebuvo validuotas, todėl jų panaudojimas klinikinėje praktikoje nerekomenduojamas. Dėl šios priežasties, valdant RRIS, ypač aktuali tampa prognostinių veiksnių paieška ir tinkamas jų visumos vertinimas tiek ligos pradžioje, skiriant geriausią individualią paciento ligai pritaikytą gydymo strategiją, tiek ir vėlesnėse ligos stadijose, numatant individualią gydymo prognozę (11).

Darbo tikslas – apžvelgti literatūroje aprašomus RRIS prognostinius veiksnius bei aprašyti klinikinį RRIS atvejį, siekiant išsiaiškinti šių veiksnių svarbą individualios gydymo prognozės numatymui.

Metodai – atlikta RRIS prognostinių faktorių analizė, vykdant literatūros paiešką *PubMed* ir *Google Scholar* duomenų bazėse. Paieškai naudoti raktažodžiai „*Relapsing Multiple Sclerosis*“, „*prognosis*“, „*prognostic factors*“, „*age*“, „*sex*“, „*relapse*“, „*relapse phenotype*“, „*EDSS*“, „*progression*“, „*MRI lesions*“, „*biomarkers*“ bei jų junginiai. Buvo ieškoma ≤ 10 m. senumo straipsnių, publikuotų anglų kalba, kuriuos peržvelgus įtraukta keletas senesnių straipsnių. Gavus rašytinį pacientės sutikimą bei VUL SK leidimą, aprašytas klinikinis atvejis ir atlikta jo analizė, remiantis literatūroje pateiktais duomenimis.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

Remiantis moksline literatūra, išsėtinės sklerozės prognostinius veiksnius galima suskirstyti į 4 pagrindines grupes: demografinius veiksnius, klinikinius veiksnius, radiologinius pokyčius ir laboratorinius žymenis (12,13). Remiantis šiuo skirstymu, toliau bus analizuojamos minėtos prognostinių faktorių grupės.

2.1. Demografiniai prognostiniai veiksniai

2.1.1. Amžius

Vienas svarbiausių demografinių veiksnių, įtraukiamų į išsėtinės sklerozės prognostinių faktorių paiešką, yra asmens amžius diagnozės metu. Šiuo metu apskaičiuota, jog globalus vidutinis amžius išsėtinės sklerozės diagnozės nustatymo metu yra 32 m. (dažniausiai liga diagnozuojama tarp 20 – (40) 50 m.) (14). Vis dėlto, verta paminėti, jog RRIS pacientų amžius per pastaruosius 5 dešimtmečius yra pasislinkęs – liga nustatoma vis vyresniame amžiuje (1970–1979 m. vidutinis amžius siekė 24 m., 2010 – 2019 m. – 34 m.). Tai galima paaiškinti tobulesne diagnostika, kintančiais gyvenimo būdo įpročiais, hormoniniais pokyčiais (moterų nėštumai vyresniame amžiuje), EBV epidemiologija (besivystančiose šalyse susergama vėlesniame amžiuje) (15). Didesnis chronologinis amžius diagnozės nustatymo metu yra identifikuojamas kaip nepriklausomas prognostinis faktorius, susijęs su negrįžtamos neurologinės negalios išsivystymu (16,17). Tai galima pastebėti analizuojant skirtingą individualią natūralią ligos eigą, priklausomą nuo ligos pradžios pasireiškimo laiko. Ankstyvos pradžios išsėtinės sklerozės (angl. *early onset multiple sclerosis*), diagnozuojamos vaikams < 18 m., eiga yra susijusi su didesniu paūmėjimų skaičiumi lyginant su suaugusiųjų amžiuje pasireiškusia liga, tačiau stebimas kur kas ilgesnis laiko tarpas iki reikšmingos negrįžtamos negalios išsivystymo – EDSS 6 b. (be kitų pagalbos pacientas pajėgus nueiti 100 m. su poilsiu ar be) (16, 18, 19, 20). Dėl su amžiumi mažėjančių paūmėjimų dažnio ir aktyvių uždegimo židinių CNS, mažėja ir ligos eigą modifikuojančių vaistų, slopinančių uždegimą, efektyvumas (18, 21). Amžiaus įtaka ligos progresavimui ryškėja vertinant vėlyvo pasireiškimo IS (angl. *late onset multiple sclerosis*), nustatomos asmenims ≥ 50 m., eigą. Danų kohortinis tyrimas, į kurį įtraukti 2661 pacientai su vėlyvos eigos liga, atskleidė, jog amžius ≥ 50 m. diagnozės metu yra susijęs su reikšmingai greitesniu negalios progresavimu – pacientai net 53 % greičiau pasiekia EDSS ≥ 6 b. lyginant su jaunesniais asmenimis. Įdomu tai, jog nepaisant vyresnių pacientų greitesnio negrįžtamos neurologinės negalios susikaupimo, jaunesnio amžiaus pacientai EDSS ≥ 6 b. pasiekia dažniau ir jaunesnio amžiaus dėl apskritai ilgesnės ligos trukmės (22). Šį pastebėjimą papildė ir kitų autorių tyrimų duomenys (23, 16). Šiuo metu žinoma, jog vyresnis amžius susijęs su senėjimo procesais, kurie natūraliai mažina struktūrinius CNS rezervus (21). Tai galėtų paaiškinti gebėjimo atsistatyti po paūmėjimo vyresniame amžiuje mažėjimą ir pabrėžti amžiaus, kaip prognostinio veiksnio, svarbą, darant išvadą, kad negalios kaupimasis, sergant IS, yra nuo amžiaus priklausomas atsakas į atkrytį. Tyrimai rodo, jog vyresnis amžius paūmėjimo metu, kartu su jau pasiekta negalia iki atkryčio, yra svarbiausi nepilno atsistatymo po paūmėjimo rizikos veiksniai (5,17,24). Dėl šios priežasties, kiekvienas naujas paūmėjimas vyresniame amžiuje gali reikšmingai prisidėti prie negrįžtamos neurologinės negalios didėjimo (21). Chitnis ir kt., (2020) atlikto tyrimo rezultatai rodo, jog jauni asmenys, ypač vaikai, dėl geresnio neuroplastiškumo jaunesniame amžiuje, nepaisant didesnio paūmėjimų dažnio, po atkryčių atsigauna geriau ir net iki 5 k. dažniau patiria EDSS ir funkcinių sistemų balų sumažėjimą nei vyresnio amžiaus

RRIS pacientai (25). Pastebėta, jog, bėgant laikui, sergančiųjų RRIS remielinizacijos geba mažėja ir prarasto mielino regeneracija tampa per lėta, jog būtų išvengta aksoninės degeneracijos, todėl vyresnis amžius tampa veiksniu, prognozuojančiu RRIS perėjimo į APIS eigos ligą tikimybę (26). Tai patvirtino Mirmosayyeb ir kt. (2020 m.), lyginę klinikinį pasireiškimą bei negalios kaupimąsi tarp ankstyvos, suaugusiųjų ir vėlyvos pradžios išsėtinės sklerozės grupių. Mokslininkai nustatė, jog RRIS perėjimo į APIS ligos eigą laikotarpis buvo ilgesnis tiems, kuriems diagnozė nustatyta vaikystėje – vidutinis laiko tarpas iki antrinės progresuojančios ligos eigos siekė 25 m., lyginant su suaugusiųjų pradžios bei vėlyvos pradžios išsėtine skleroze, kurių laikotarpiai iki perėjimo į antrinės progresuojančios ligos eigos išsėtinę sklerozę atitinkamai siekė 21 m. ir 14 m (23, 16). Italijos skerspjuvio tyrimo, kurio metu analizuota vyresnio amžiaus sąsaja su nuo paūmėjimų nepriklausomu išsėtinės sklerozės progresavimu (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA), nustatyta, jog vyresni RRIS pacientai pasižymi specifisku ligos endofenotipu, galinčiu lemti predispoziciją ligos eigos perėjimui į progresuojančios eigos IS ir nusakomu cerebrospinalinio skysčio pokyčiais: padidėjusiu laktato kiekiu, rodančiu aukštesnį oksidacinį stresą bei mitochondrijų disfunkciją, didesniu prouždegiminių citokinų lygiu, rodančiu lėtinį intratekalinį neurouždegimą, bei sumažėjusiu sinapsiniu plastiškumu. Tyrimo rezultatai atskleidžia, jog amžius diagnozės metu turi reikšmingą prognostinę vertę, siekiant anksti identifikuoti pacientus, su progresijos rizika (27).

2.1.2. Lytis

Išsėtinė sklerozė kur kas dažniau diagnozuojama moterims. Pasauliniai epidemiologiniai duomenys rodo, jog liga moterų tarpe dvigubai dažnesnė nei vyrų (kai kuriose šalyse santykis gali siekti net 4:1) (14). Nepaisant didesnio polinkio sirgti IS bei reikšmingai didesnio pasireiškiančių atkryčių skaičiaus, nurodančio aktyvesnį uždegimą, iki menopauzės moteriška lytis siejama su geresne ilgalaike prognoze (28, 29). Manoma, jog šios paradoksaliai palankesnės prognozės moterims etiologija gali būti susijusi su lytiniais hormonais, ypač estrogenais, pasižyminčiu neuroprotektinėmis savybėmis (28, 30). Pastebėta, jog moterys po paūmėjimų atsigauna greičiau nei vyrai, kurių tikimybė pilnam negalios atsistatymui ir simptomų remisijai yra mažesnė (5). Vyrams diagnozuotos IS eigai labiau būdingas neurodegeneracinis komponentas, ypač išryškėjantis nuo 45 m. ir susijęs su dažnesniu T1W hipointensinių židinių („juodųjų skylių“, angl. *black holes*) radimu, nurodančiu negrįžtamą aksonų pažeidimą. Taip pat, lyginant su aktyvesniu uždegimo pasireiškimu moterų grupėje, vyrams būdingas mažesnio laipsnio MRT uždegiminis aktyvumas, kurį nurodo mažesnis T2W hiperintensinių bei kontrastą kaupiančių židinių skaičius, paaiškinantis žemesnį paūmėjimų dažnį (28, 31). Tai pagrindžia šiuolaikiniai tyrimai, nagrinėjantys asmenų, sergančių IS, smegenų atrofinių pokyčių skirtumus tarp lyčių. Atlikto retrospektyvinio skerspjuvio tyrimo metu nustatyta,

jog vyriškoji lytis susijusi su didesnio masto regionine pilkosios medžiagos atrofija, ypač gumburo srityje, kuri, manoma, lemia spartesnę negalios progresiją bei blogesnes ilgalaikes išeitis. Tyrimo metu rastos reikšmingos koreliacijos tarp gumburo atrofijos ir 9 skylių PEG testo rezultatų, rodančių galimą ryšį tarp pilkosios medžiagos tūrio pokyčio ir didesnės negalios. Svarbu paminėti, jog tyrimo metu reikšminga koreliacija rasta tik vyrų grupėje (32). Tyrimai rodo, jog skirasi ne tik atkryčių dažnis, bet ir jų metu pasireiškiančių simptomų fenotipas. Didelės apimties kohortinio tyrimo, į kurį įtraukti 14,969 pacientai, rezultatai rodo, jog moterims būdingi paūmėjimai, pasireiškiantys sensoriniais, regos sutrikimo bei nuovargio simptomais, susijusiais su pilnu negalios atsistatymu. Tuo tarpu vyrų atkryčių metu dažniau stebimi smegenėlių, piramidiniai/ motoriniai bei smegenų kamieno pažeidimo reiškiniai, labiausiai siejami su blogomis išėitimis bei negrįžtamos negalios kaupimusi (33, 34). Šią lyčiai būdingą fenotipinę paūmėjimų tendenciją patvirtina ir naujesni tyrimai (35). Visa tai lemia, jog lyčių skirtumus nagrinėjančiuose tyrimuose vyriška lytis, recidyvuojančios remituojančios ligos metu, yra siejama su bloga prognoze – būdingas spartesnis metinis EDSS balo didėjimas, greitesnis reikšmingos negalios, sutrikdančios kasdienę veiklą, pasiekimas (EDSS 3 ir 6 b.) bei trumpesnis laikas iki perėjimo į antrinę progresuojančią ligos eigą (36).

2.2. Klinika

2.2.1. Paūmėjimų dažnis

Iki šiol natūralios ligos eigos analizės, kurių metu vertinti recidyvuojančios išsėtinės sklerozės prognostiniai veiksniai, didelį dėmesį skyrė paūmėjimams – pagrindinei ligos klinikinei išraiškai. Bendras atkryčių dažnis RRIS metu buvo vertinamas kaip veiksnys, susijęs su ilgalaikė prognoze bei negalios progresavimu. Vis dėlto, panašu, jog pagrindinis šių tyrimų ribotumas yra bendras kiekybinis atkryčių vertinimas (37). Šiuo metu stebima tendencija, jog prognostinę reikšmę ligos eigai turi tik paūmėjimų dažnis per pirmuosius dvejus metus, o vėlesni atkryčiai praranda reikšmę ilgalaikių ligos išėičių vystymuisi (37, 38). Be to, klinikinių tyrimų duomenys rodo egzistuojančią disociaciją tarp atkryčių gydymo ir ilgalaikių ligos išėičių – nors ligos aktyvumas slopinamas LEM vaistais, negalia vis tiek progresuoja – todėl autoriai paneigia atkryčių, išskyrus įvykusių per pirmuosius dvejus ligos metus, tiek kaip prognostinių ligos veiksmių, tiek gydymo taikinių svarbą, ir nurodo, jog vėlyvų paūmėjimų gydymas bei prevencija nėra patikima strategija, modifikuojanti ligos eigą bei daranti įtaką ilgalaikėms išėitimis ir negalios išsivystymui (39). Pastebėta, jog ankstyvi atkryčiai, įvykę per pirmuosius dvejus metus, prognozuoja reikšmingai trumpesnę laiką iki antrinės progresijos, kurios pasireiškimas remituojančios recidyvuojančios ligos pacientams yra nenuginčijamas blogos prognozės veiksnys, susijęs su blogomis ilgalaikėmis baigtimis ir neįgalumu (37, 39). Vis dėlto, svarbu pabrėžti, jog egzistuoja priežastinio ryšio tarp ankstyvų paūmėjimų dažnio bei ilgalaikių išėičių trūkumas, kurį iliustruoja labai varijuojančios ligos išėitys, nepriklausomai nuo

didelio atkryčių dažnio per pirmuosius dvejus ligos metus. Scalfari A, ir kt. (2014) tyrimo rezultatai rodo, jog $> 30\%$ RRIS pacientų su ≥ 3 atkryčiais per pirmuosius 2 metus, liga per visą stebėjimo laikotarpį (≥ 16 m.) neperėjo į APIS eigą. Dėl šios priežasties, paūmėjimų dažnis per pirmuosius 2 m. turėtų būti vertinamas kritiškai. (38). Ankstyvų atkryčių dažnio reikšmę sutrumpėjusiam laikotarpiui iki perėjimo į progresuojančią ligos eigą bei ryšį su smegenų pažeidimu rodo dar vienas kohortinis tyrimas, kuriame analizuotas ankstyvų atkryčių dažnis tarp 219 RRIS pacientų bei smegenų pokyčiai, išsivystę per 8 stebėjimo metus. Autoriai nustatė, jog didelis ankstyvų paūmėjimų dažnis (≥ 3 paūmėjimai per pirmuosius 2-jus metus) buvo susijęs su didesnio masto smegenų pažeidimu – didesniu baltosios medžiagos, žievinių pažaidų tūriu bei reikšmingai stipriau išreikšta globaline žievine atrofija – ir sutrumpėjusiu laiku iki antrinės progresijos, kuri pacientams prasidėjo jaunesniame amžiuje, lyginant su mažesni ankstyvų atkryčių skaičių turėjusiais pacientais (40).

2.2.2. Klinikinis paūmėjimų fenotipas

Klinikinis paūmėjimų fenotipas pasižymi prognostine verte ligos išeitims. Pagrindiniai IS paūmėjimų metu pasireiškiantys simptomai priklauso nuo židinių lokalizacijos CNS regionuose, atsakinguose už normalią kurios nors funkcinės sistemos veiklą. Matuojant klinikinę negalią, remiantis Kurtzke'o išplėstinės negalios vertinimo skale (angl. *Expanded Disability Status Scale, EDSS*), vertinamos funkcinės sistemos – piramidinė, smegenėlių, kamieninė, sensorinė, dubens organų, regos, smegenų (protinė) – ir kiti neurologiniai pažeidimai, susiję su išsėtine skleroze (41). Nors pastebėta, jog visų fenotipų atkryčiai yra susiję su negalios didėjimu, tačiau labiausiai išreikštą negalios kaupimąsi ir blogas ligos išeitis prognozuoja piramidinių, dubens organų ir smegenėlių funkcijų pažeidimu pasireiškiantys ligos paūmėjimai. Stewart ir kt. (2016) tyrimo metu, į kurį buvo įtraukti 19,504 RRIS pacientai iš MSBase kohortinio tyrimo, sukurtas visų funkcinų sistemų simptomus apimantis fenotipinis paūmėjimų modelis, kuriuo nustatyta kiekvieno klinikinio paūmėjimo fenotipo nepriklausoma asociacija su EDSS pokyčiu. Tyrimo rezultatai atskleidė, jog piramidinių, smegenėlių ir dubens organų funkcijų pažeidimu pasireiškę atkryčiai turėjo stipriausią asociaciją su negalios didėjimu bei buvo susiję su didesniu EDSS pokyčiu nei kamieninės, regos, sensorinės ar smegenų (protinės) sistemos sutrikimais pasireiškę paūmėjimai (34). Tyrimo rezultatai rodo ir tai, jog paūmėjimai, pasireiškiantys vienos sistemos pažeidimo simptomais, turi kur kas geresnę prognozę, nei keleto sistemų funkcijų sutrikimais pasireiškę paūmėjimai (34). Tai patvirtina ir kiti tyrimai (42,43,44). Smegenėlių, dubens organų ir ypač piramidinės sistemos funkcijų sutrikimu manifestuojantys atkryčiai per pirmuosius ligos metus yra susiję su trumpesniu laikotarpiu iki antrinės progresijos pradžios (42) bei turi prognostinę vertę agresyviai klinicinei ligos eigai – pastebėta, jog agresyvios ligos kriterijus atitinkanti klinikinė eiga gali pasireikšti vidutiniškai po 6 m. nuo minėtų

sistemų pažeidimus atspindinčių simptomų pradžios (45). Dar vienas svarbus aspektas, vertinant paūmėjimų metu pasireiškusių simptomų įtaką ligos prognozei, yra atkryčių, turinčių tą patį fenotipą, atsikartojimas. Kalincik ir kt. (2014) tyrimo metu pastebėta, jog paūmėjimų fenotipą prognozuoja jau buvę atkryčiai, vadinasi, pirmieji ligos paūmėjimai gali padėti numatyti, kurios neurologinės funkcijos bus sutrikdytos kito paūmėjimo metu. Pastebėta, jog toks fenotipinis paūmėjimų pasikartojimas labiausiai būdingas sensorinės bei piramidinės sistemos sutrikimais pasireiškusiems paūmėjimams (didesnė pasikartojimo tikimybė atitinkamai 7,7 k., ir 4,9 k.). Šis pastebėjimas ypač svarbus, atsižvelgiant į tai, jog piramidinės, smegenėlių bei dubens organų funkcinį sistemų sutrikimu pasireiškiantys paūmėjimai pasižymi kur kas blogesniu funkcijų atsistatymu po atkryčių. Pacientai, kuriems atkryčiai pasireiškia piramidinės, smegenėlių ar dubens organų funkcijų sutrikimais, susijusiais ne tik su blogu funkcijų atsistatymu po paūmėjimo, tačiau ir su didele tikimybe pasikartoti, turi blogesnę individualią ligos prognozę (33,43).

2.2.3. Su paūmėjimais susijęs negalios progresavimas ir nuo paūmėjimų nepriklausomas negalios progresavimas

Remiantis naujausiais įrodymais, analizuojant klinikinę RRIS išraišką, gali būti išskiriami 2 svarbiausi su negalios išsivystymu susiję mechanizmai – laipsniškas negalios kaupimasis, susijęs su nepilnu atsistatymu po atkryčio epizodo, bei nuo paūmėjimų nepriklausantis progresavimas. Šių mechanizmų išreikštumas nusako paciento ilgalaikių nepalankių išiečių prognozę (46).

2.2.3.1. Su paūmėjimais susijęs negalios progresavimas (RAW)

Negalios atsistatymas po atkryčio, kaip jau minėta, šiuo metu yra išskiriamas kaip vienas iš 2 pagrindinių negalios vystymąsi lemiančių procesų, didesnę įtaką ligos eigai turinčių jaunesniame amžiuje (47), tačiau, nepaisant to, klinikiniuose tyrimuose vis dar sulaukia per mažai dėmesio tiek kaip gydymo išeitis atspindintis, tiek kaip prognostinis veiksnys (48). Blogas/ nepilnas funkcijų atsistatymas po įvykusio atkryčio, stebimas net iki 30 – 60 % atvejų, lemia liekamąją negalią ir turi prognostinę galią tolimosioms, su didesniu negalios mastu susijusioms, išeitims (48, 49). Rasta asociacija tarp ankstyvų paūmėjimų, po kurių funkcijų sutrikimas neregresuoja iki buvusio lygio, bei didesnio negalios lygio po 10 m. – kiekvienas paūmėjimas su blogu atsistatymu per pirmuosius trejus ligos metus lemia 0,7 b. EDSS padidėjimą po 10 m. Dėl šios priežasties, panašu, jog nepilną atsistatymą po paūmėjimo patiriančių pacientų sekimas turėtų būti atkaklesnis, o gydymas LEM vaistais – agresyvesnis (48). Svarbu pabrėžti gydymo reikšmę funkcijų atsistatymui po atkryčio. Tyrimai rodo, jog ankstyvas gydymas LEM vaistais apskritai pagerina atsistatymą po paūmėjimo, o gydymo inicijavimas po atkryčio, lėmusio nepilną atsistatymą, daro didelę įtaką tolimosioms ligoms

išeitims (48). Tyrimo, kurio metu analizuoti 2 metus trukusio 3-ios fazės klinikinio dvigubai aklo tyrimo duomenys su peginterferonu beta-1a, siekiant nustatyti gydymo reikšmę atsistatymui po atkryčių, rezultatai rodo, jog ankstyvas gydymas per 2 m. reikšmingai sumažino pacientų, kuriems negalia po atkryčio neregresuoja, proporciją lyginant su placebo grupe, kuriai gydymas buvo uždelstas – atitinkamai 6,6 % ir 15,1 %. Įdomu tai, jog gydymo efektyvumas buvo didesnis geresniam atsistatymui nei bendram paūmėjimų dažniui, tačiau, verta paminėti, jog tyrimo metu gydymas klinikiniam paūmėjimų sunkumui įtakos neturėjo, todėl autoriai svarsto galimybę, jog gydymo poveikis geresniam atsistatymui gali būti susijęs su vaistų poveikiu pradiniam CNS pažeidimų formavimuisi (50). Panašią gydymo įtaką rodo ir kitas tyrimas, kuriame tirtas natalizumabo poveikis atkryčių atsistatymui, tačiau šiame tyrime efektas stebėtas ne tik pagerėjusiam atsistatymui po paūmėjimų bei jų dažniui, bet ir paūmėjimo sunkumui (51). Kito dvigubai aklo placebo kontroliuojamojo tyrimo metu nustatyta, jog ankstyvas gydymas LEM vaistais pacientams, su blogu funkcijų atsistatymu po pirmojo atkryčio, suvienodino tikimybę pasireikšti ambulatoriškai gerybinei IS eigai su tikimybe pacientų, kuriems stebėtas negalios regresavimas po pirmojo paūmėjimo – rezultatai rodo, jog gydymo uždelsimas, pasireiškus blogam negalios regresavimui po atkryčio, minimalios negalios (EDSS < 2,5 b.) iki 45 m. tikimybę padidina tik 20 %, lyginant su nedelsiant inicijuojamu gydymu, kuris tikimybę minimaliai negaliai iki 45 m. padidina iki 50 % (49). Prognostinė nepilno atsistatymo po atkryčio reikšmė ilgalaikėms išeitims yra susijusi su didesne antrinės progresijos rizika. Ši ryšį tyrusios studijos rezultatai rodo, kad tarp RRIS sirgusių pacientų, kurių liga per 5 metus nuo diagnozės pradžios perėjo į APIS, stebėtas blogas funkcijų atsistatymas po ankstyvų atkryčių. Autoriai nustatė, jog net vienas paūmėjimas su blogu atsistatymu gali rodyti ankstyvą RRIS perėjimą į APIS tikimybę bei blogą bendrą prognozę. Įdomu tai, jog tyrimo metu blogas funkcijų atsistatymas po kiekvieno naujo atkryčio koreliavo su nepilnu atsistatymu po kiekvieno sekančio paūmėjimo, todėl tyrimo autoriai pabrėžia galimybę, jog šis negalios išsivystymo mechanizmas yra iš anksto užprogramuotas organizmo procesas (52). Šie rezultatai pabrėžia paūmėjimų su nepilnu atsistatymu reikšmę blogoms ilgalaikėms išeitims, todėl, siekiant numatyti galimą ligos eigą kiekvienu individualiu atveju, svarbu išsiaiškinti faktorius, susijusius su geru arba blogu negalios regresavimu po atkryčio. Tyrimai rodo, jog vienas pagrindinių veiksnių, susijusių su funkcijų atsistatymu, yra paciento amžius. Išanalizavus didelės apimties pediatriinių ir suaugusiųjų pacientų kohortų duomenis, nustatyta, jog pediatriinių pacientų grupėje funkcijos ne tik atsistato geriau, tačiau net iki 5 k. dažniau stebimas EDSS skalės balo sumažėjimas lyginant su suaugusiaisiais (25). Šiuos rezultatus pagrindžia ir kiti tyrimai, kuriuose rasta vyresnio amžiaus tiek paūmėjimo metu (5), tiek ligos pradžioje (44, 48) sąsaja su nepilnu atsistatymu po atkryčio. Taip pat pastebėtas ryšys tarp negalios kaupimosi po paūmėjimo ir iki paūmėjimo buvusios negalios – kuo didesnis negalios mastas prieš atkrytį, tuo mažesnė atsistatymo tikimybė (5).

2.2.3.2. Nuo paūmėjimų nepriklausomas progresavimas (PIRA)

Populiarėja požiūris, jog ligos eigos skirstymas į RRIS ir APIS nėra pakankamai tikslus, nes, remiantis naujausiais tyrimais, progresavimas vyksta jau ankstyvoje RRIS stadijoje, o jo mastas nusako prognozę (6, 7). Šiuo metu daugėja įrodymų, jog didžioji dalis negalios RRIS metu vystosi ne dėl su paūmėjimais susijusio blogėjimo, bet dėl palaipsniui vykstančios tyliosios progresijos, nepriklausančios nuo atkryčių. Štai Kappos ir kt. (2020) tyrimo rezultatai atskleidė, jog tarp gydomų pacientų, kuriems patvirtintas negalios kaupimasis, PIRA sukėlė net 80 – 90 % išsivysčiusios negalios (6), o Lublin ir kt. (2022) tyrime PIRA sukeltos negalios dalis siekė 50 % (5). Šį fenomeną patvirtina ir sisteminės analizės, į kurią įtrauktos 48 studijos, rezultatai, rodantys, jog PIRA pasireiškia beveik 5 % visų RRIS pacientų per metus ir sukelia iki 50 % visos išsivysčiusios negalios (53). Patvirtintos negalios, išsivysčiusios dėl PIRA, dalis tik didėja su amžiumi (53), kuris, panašu, ir yra svarbiausias veiksnys, lemiantis patvirtintos negalios susikaupimą (RAW labiau išreikštas jaunesniame amžiuje, o PIRA – vyresniame) bei didėjančią šio negalios progresavimo mechanizmo įtaką, dar kartą patvirtinančią nenuginčijamą amžiaus svarbą individualiai ilgalaikiai paciento gydymo prognozei (47). Vis dėlto, svarbu pabrėžti, jog šis procesas stebimas dar ankstyvoje RRIS ligos stadijoje – italų kohortinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti 5169 RRIS ir KIS diagnozę turintys pacientai su > 11 m. trukusiu sekimo periodu, atskleidžia, jog PIRA buvo aptinkama jau pirmaisiais sekimo metais nuo RRIS diagnozės pradžios, o nuo antrųjų metų šio proceso sukeltos patvirtintos negalios mastas tapo didesnis nei negalios, priklausomos nuo paūmėjimų (47). Tai patvirtina ir kitas tyrimas, kuris pabrėžia asociaciją tarp ankstyvoje ligos stadijoje pasireiškiančio PIRA bei blogos ilgalaikės ligos prognozės (54). Dar vienas reikšmingas pastebėjimas, vertinant PIRA ir ligos prognozę, jog į klinikinius vaistų tyrimus, kuriuose stebėta progresija nepriklausanti nuo paūmėjimų, įtraukti pacientai buvo pakankamai jauno amžiaus – amžiaus vidurkis siekė 40 m (5) bei 37 m (6). Įdomu tai, jog šis negalios kaupimosi mechanizmas pastebimas jau pediatriinių pacientų grupėje, ypač slopinant paūmėjimus didelio efektyvumo LEM vaistais, tačiau, nepaisant to, šioje grupėje didesnę dalį negalios progresavimo sukelia atkryčiai (5). Šie duomenys rodo, jog PIRA stebėjimas ir vertinimas, tiek siekiant įvertinti prognozę, tiek ir pasirinkti tinkamą gydymo taktiką, yra svarbus nepriklausomai nuo paciento amžiaus. Negalios kaupimąsi dėl nepriklausomai nuo paūmėjimų vykstančios progresijos geriausiai įrodo klinikiniai vaistų tyrimai – efektyvus RRIS ligos aktyvumo slopinimas didelio efektyvumo LEM vaistais reikšmingai sumažina atkryčių skaičių bei atitinkamai nuo paūmėjimų priklausantį negalios kaupimąsi, tokiu būdu atskleisdamas palaipsniui vykstantį nuo paūmėjimų nepriklausomą negalios didėjimą recidyvuojančios ligos eigos metu. Lublin ir kt. (2022) atliktos studijos, kurios metu analizuoti duomenys iš Novartis-Oxford IS duomenų bazės, rezultatai rodo, jog aktyviai LEM vaistais gydytų pacientų grupėje didesnė dalis patvirtintos negalios

susikaupimo įvyko dėl PIRA nei dėl RAW (atitinkamai 35,9 % ir 27,6 %), tuo tarpu, placebo grupėje didesnę dalį įgytos negalios sukėlė RAW nei vykstantis PIRA (atitinkamai 43 % ir 20 %) (5). Tai patvirtina ir kita studija, kurios metu analizuoti randomizuotų klinikinių OPERA I ir OPERA II tyrimų duomenys, apie pacientus gydytus ocrelizumabu arba interferonu beta-1a – mokslininkai nustatė, jog ,tiek ocrelizumabu, tiek interferonu beta-1a gydytoje pacientų grupėje, didžiąją dalį negalios masto didėjimo, per tam tikrą laiką, sukėlė PIRA (ocrelizumabo grupėje po 12 sav. ir 24 sav. atitinkamai – 88 % ir 89,1 %; interferono beta-1a grupėje – 78 % ir 80,6 %). Rezultatai atskleidžia, jog, tiek ilgėjant gydymo trukmei, tiek gydant efektyvesniu vaistu – ocrelizumabu – didėja negalios, išsivystančios dėl PIRA, dalis. Dar vienas svarbus aspektas, atskleistas šio tyrimo metu, yra negalios didėjimo stebėjimas. Rezultatai rodo, jog EDSS skalės balų didėjimas sudarė didžiausią dalį nuo paūmėjimų priklausomos negalios didėjimo, tačiau vykstantį PIRA ir dėl to didėjančią negalią geriausiai iliustruoja 25 metrų ėjimo testas (angl. *Timed 25-Foot Walk*) (6). Mokslinėje literatūroje pabrėžiama, jog, vertinant vien tik EDSS balą, dalis negalios didėjimo gali likti nepastebėta, todėl, siekiant kuo tiksliau aptikti vykstančią, nuo paūmėjimų nepriklausomą, progresiją, svarbu kompleksinis negalios pokyčio vertinimas – 25 metrų ėjimo testas apatinių galūnių, 9 skylių kaiščių testas (angl. *9-Hole Peg Test*) viršutinių galūnių smulkiosios motorikos funkcijai įvertinti (53), EDSS skalės bei užslėptų simptomų (kognityviniai, psichologiniai sutrikimai, skausmas, nuovargis)(4). Taigi, kadangi PIRA prasideda dar RRIS metu ir sudaro didžiąją dalį susikaupusios negalios, vadinasi, individuali RRIS paciento prognozė stipriai priklauso nuo PIRA atpažinimo, optimalios kontrolės, tinkamos gydymo strategijos parinkimo, siekiant kiek įmanoma prailginti laiką iki tolimųjų blogų ligos išeičių.

1 lentelė. Patvirtinto negalios kaupimosi ir negalios kaupimosi mechanizmų apibrėžimas (47)

Patvirtinto negalios kaupimosi kriterijai		
CDA (vertinama ≥ 24 sav. (6 mėn.) nuo buvusio paūmėjimo)	EDSS balo pokytis	EDSS balas ligos pradžioje/ pradinė vertė
	↑ ≥ 1,5 b.	EDSS 0 b.
	↑ ≥ 1,0 b.	EDSS ≥ 1,0 b., bet ≤ 5,5 b.
	↑ ≥ 0,5 b.	EDSS ≥ 6 b.
Patvirtinto negalios kaupimosi mechanizmų kriterijai		
RAW	CDA ≤ 90 d. po paūmėjimo ir ≤ 30 d. prieš recidyvą	
PIRA	CDA > 90 d. po paūmėjimo ir > 30 d. prieš recidyvą	

Paiškinimai. CDA – patvirtintas negalios susikaupimas (angl. *Confirmed disability accumulation*). RAW – su paūmėjimais susijęs progresavimas (angl. *Relapse associated worsening*). PIRA – progresavimas, nepriklausomas nuo paūmėjimų (angl. *Progression independent of relapse activity*).

2.3. MRT žymenys

Vienas pagrindinių IS diagnostinių įrankių, naudojamų kasdienėje klinikinėje praktikoje, yra magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas, įtrauktas į 2017 McDonald IS diagnostinius kriterijus. Vertinant vaizdinius duomenis, išskiriami 2 pagrindiniai kriterijai – „išplitimas laike“ (≥ 1 T2W hiperintensinių židinių lokalizacija bent 2 iš 4 skirtingų CNS anatominių sričių – periventrikulinėje, kortikalinėje/ jukstakortikalinėje, infratentorinėje, nugaros smegenų) bei „išplitimas erdvėje“ (naujų CNS židinių atsiradimas laikui bėgant) (1).

2.3.1. T1W Gd+ MRT židiniai

Egzistuoja nemažai tyrimų, įrodančių MRT, ypač atlikto ligos diagnozės pradžioje, prognostinę reikšmę IS ligos eigai. Šiuo metu žinoma, jog kontrastą kaupiantys židiniai, rodantys „išplitimą laike“, atspindi ūmų uždegiminį procesą, susijusį su hematoencefalinio barjero pažeidimu, bei pagrindinę klinikinę RRIS išraišką – recidyvus, todėl, kai nustatomi pirmaisiais ligos metais (ankstyvų paūmėjimų įtaka ilgalaikėms išėjimams aptarta anksčiau), šie židiniai tampa svarbiu žymeniu būsimos ligos aktyvumo bei tolimųjų išėjimų prognozei (1). Brownlee ir kt. (2019) atliktas tyrimas, kurio metu analizuoti 178 įtrauktų pacientų, su kliniškai izoliuotu sindromu, MRT duomenys, rodo, jog ankstyvi MRT pažeidimai, rasti ligos pradžioje ar per kelerius pirmuosius metus, prognozuoja RRIS ilgalaikių ligos išėjimų išsivystymą po 15 m. Tyrimo metu nustatyta asociacija tarp T1W Gd+ židinių bei negalios progresavimo ir ligos eigos perėjimo į antrinę progresiją. Be to, pastebėtas ryšys tarp T1W Gd+ židinių ligos pradžioje bei kognityvinių funkcijų sutrikimo po 15m (55). Kitos retrospektyvinės studijos metu rasta, jog ≥ 2 T1W Gd+ židinių, po pirmojo demielinizuojančio įvykio, radimas pradiniam MRT tyrime padeda identifikuoti pacientus, turinčius didelę agresyvios RRIS eigos (EDSS ≥ 6 b. per 10 m.) riziką (56). Taip pat T1W Gd+ židinių skaičius ligos pradžioje yra stiprus smegenų tūrio mažėjimo, susijusio su negalios progresavimu, individualios prognozės veiksnys. Tyrimo, kurio metu analizuoti 3 klinikinių tyrimų su RRIS pacientais duomenys, autoriai pabrėžė, jog uždegiminių židinių skaičius, kartu su T2W židinių tūriu, ne tik prognozuoja smegenų tūrio mažėjimą, bet ir paaiškina individualų procentinį smegenų tūrio mažėjimo variabiliškumą tarp visuose trijuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų (57).

2.3.2. T2W hiperintensiniai MRT židiniai

Kitas ligos aktyvumą nurodantis MRT žymuo yra T2W hiperintensiniai židiniai baltojoje smegenų medžiagoje, rodantys „išplitimą erdvėje“ ir ligos naštą dėl progresuojančios negalios (1). Tintore ir kt. (2015) atlikto kohortinio tyrimo, į kurį įtraukta 1015 pacientų su kliniškai izoliuotu sindromu, metu nustatyta, jog ligos pradžioje atliktas MRT yra stiprus prognostinis veiksnys tiek ligos perėjimui

į RRIS, tiek ir negalios kaupimuisi – ≥ 10 T2W hiperintensinių židinių pradiniam galvos smegenų MRT prognozavo 3 k. didesnę riziką pasiekti EDSS ≥ 3 per 7 m. (13). Dar keletas tyrimų patvirtino, jog didesnis T2W židinių skaičius (56), siekiantis ≥ 25 vnt. (58), pradiniam MRT yra susijęs su greitesniu negrįžtamos negalios susikaupimu, o ≥ 20 T2W židinių radimas pradiniam MRT tyrime rodo didelę riziką sirgti agresyvios eigos RRIS bei pasiekti EDSS ≥ 6 po 10 m (56). Taip pat svarbu pabrėžti naujų ar didėjančių T2W židinių, atsirandančių gydymo metu, prognostinę reikšmę – sekant MRT ligos aktyvumą gydymo LEM vaistais metu, rasta, jog, praėjus 12 mėn. nuo gydymo pradžios, naujų ar didėjančių T2W židinių sk. (≥ 2) prognozuoja EDSS didėjimą (1 – 3 b. per 12 m.), kuris galėtų būti susijęs su kitoje studijoje rasta koreliacija tarp naujų/didėjančių T2W židinių bei smegenų tūrio mažėjimo (57, 58). Naujų ar didėjančių židinių prognostinė vertė gydymo metu patvirtinta ir kituose tyrimuose – nustatyta, jog ≥ 3 nauji T2W židiniai, atsiradę per pirmuosius gydymo LEM vaistais metus, yra susiję su gydymo nesėkme bei blogesnėmis trumpalaikėmis išėjimais (59, 60). Negalios didėjimą prognozuoja ne tik T2W židinių skaičius, bet ir jų tūris (61). Uher ir kt. (2016) tyrimo metu nustatyta, jog didesnis ankstyvų T2W židinių tūris ($> 2,0$ ml) yra susijęs su 3k. didesne negalios progresijos rizika ir EDSS didėjimu iki 2 b. bei įgauna reikšmingą prognostinę vertę ilgalaikėms išėjimams (po 12 m.), kai vertinamas kombinacijoje su kitais šiame tyrime rastais potencialiais pradiniais MRT prognostiniais žymenimis – T2W židinių sk., didesniu T1W židinių tūriu, mažesne didžiosios smegenų jungties bei gumburo frakcija (58). Be to, T2W židinių tūrio įtaką su negalios progresavimu susijusioms ligos išėjimams galėtų paaiškinti Radue ir kt. (2015) tyrimo rezultatai, nurodantys, jog T2W židinių tūris, kartu su T1 Gd+ židinių skaičiumi, pradinio MRT tyrimo metu buvo stipriausi per 2 m. įvykstančio smegenų tūrio mažėjimo prognostiniai veiksniai (57).

2.3.3. T1W hipointensiniai MRT židiniai - „Juodosios skylės“ (angl. *Black Holes*)

T1W hipointensiniai židiniai, atspindintys paskutinę IS židinių vystymosi stadiją, MRT tyrime rodo vykstantį neurodegeneracinį procesą, susijusį su aksonų netekimu, paaiškinančiu šių židinių asociaciją su būsimos negalios progresija bei smegenų atrofija (62, 63). Ghiasian ir kt. (2024) atlikto tyrimo metu nustatyta, jog „juodųjų skylių“ radimas pradiniam MRT tyrime buvo susijęs su bloga prognoze bei agresyvia RRIS eiga – T1W hipointensiniai židiniai buvo aptikti 92,5 % pacientų, kurie pasiekė EDSS ≥ 6 b. per ≤ 5 m. Gerybinės ligos eigos pacientų tarpe šie židiniai buvo aptinkami tik 4,6 % atvejų (64). Spartų negrįžtamos negalios kaupimąsi ir „juodųjų skylių“ ryšį iš dalies gali paaiškinti rasta sąsaja tarp T1W hipointensinių židinių bei blogo atsistatymo po paūmėjimų – šių židinių aptikimas net iki 5 k. padidina blogo atsistatymo po atkryčio riziką bei lemia nuo paūmėjimų priklausomą negrįžtamą neurologinį pažeidimą (44). Be to, prognostinę vertę agresyviai ligos eigai

bei su negalios progresavimu susijusioms tolimosioms ligos išeitims rodo didesnio T1W hipointensinių židinių tūrio reikšmė spartesniam smegenų tūrio mažėjimui (57).

2.3.4. Židinių topografija

IS židinių lokalizacija įvairiose CNS srityse yra susijusi su: 1) skirtinga klinikine išraiška – nuo asimptominių/ lengvų simptomus sukeliančių (klinikinis/ MRT paradoksas – klinikinis vaizdas rodo geresnę prognozę nei MRT) židinių iki itin reikšmingą funkcijų sutrikimą lemiančių; 2) skirtinga prognoze. Šiuos skirtumus lemia įvairių CNS lokalizacijų skirtingas funkcinis rezervas ir kompensacinė geba. Šiuo metu išskiriami 3 pagrindiniai CNS regionai: 1) nugaros smegenys (turi mažiausią funkcinį rezervą ir žemiausią klinikinį slenkstį, kurį pasiekus pasireiškia klinikiniai simptomai – paūmėjimai); 2) smegenų kamienas ir smegenėlės; 3) smegenų pusrutuliai (turi didžiausią funkcinį rezervą, aukščiausią klinikinį slenkstį) (65). Chung ir kt. (2020) tyrimas, kurio metu analizuoti ankstyvi prognostiniai veiksniai (nustatyti per pirmuosius 5 m.), lemiantys tolimąsias, po 30 sekimo metų pasireiškiančias, ligos išeitis, rodo, jog MRT židinių lokalizacija yra stipresnis prognostinis veiksnys nei židinių skaičius. Mokslininkai nustatė, jog ankstyvi infratentoriniai židiniai buvo stipriausias ankstyvas prognostinis veiksnys, lemiantis blogas tolimąsias išeitis - ≥ 1 infratentorinis židinis beveik 17 k. padidino EDSS $> 3,5$ b. tikimybę bei 26 k. padidino antrinės progresijos tikimybę per 30 sekimo metų. Be to, per 1-erius sekimo metus nustatyti giliosios baltosios medžiagos židiniai bei infratentoriniai židiniai buvo susiję su beveik 11 k. didesne EDSS $> 3,5$ b. bei atitinkamai 15 k. ir 19 k. didesne antrinės progresijos tikimybe (66). Ankstyvų infratentorinių židinių prognostinę reikšmę ilgalaikėms išeitims (didesniam EDSS balui, antrinei progresijai) po 15 m. rodo ir kitas tyrimas, tačiau verta paminėti, jog šioje studijoje prognozę lėmė tik nauji infratentoriniai židiniai, atsiradę per 1-erius m., ir turėjo silpnesnę asociaciją su ilgalaikėmis išeitimis lyginant su T1 Gd+ bei nugaros smegenų židiniais (55). Įdomu tai, jog Dekker ir kt. (2019) iškelta hipotezė, jog ankstyvi infratentoriniai židiniai yra susiję su ilgalaikė RRIS prognoze nepasitvirtino – tyrimo rezultatai rodo, jog šių židinių radimas pradiniam MRT ne tik nebuvo susijęs su blogomis tolimosiomis išeitimis, bet, atvirkščiai, rodė mažesnę EDSS didėjimo riziką per 11 m., nors nauji infratentoriniai židiniai, atsiradę per 2 m. nuo pradinio MRT tyrimo, buvo susiję su didesne negalios progresijos tikimybe. Vis dėlto, šie radiniai yra diskutuoti, o nepasitvirtinusi hipotezė galėjo būti susijusi su mažu skaičiumi pacientų, turėjusių tik infratentorinių židinių (67). Dar vienas svarbus ankstyvas RRIS ligos prognostinis MRT žymuo, suteikiantis reikšmingos informacijos apie būsimą ligos eigą bei tikėtinas išeitis, yra nugaros smegenų židiniai, kurie vis dažniau yra įvardijami kaip tolimųjų ligos išiečių ir negalios progresijos rizikos žymuo (3). Tai iš dalies gali būti paaiškinama blogesniu kompensaciniu NS pajėgumu, lyginant su galvos smegenimis, bei ryškesne klinika

(didesne fizine negalia) ir dažnesniais paūmėjimais dėl židinių, susiformavusių srityse, atsakingose už lokomotorines bei sfinkterių funkcijas (68, 69). Retrospektyvinio kohortinio tyrimo, į kurį buvo įtraukti 204 RRIS sergantys pacientai, rezultatai rodo, jog židiniai NS yra kur kas stipresnis prognostinis faktorius nei židiniai, susiformavę galvos smegenyse. Mokslininkai nustatė, jog NS židiniai suteikia reikšmingos prognostinės informacijos tiek apie būsimą negalios susikaupimą, tiek ir apie mechanizmą, kuriuo negalia tikėtina progresuos (negalios didėjimas susijęs su RAW arba PIRA). Tyrimo metu rasta stipri koreliacija tarp NS židinių skaičiaus ir tūrio bei patvirtintos negalios susikaupimo per 5 m. ($r = 0.91$, $p < 0.001$), o ≥ 1 NS židinis šios negalios tikimybę padidino 5,8 k. (70). Panašią NS židinių įtaką negalios progresijai bei tolimosioms išėjimams įrodo ir kiti tyrimai, kurių metu nustatyta ankstyvų NS židinių asociacija tiek su didesne paūmėjimų (69), didesnio EDSS balo po 7 m. (60), 11 m. (57) bei 15 m. rizika, tiek ir su ligos perėjimu į antrinę progresiją rizika po 15 m. (55). Svarbu paminėti kitose studijose mažai nagrinėtą ankstyvų NS židinių reikšmę prognozuojant negalios progresavimo mechanizmą. Lauerer ir kt., (2024) tyrimo rezultatai rodo, jog, pacientų, kurių negalia progresavo nepriklausomai nuo paūmėjimų, pradiniam MRT stebėtas didesnis NS židinių skaičius ir tūris lyginant su pacientais, kurių negalia progresavo dėl RAW (70).

2.4. Biožymenys

2.4.1. Oligokloninės juostos ir IgG indeksas

Rutiniškai atliekama liumbalinė punkcija ir smegenų skysčio analizė ligos nustatymo metu yra svarbus tiek diagnostinis, tiek ir diferencinei diagnostikai skirtas tyrimas. $> 90\%$ išsėtine skleroze sergančiųjų pacientų randama padidinta intratekalinė IgG gamyba, kurią kokybiškai patvirtina oligokloninių juostų nustatymas SS elektroforezės metu arba kiekybiškai – didesnė lokali IgG sintezė, apskaičiuojama naudojantis išvesta IgG indekso formule: $(\text{IgG konc. likvoro} / \text{IgG konc. serume}) / (\text{Albumino konc. likvoro} / \text{Albumino konc. serume})$ (71). Kadangi pastebėta reikšminga oligokloninių juostų vertė prognozuojant kliniškai izoliuoto sindromo perėjimą į išsėtinę sklerozę, intratekalinę IgG sintezę įrodančios oligokloninės juostos, kaip alternatyva diseminacijos laike kriterijui, įtrauktos į 2017 m. McDonald diagnostinius kriterijus. Skirtingi cerebrospinalinio skysčio parametrai šiuo metu svarbūs ne tik diagnozei, bet siejami ir su klinikine ligos eiga bei prognoze. Intratekalinė IgG sintezė, įrodoma IgG indeksu bei oligokloninių juostų aptikimu, yra reikšmingas žymuo individualiai paciento prognozei, ypač svarstant dėl ankstyvos gydymo taktikos pasirinkimo. Pastebėta, jog intratekalinė IgG sintezė yra susijusi su RRIS sergančiųjų pacientų negalios progresija ir pasižymi prognostine verte jau ankstyvose ligos stadijose – vokiečių kohortinio tyrimo, į kurį įtraukti 673 pacientai, sergantys RRIS ir KIS, rezultatai rodo, jog intratekalinė IgG sintezė yra susijusi su > 2 k. didesne EDSS balo didėjimo rizika per pirmuosius 4 ligos metus, nepriklausomai nuo ligos pradžioje

pasireiškusių paūmėjimų, LEM gydymo, MRT T2W židinių skaičiaus, bei anksčiau prasidedančiu negalios progresavimu (72). Vis dėlto, svarbu pabrėžti, jog tyrimo metu aptiktą, palyginti nedidelę pacientų, kuriems stebėtas EDSS balo didėjimas per 4 stebėjimo metus, dalį (28 %), patvirtinus intratekalinę IgG sintezę, galėjo lemti tai, jog didelė pacientų, įtrauktų į tyrimą, dalis buvo gydoma LEM vaistais, slopinančiais ligos pradžioje vyraujančią uždegimą bei reikšmingą negalios didėjimą per pirmuosius ligos metus. Atskirai oligokloninių juostų reikšmę, prognozuojant negalios didėjimą, rodo Karrenbauer ir kt. (2021) atlikto didelės apimties švedų kohortinio tyrimo, į kurį įtraukti 7322 pacientai su žinomais cerebrospinalinio skysčio duomenimis, rezultatai – oligokloninių juostų aptikimas SS diagnozės nustatymo metu yra susijęs su 1,3 k. ir 1,4 k. aukštesne rizika pasiekti atitinkamai EDSS 3b. ir EDSS 4b., greitesniu šių EDSS balo ribų pasiekimu jaunesniame amžiuje – atitinkamai pasiekiami 3 m. ir 4 m. anksčiau – bei 20 % didesne ligos konversijos į antrinę progresiją tikimybe (73). Pastebėta, jog oligokloninių juostų skaičius smegenų skystyje turi asociaciją su sunkios ligos eigos žymenimis. Tunç ir kt. (2024) atliktos retrospektyvinės kohortinės studijos, į kurią įtraukta 310 pacientų, rezultatai atskleidė statistiškai reikšmingą asociaciją tarp didesnio oligokloninių juostų skaičiaus bei didesnio galvos MRT T2W židinių bei kaklinės nugaros smegenų dalies židinių skaičiaus ($p < 0,05$). Tyrimo metu nustatyta, jog pacientams, kurių SS nustatomos oligokloninės juostos, randamas didesnis IgG indeksas, atspindintis intensyvesnę intratekalinę imuninę atsaką ir atitinkamai agresyvesnę klinikinę ligos eigą (74). Nustatyta, jog IgG indeksas yra patikimas ir greitai apskaičiuojamas išvestinis žymuo, kurio padidėjimas turi teigiamą prognostinę vertę oligokloninių juostų radimui SS (IgG indeksas $> 0,7$ yra susijęs su oligokloninių juostų aptikimo SS tikimybe, siekiančia $> 99\%$) (75). Tunç ir kt. (2024) atlikto tyrimo metu nustatyta reikšminga koreliacija tarp IgG indekso $> 0,7$ ir aukštesnio EDSS balo bei didesnio MRT T2W židinių skaičiaus. Šis ryšys gali būti paaiškinamas didesnio intratekalinio IgG lygio sąsaja su aukštesniu CNS uždegiminiu atsaku, lemiančiu didesnę neuroninę ir glialinę pažeidimą bei didesnę židinių naštą galvos ir nugaros smegenyse (74).

2.4.2. Neurofilamentų lengvosios grandinės (NfL grandinės)

Klinikinėje praktikoje RRIS ligos monitoravimui taikomas klinikinis vertinimas (EDSS balo skaičiavimas) bei tradiciniai MRT žymenys (T1W Gd+, T2W židiniai), rodantys aktyvų uždegimą – demielinizaciją, neatspindi rusenančio lėtinio uždegimo (PIRA) bei vykstančio neuroaksonionio pažeidimo su neurodegeneracija (4,76). Dėl šios priežasties, vis daugiau dėmesio sulaukia naujų biožymenų paieška. Vienas tokių žymenų, apie kurį sukaupta kone daugiausia įrodymų, yra neurofilamentų lengvosios grandys. Neurofilamentai – neuronų citoskleteo baltymai, randami tiek centrinėje, tiek ir periferinėje nervų sistemoje, sudaryti iš lengvųjų, vidutinių ir sunkiųjų grandinių,

formuojantys neuroaksoninį karkasą, apsaugantį nuo išorinio spaudimo, lemiantys aksnonų storį ir jų laidumo greitį (77). Neurofilamentų lengvųjų grandinių (NfL) – specifinio neuroaksoninio pažeidimo žymens – koncentracijos padidėjimas SS bei kraujyje gali būti aptinkamas daugelio neurologinių ligų metu – kraujagyslinės patologijos ar traumos sukkelto smegenų pažeidimo, neurodegeneracinių ligų bei išsėtinės sklerozės (77). Dėl šios priežasties, šio žymens matavimas netinkamas diagnostikai, tačiau, IS atveju, serumo NfL pradinė koncentracija ir jos pokytis indikuoja apie ligos aktyvumą, individualią prognozę (trumpalaikes ir ilgalaikes išėitis) bei atsaką į gydymą (78). Iki šiol šio žymens pritaikymas klinikinėje praktikoje buvo apsunkintas dėl informacijos apie referentines vertes trūkumo. Benkert ir kt. (2022) atlikto tyrimo metu nustatytos individualios referentinės NfL vertės su kontroline asmenų, be dokumentuotos CNS ligos, grupe, sumodeliuotas koncentracijų pasiskirstymas pagal amžių ir kūno masės indeksą, išvestos procentilės bei Z vertės, kurios validuotos su 2 didelės apimties IS sergančių asmenų kohortinėmis studijomis, bei patikrintas NfL prognostinis pajėgumas – procentilės ir Z vertės rodė didėjančią riziką būsimam ūmiam (paūmėjimai, nauji MRT židiniai) bei lėtiniam (negalios progresavimas, PIRA) ligos aktyvumui. Tyrimo metu nustatyta, jog Z vertė $> 1,5$ yra susijusi su > 3 k. didesne tikimybe aukštesniam klinikiniam ir MRT aktyvumui ateityje ($p < 0,0001$) sergantiems aktyvia liga bei $> 2,5$ k. didesne tikimybe esant stabiliai ligai be aktyvumo požymių ($p=0.034$). Be to, nustatyta, jog serumo NfL konc. Z vertės pokyčio sekimas rodo gydymo efektyvumą (didžiausias pokytis rastas gydant monokloniniais Ak, vidutinis – peroraliniais LEM vaistais, mažiausias – INF beta – 1a, glatiramero acetatu). sNfL Z verčių naudojimas leistų identifikuoti pacientus su nepakankamu gydymo atsaku, nematomu kliniškai bei MRT, ypač esant stabiliai ligos eigai (79), bei pacientus su rizika agresyviai ligos eigai, o serumo koncentracijos matavimas galėtų tapti vertingu prognostiniu klinikinės ligos eigos ir ilgalaikių išėičių žymeniu – patvirtinta prognostinė vertė prognozuojant gerybinę ($EDSS \leq 3$ b. po ≥ 10 m.) arba agresyvią ($EDSS \geq 6$ b. po ≥ 15 m.) RRIS eigą – lyginant sNfL vertes tarp gerybinės, agresyvios eigos IS pacientų ir sveikos kontrolinės grupės, rastas statistiškai reikšmingas koncentracijų skirtumas: (gerybinės ir agresyvios eigos, $p = 0.0066$), (gerybinės eigos ir sveikos kontrolės, $p = 0,0079$), (agresyvios eigos ir sveikos kontrolės, $p < 0,001$) (80). Iki šiol daugelyje tyrimų sNfL konc. padidėjimas buvo aptinkamas atsitiktinai, ypač pasireiškus negalios didėjimui, vis dėlto, svarbu pabrėžti, jog negalios pasireiškimas (aptinkamas vertinant EDSS balą) yra paskutinis proceso įvykis, kuris manifestuoja pasiekus tam tikrą pažaidos susikaupimo slenkstį. Abdelhak ir kt. (2023) atlikto didelės apimties kohortinio tyrimo, su 1899 IS pacientais, metu nustatyta, jog sNfL konc. padidėjimas, kaip progresuojančios neuroaksoninės pažaidos žymuo, yra aptinkamas 1 m. iki patvirtintos negalios susikaupimo, susijusio su RAW, pasireiškimo (sNfL z vertė $> 1,0$ buvo susijusi su 70 – 91 % didesne rizika) bei 1 – 2 m. iki patvirtintos negalios susikaupimo, susijusio su PIRA (sNfL z vertė $> 1,0$ buvo susijusi su 40 – 49 %

didesne rizika) (81). sNfL pasižymi tiek trumpalaikė, tiek ir ilgalaikė prognostinė vertė. Thebault ir kt. (2022) kohortinio tyrimo metu, su 58 įtrauktais IS pacientais, aukšta pradinė sNfL grandinių konc., diagnozės nustatymo metu, buvo susijusi su būsimais paūmėjimais ($p=0.0068$), naujais MRT T1W Gd+ židiniiais ($p=0,0096$), patvirtintu negalios susikaupimu ($p=0,0072$), RAW ($p=0,01$) bei PIRA ($p=0,0096$) per vienerius metus nuo diagnozės nustatymo. 2k. padidėjusi sNfL konc. individualiam pacientui buvo susijusi su 1,5 k. didesniu paūmėjimų dažniu per vienerius metus (82). Panašūs rezultatai gauti didesnio masto kohortiniame tyrime, į kurį įtraukti 589 pacientai iš klinikinių FREEDOMS ir TRANSFORMS studijų, ieškant sąsajos tarp pradinio sNfL lygio bei ligos išeičių po 24 mėn. Tyrimo metu nustatyta, jog nepriklausomai nuo skiriamo gydymo, didelė sNfL konc., lyginant su maža konc., ligos pradžioje buvo susijusi su 2,6 k. didesniu naujų/ didėjančių MRT T2W židinių skaičiumi ($p=0.0006$), 2,5k. daugiau paūmėjimų ($p<0,0001$), 2,9 k. didesne smegenų atrofijos rizika ($p<0,0001$) per dvejus sekimo metus (83). Pastebėta šio žymens prognostinė vertė ir ilgalaikėms išeitims. Nustatyta, jog sNfL lygis 3-iaisiais sekimo metais buvo reikšmingai susijęs su smegenų parenchimos tūrio mažėjimu per 8-erius ligos metus bei 11 k. didesne tikimybe pasiekti EDSS ≥ 6 b. 8-aisiais ligos metais, o sNfL vertė 4-aisiais metais turėjo reikšmingą asociaciją su EDSS ≥ 6 b. 15-aisiais ligos metais (84). LEM gydymas sumažina sNfL konc., todėl šis biožymuo gali būti vertinamas kaip reikšmingas rodiklis gydymo atsakui stebėti (85). Ankstyvas sNfL konc. sumažėjimas, pradėjus LEM gydymą, prognozuoja geresnes ilgalaikes kliniškes ir MRT išeitis – pastebėta statistiškai reikšminga asociacija tarp sNfL konc. sumažėjimo iki $< 16\text{pg/ml}$ per 6 mėn. ir procentinio smegenų tūrio pokyčio sumažėjimo per 4 m. bei koncentracijos sumažėjimo iki $< 16\text{pg/ml}$ po 12 mėn. ir 3k. sumažėjusiu naujų MRT T2W židinių skaičiumi po 4 m (86).

2 lentelė. Mokslinėje literatūroje išskiriamų recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės prognostinių veiksnių apibendrinimas

Demografiniai prognostiniai veiksniai			
Prognostinis veiksnys	Gera prognozė	Bloga prognozė	Reikšmė
Amžius	Jaunas amžius, < 50 m.	Vyresnis amžius, ≥ 50 m.	Vyresnis amžius susijęs su mažesne remielinizacine geba, greitesne negalios progresija, nepilnu atsistatymu po paūmėjimo, antrinės progresijos rizika bei silpnesniu atsaku į LEM gydymą.
Lytis	Moteriška	Vyriška	Vyriška lytis siejama su mažesniu uždegiminiu atsaku, bet stipriau išreikšta neurodegeneracija, blogesniu atsistatymu po paūmėjimų, piramidinės, smegenėlių sistemų pažeidimo simptomais pasireiškiančiais paūmėjimais, greitesne negalios progresija bei ankstesne antrinės progresijos rizika.

2 lentelė. Mokslinėje literatūroje išskiriamų recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės prognostinių veiksnių apibendrinimas (tęsinys)

Klinikiniai prognostiniai veiksniai			
Paūmėjimų dažnis per pirmuosius 2-jus ligos metus	Mažas	Didelis (≥ 3)	Didesnis paūmėjimų per pirmuosius 2-jus metus dažnis susijęs su trumpesniu laiku iki antrinės progresijos, spartesnės smegenų atrofijos rizika.
Paūmėjimų klinikinis fenotipas	Kamieninės, regos, sensorinės ar smegenų (protinės) sistemos pažeidimo simptomai	Piramidinių, dubens organų ir smegenėlių funkcijų pažeidimo simptomai	Piramidinių, dubens organų, smegenėlių sistemų funkcijų pažeidimo simptomais pasireiškę paūmėjimai susiję su trumpesniu laikotarpiu iki antrinės progresijos, blogesniu atsistatymu po paūmėjimų bei agresyvios ligos eigos rizika.
RAW	Geras atsistatymas po atkryčio, RAW nėra	RAW yra	Blogas atsistatymas susijęs su trumpesniu laikotarpiu iki antrinės progresijos, didesniu negalios susikaupimo laipsniu.
PIRA	Nėra	Yra	Minimalus atsakas į gydymą, didelė antrinės progresijos rizika, didesnis negalios susikaupimo laipsnis.
MRT žymenys			
T1W Gd+	Nėra	Yra, ypač ligos pradžioje	K/m kaupiantys židiniai siejami su aktyvesne liga, didesne antrinės progresijos rizika, didesne smegenų atrofijos rizika.
T2W	< 10 T2W židinių/gydymo LEM vaistais metu – nestebima naujų židinių	$\geq 10 - 20$ T2W židinių pradiniam MRT/ $\geq 2 - 3$ nauji židiniai gydymo LEM vaistais metu	Didelė židinių našta siejama su didesne negalia, agresyvios ligos eiga, nauji židiniai gydymo metu – su gydymo nesėkme.
T1W hipointensiniai židiniai („juodosios skylės“)	Nėra	Yra	Siejami su negrįžtamais neurodegeneraciniais procesais, blogu atsistatymu po paūmėjimų, agresyvios eigos liga, smegenų tūrio mažėjimu.
Židinių topografija	Smegenų pusrutulių baltosios medžiagos židiniai	Nugaros smegenų židiniai, infratentoriniai židiniai	NS, infratentoriniai židiniai siejami su didesne negalia, antrinės progresijos rizika, blogu atsistatymu po paūmėjimų, nuo paūmėjimų nepriklausomu negalios progresavimu. .
Biožymenys			
Intratekalinė IgG sintezė (Oligokloninės juostos ir IgG indeksas)	Žemas indeksas/ neaptinkamos oligokloninės juostos	IgG indeksas $> 0,7$ / teigiamos oligokloninės juostos	Aukštas IgG indeksas ir oligokloninės juostos SS rodo aukštą uždegiminį intratekalinį imuninį atsaką, susijusį su didesne MRT židinių našta, didesniu negalios laipsniu, didesne antrinės progresijos rizika.
Serumo neurofilamentų lengvosios grandinės	Nustatyta sNfL Z vertė $< 1,5$; Konc. sumažėjimas gydymo LEM vaistais metu	Nustatyta sNfL Z vertė $> 1,5$	Z vertė $> 1,5$ siejama su aktyvesne liga, prognozuoja būsimą negalios progresiją, priklausomą ir nepriklausomą nuo paūmėjimų. Vertės pokytis prognozuoja atsaką į gydymą.

3. KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė – 25 m. moteris, 2020 – 06 – 30 hospitalizuota į VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nervų ligų skyrių, dėl pasireiškusių dešinės hemiparezės bei neuropatinio skausmo (interpretuota kaip galimas paūmėjimas), diagnozės nustatymui ir paūmėjimo gydymui, tolesniam

gydymo taktikos aptarimui. Atvykus pacientė skundėsi nutirpusia dešine plaštaka, ranka ir dešine koja, kuri einant kliuvo. Iš ligos anamnezės žinoma, jog 2019 – 12 mėn. buvo dešinės kojos ir rankos tirpimas, kuris kartodavosi epizodais, tačiau per 2 sav. regresavo savaime. Panašūs simptomai pasikartojo 2020 – 06 – 21, kai pacientei nutirpo dešinė kūno pusė: tirpimas prasidėjo nuo dešinės rankos II – o piršto, dinamikoje būklė blogėjo – atsirado dešinės rankos silpnumas, nusilpo dešinė koja, einant koja kliuvo. 2020 – 05 – 20 atliktame galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrime stebėti daugybiniai demielinizaciniai židiniai pusrutuliuose pagal didžiąją smegenų jungtį, paraventriculariai, subkortikaliai frontotemporaliai, kairėje bazalinių branduolių srityje bei keli aktyvūs židiniai subkortikaliai dešinėje ir vienas pagal didžiąją smegenų jungtį kairėje (2 paveikslas).

Objektyvaus būklės įvertinimo metu stebėta sumažėjusi dešiniųjų galūnių jėga – rankų jėga D 3 b., K 5 b., kojų jėga D 3 b., K 5 b., netikslus koordinacinių mėginių atlikimas dešiniomis galūnėmis. Nustatytos dešinės pėdos, ypač nykščio, dešinės rankos parastezijos. Sausgysliniai refleksai gyvesni dešinėje, simetriški. Eisena paretinė. EDSS 3,5 balai.

Įtariant demielinizuojantį CNS susirgimą, hospitalizacijos metu atlikta liumbalinė punkcija – apskaičiuotas IgG ir albumino santykis siekė 1,306 (norma 0,3 – 0,7), likvoro baltymų elektroforezės rezultatai patvirtino intratekalinę IgG sintezę.

Įvertinus nusiskundimus, ligos anamnezę, objektyvaus ištyrimo duomenis, laboratorinių bei instrumentinių tyrimų rezultatus, suformuota klinikinė išsėtinės sklerozės su pirmuoju dokumentuotu paūmėjimu (dešinė hemiparezė, neuropatinis skausmas. EDSS 3,0 balai (paūmėjimo metu)) diagnozė. Skirtas gydymas metilprednizolono 3 g pulsterapija, kurios fone būklė ėmė gerėti – kojos tirpimas sumažėjo, eisena tapo tvirtesnė. Obj.: rankų jėga D 4b., K 5 b., kojų jėga D 4b., K 5b. EDSS 2,5 b. Stebint teigiamą būklės dinamiką, pacientė 2020 – 07 – 03 išrašyta tolimesniam ambulatoriniam stebėjimui – po pirmojo paūmėjimo gydymas ligą modifikuojančiais vaistais neskirtas.

2020 – 08 – 20 ambulatoriškai fiksuotas II – as ligos paūmėjimas per 1-uosius metus. Pacientė skundėsi apie savaitę trunkančiu paūmėjusiu rankų pirštų tirpimu, nusilpusia dešinės kojos jėga, EDSS 3,0 balai. Skirta metilprednizolono 3 g pulsterapija. Kartojantis paūmėjimams, nustatyta recidyvuojanti – remituojanti ligos eiga, suplanuotas konsiliumas dėl LEM gydymo indikacijų. Konsiliumo metu nuspręsta, jog indikuotina skirti LEM gydymą interferonu beta 1-a (s. Rebif 44 mkg x 3k. /sav.). Atliktas sukeltųjų potencialų tyrimas – periferinio ir centrinio nervinio laidumo pikų (N22, P39) latencijos abipus normos ribose – centrinio laidumo sulėtėjimo nestebėta. 2020 – 09 – 07, remiantis konsiliumo išvadomis, pradėtas gydymas LEM vaistais.

2021 – 07 mėn. ambulatoriškai fiksuotas III – ias ligos paūmėjimas. Pacientė skundėsi rankų tirpimu, epizodiškai pakaitomis blogiau matė akimis, EDSS 2,5 balo. Pacientei skirta konsultacija dėl optinio neurito – demielinizacijos požymių regos takuose nestebėta. 2021 – 07 – 23 atliktame kontroliniame galvos smegenų MRT tyrime, periventriculariai, statmenai corpus callosum, vidinių

kapsulių užpakalinėse kojų tūpėse stebėti daugybiniai T1W hipo – T2W FLAIR hiperintensinio signalo židiniai. Analogiškos struktūros židiniai buvo matomi kamiene – tilte, abiejuose smegenėlių pusrutuliuose, taip pat židiniai dalinai apimtoje kaklinėje nugaros smegenų dalyje (C2, C3-4). Dinamikoje, lyginant su 2020 – 05 – 20 atliktu galvos smegenų MRT, didžiuosiuose pusrutuliuose, tilte, smegenėlėse atsirado naujų židinių (ne mažiau 9), iš kurių 5 su MR aktyvumo požymiais kaupiantys k/m (3 paveikslas). Atsižvelgiant į tai, jog pacientė planavo pastoti (gydymas interferonu beta 1-a nėra kontraindikacija), konsiliumo sprendimu, LEM gydymas toliau buvo pratęstas interferonu beta 1-a, vertinant ligos eigą ir intensyvumą dinamikoje.

2021 – 11 – 08 ambulatoriškai fiksuotas IV-as paūmėjimas (EDSS 3,0 b.) – buvo nutirpusi kairė koja, vėliau – dešinė koja, tačiau simptomai išnyko savaime per 1,5 sav.

Kadangi gydymo eigoje pasireiškė interferono beta 1-a netoleravimo reiškiniai (paraudimai injekcijų vietose, skausmingumas) ir pacientė nėštumo nebeplanavo, konsiliumo sprendimu, 2021 – 11 – 30 vaistas pakeistas į dimetilfumaratą (s. Tecfidera 240 mg x 2k. / d.), kurio fone stebėti du nauji ligos paūmėjimai (V-as bei VI-as).

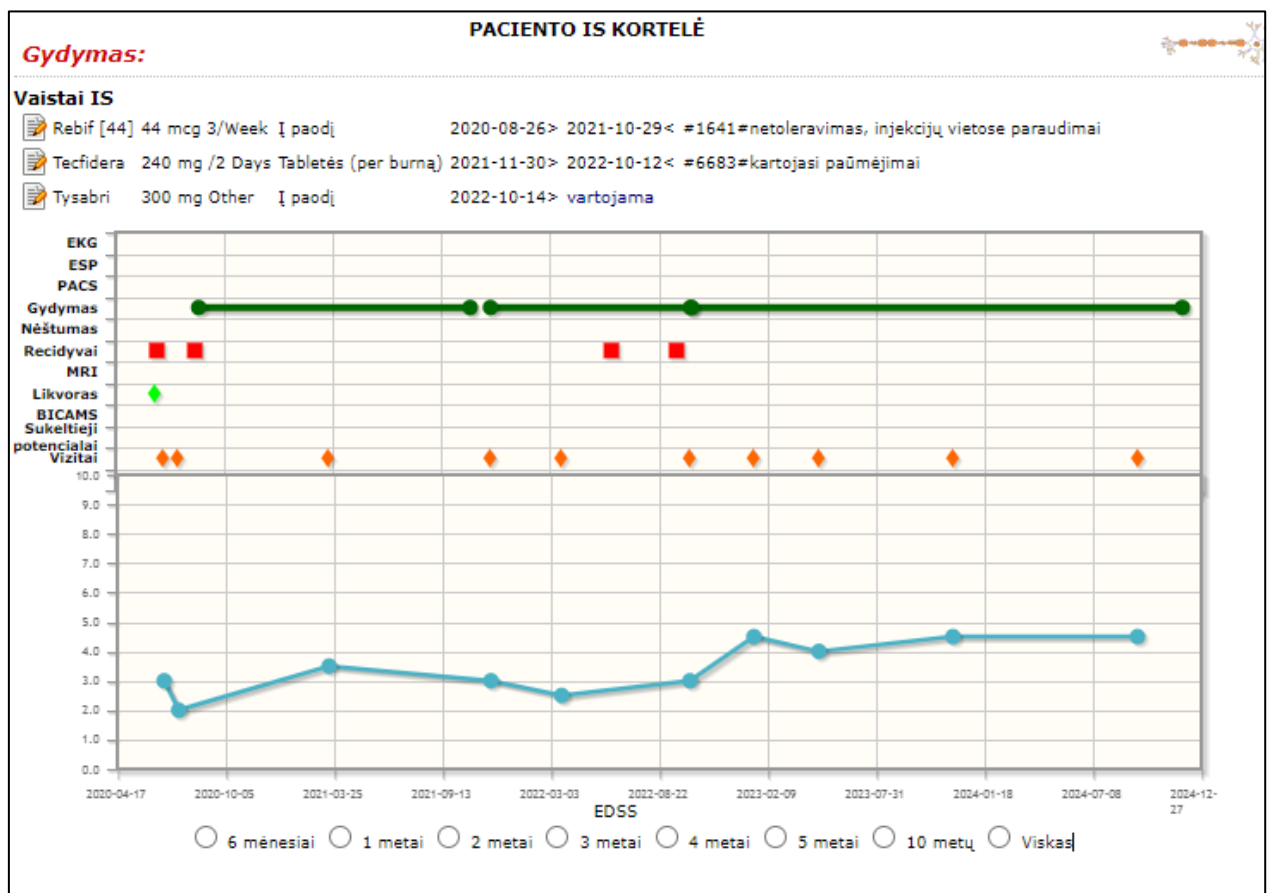
2022 – 06 fiksuotas V-as paūmėjimas, kuris pasireiškė vestibuliniu sindromu – pacientė skundėsi galvos svaigimu net ramybėje (EDSS 2,5 balo) – paskirtas gydymas deksametazonu (sol. Dexamethasoni 4 mg po 2 amp. x 1k. /d į/r, 5d), kurio fone per 2 sav. simptomai regresavo.

2022 – 09 fiksuotas VI-as paūmėjimas – pasireiškė dešinės kojos parėzė, ataksinis sindromas, dubens organų funkcijos sutrikimas – dėl kurio 2022 – 09 – 20 pacientė hospitalizuota į VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nervų ligų skyrių paūmėjimo gydymui ir tolimesniam ligos eigos bei gydymo intensyvumo aptarimui konsiliume. Atvykus pacientė skundėsi, kad nutirpo dešinės rankos I – IV pirštai ir visa dešinė koja, koja kliuvo einat. Objektyviai stebėtas teigiamas Babinskio refleksas abipus. Atsirado padažnintas šlapinimasis (10 k/d), koordinaciniai mėginiai buvo atliekami su ataksijos požymiais, eiseną parėtinę. EDSS 3,5 balo. Skirtas gydymas sol. Methylprednisoloni 1 g x 1k/d į/v, 3d. Po stacionarinio gydymo liko nutirpę dešinės rankos I – IV pirštai ir visa dešinė koja (pacientės teigimu, koja lyg sumedėjusi einat). Surengtas konsiliumas ligos eigos ir tolimesnės gydymo taktikos vertinimui – patvirtinta išsėtinės sklerozės su itin aktyvia recidyvuojančia remituojančia eiga diagnozė (dešinė hemiparėzė, vyraujanti ryški dešinės kojos parėzė, ryškus ataksinis sindromas, dubens organų f-jos sutrikimas – padažnintas šlapinimasis. EDSS 3,0 b.) Atsižvelgiant į 2 pasikartojusius paūmėjimus dimetilfumarato fone, konsiliumo metu buvo nuspręsta, jog indikuotinas gydymo keitimas į natalizumabą (s. Tysabri 300 mg kas 4 – 6 sav.). Pacientė gydymą toleravo gerai, būklė stabilizavosi.

2023 – 11 – 09 atliktame kontroliniame MRT tyrime, lyginant su 2021 – 07 – 23 atliktu galvos smegenų MRT prieš paskiriant natalizumabą, stebėti dauginiai demielinizacinio pobūdžio židiniai galvos smegenyse sub- ir supratentorialiai, kamiene – tilte, smegenėlių pusrutuliuose – bei

nuskenuotoje kaklinėje nugaros smegenų dalyje. Dinamikoje buvo matomi nauji židiniai (ne mažiau 8 vnt.) abipus parietaliai ir frontaliai (ties dešiniojo šoninio skilvelio užpakaliniu ragu), dešinėje temporaliai. Židiniuose k/m kaupimo, padidėjusios difuzijos restrikcijos požymių nebuvo matoma (4 paveikslas).

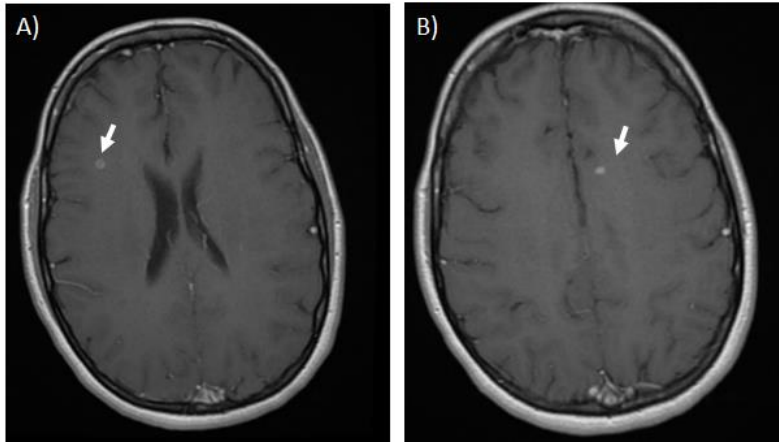
Natalizumabo fone, iki šiol, paūmėjimų nesikartojo, būklė stabilizavosi, EDSS 4,5b. 2024 – 08 – 26 atliktame kontroliniame MRT tyrime, lyginant su 2023 – 11 – 09 galvos smegenų MRT, dauginiai demielinizacinio pobūdžio židiniai galvos smegenyse sub- ir supratentorialiai, kamiene bei nuskenuotoje kaklinėje nugaros smegenų dalyje be matomos dinamikos, be aktyvumo požymių – naujų židinių nematyti (5 paveikslas).



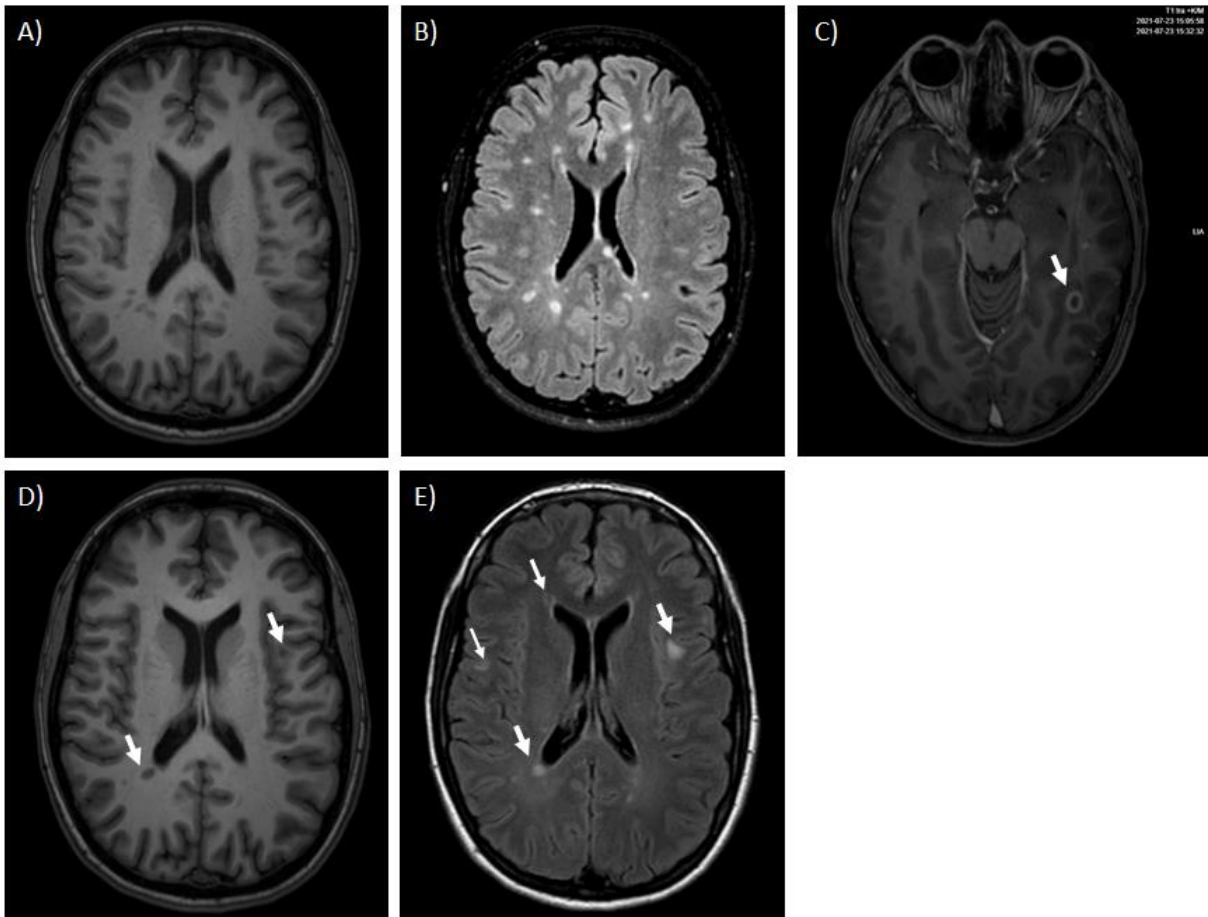
1 paveikslas. Paciento IS kortelė, atvaizduojanti ligos eigą bėgant laikui – EDSS balo pokytį, recidyvus, gydymą

3 lentelė. Ligos eigos dinamika ir negalios susikaupimas laikui bėgant (ambulatoriniai apsilankymai: kontaktiniai ir nuotoliniai)

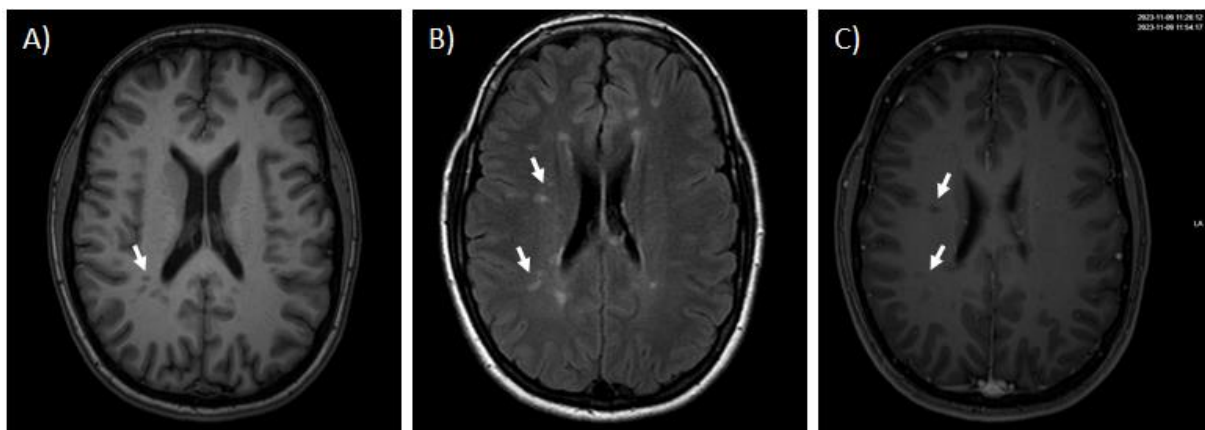
Laikas (mėnuo)	Ivykis	EDSS balas	Reikšmė
0 mėn. (2020 – 06)	I-as dokumentuotas paūmėjimas	EDSS 3,0 b.	Ūmus negalios pablogėjimas
1 mėn.	Remisija	EDSS 2,0 b.	Dalinis atsistatymas po paūmėjimo
2 mėn.	II -as paūmėjimas	EDSS 3,0 b.	Ūmus negalios pablogėjimas
6 mėn.	Remisija	EDSS 2,5 b.	EDSS stabilus, persistuojanti liktinė negalia po I – ojo paūmėjimo – tikėtinas patvirtintas negalios kaupimasis (CDA), susijęs su blogu atsistatymu po paūmėjimo (RAW).
9 mėn.	EDSS didėjimas nesant paūmėjimo	EDSS 3,5 b.	Tikėtinas PIRA
12 mėn.	EDSS sumažėjimas	EDSS 2,5 b.	Negalios atsistatymas iki naujos pradinės EDSS vertės (2,5 b.)
13 mėn.	III-ias paūmėjimas	EDSS 2,5 b.	Reikšmingo negalios pablogėjimo nestebima
15 mėn.	Remisija	EDSS 2,5 b.	
17 mėn.	IV-as paūmėjimas	EDSS 3,0 b.	Ūmus negalios pablogėjimas
21 mėn.	Remisija	EDSS 2,5 b.	
24 mėn.	V-as paūmėjimas	EDSS 2,5 b.	Reikšmingos negalios padidėjimo nestebima
27 mėn.	VI-as paūmėjimas	EDSS 3,5 b.	Ūmus negalios pablogėjimas
28 mėn.	Remisija	EDSS 3,0 b.	Dalinis negalios atsistatymas
31 mėn.	EDSS didėjimas be paūmėjimų	EDSS 4,5 b.	Tikėtinas PIRA
34 mėn.	EDSS sumažėjimas	EDSS 4,0 b.	Dalinis negalios atsistatymas
35 mėn.	EDSS padidėjimas be paūmėjimo	EDSS 4,5 b.	Negalios padidėjimas
41 mėn.	Remisija	EDSS 4,5 b.	Patvirtintas negalios kaupimasis (CDA), susijęs su progresija, nepriklausančia nuo paūmėjimų (PIRA)
Iki 2024 - 12	Remisija	EDSS 4,5 b.	Stabilus laikotarpis



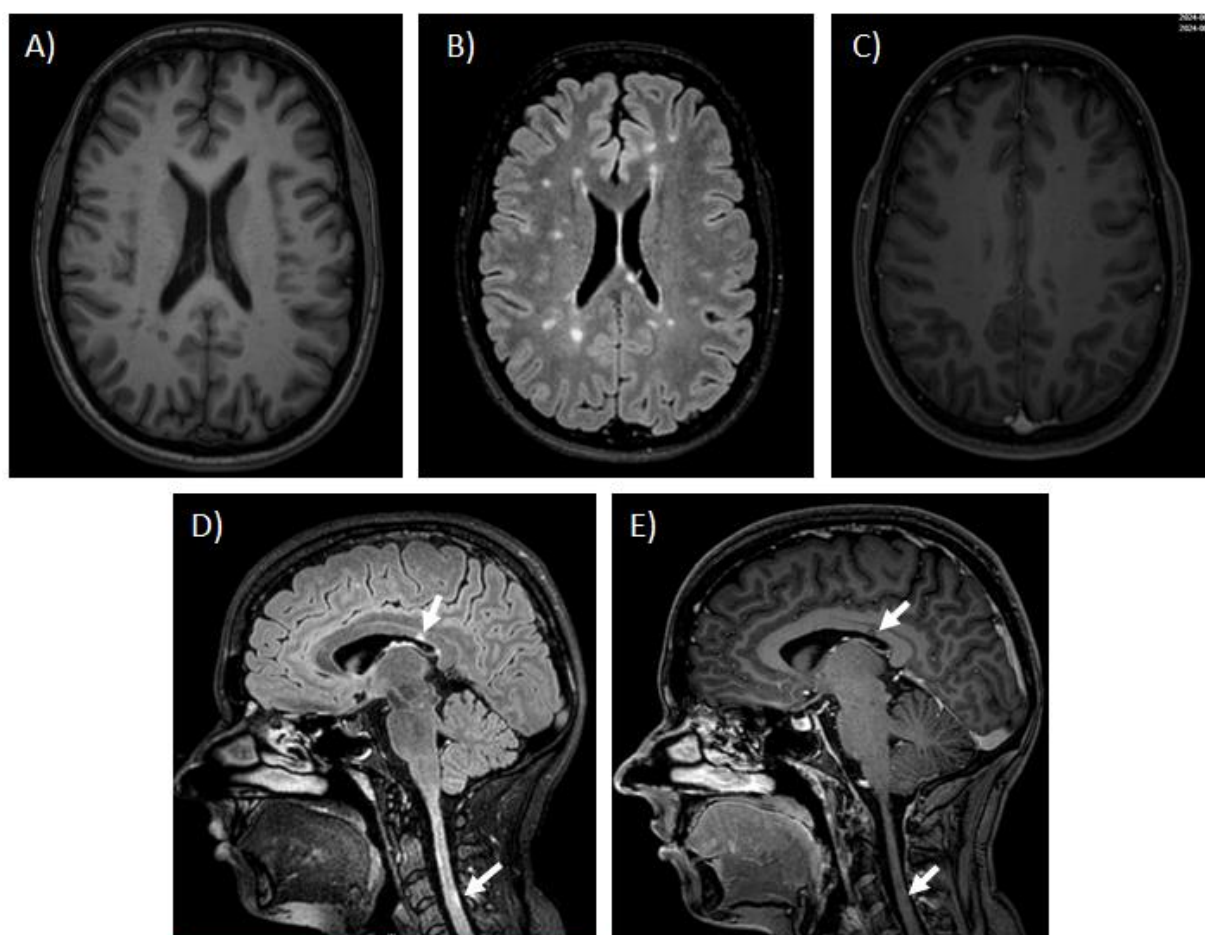
2 paveikslas. 2020 m. galvos smegenų MRT, T1W režimas su k/m., aksialinė plokštuma. Stebimas kontrastinę medžiagą kaupiantis aktyvus židinyssubkortikaliai dešinėje (A) bei paracallosaliai kairėje (B).



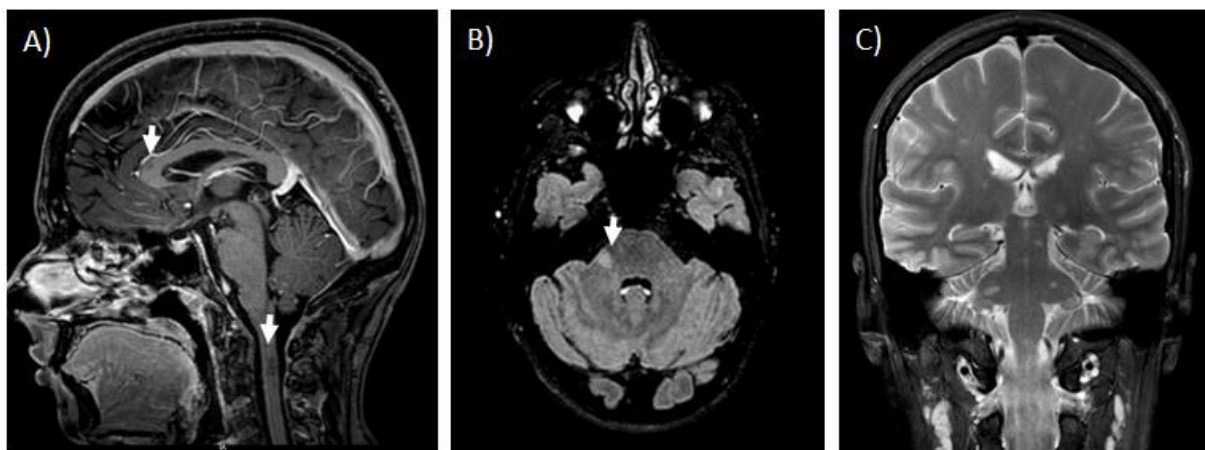
3 paveikslas. 2021 m. galvos smegenų MRT, aksialinė plokštuma. Stebimi daugybiniai T1W hipointensiniai (A, D), T2W FLAIR hiperintensiniai (B, E) židiniai giliojoje baltojoje medžiagoje paraventrikuliai, jukstakortikaliai, subkortikaliai. T1W sekoje su k/m (C) stebimas 9 mm žiedu k/m kaupiantis židinyssubkortikaliai kairėje temporaliai.



4 paveikslas. 2023 m. galvos smegenų MRT, aksialinė plokštuma. Stebimi daugybiniai T1W hipointensiniai (A), T2W FLAIR hiperintensiniai (B) bei T1W hipointensiniai, k/m nekaupiantys, židiniai (C) giliojoje baltojoje medžiagoje paraventrikuliariai, jukstakortikaliai, subkortikaliai.



5 paveikslas. 2024 m. galvos smegenų MRT. Aksialinėje plokštumoje daugybiniai T1W hipointensiniai (A), T2W FLAIR hiperintensiniai (B) bei T1W hipointensiniai, k/m nekaupiantys, židiniai (C) giliojoje baltojoje medžiagoje paraventrikuliariai, jukstakortikaliai, subkortikaliai. Sagitalinėje plokštumoje T2W FLAIR hiperintensiniai židiniai (D) – T1W hipointensiniai, k/m nekaupiantys židiniai („juodosios skylės“) (E) ties corpus callosum bei nugaros smegenyse.



6 paveikslas. Galvos smegenų MRT, židinių topografija. Sagitalinėje plokštumoje stebimas T1W hipointenisinis židinytis nekaupiantis k/m kaklinėje nugaros smegenų dalyje (A). Aksialinėje plokštumoje stebimas T2W FLAIR hiperintenisinis infratentorinis židinytis tilto dešinėje ties V galvinio nervo REZ zona (B). Koronarinė plokštuma, daugybiniai T2W hiperintensiniai židiniai smegenų kamieno (C).

4. APTARIMAS

Šiame darbe aprašytas itin aktyvios recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės klinikinis atvejis, padedantis suprasti, kokie su pacientu susiję veiksniai per visą ligos laikotarpį turi reikšmingą vertę, siekiant numatyti galimas ligos išeitis bei individualią paciento ligos eigos gydymo prognozę. Kaip jau minėta literatūros apžvalgoje, natūralią klinikinę ligos eigą analizavusiuose tyrimuose nustatyta, jog demografiniai veiksniai – chronologinis amžius diagnozės metu bei lytis – yra svarbūs pradiniai prognostiniai veiksniai (5, 16, 17, 28). Šiuo metu vidutinis amžius, kai nustatoma išsėtinės sklerozės diagnozė, yra 32 m. (dažniausiai liga nustatoma tarp 20 – 40 m.) (14). Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, jaunesnis amžius yra susijęs su palankesne RRIS prognoze bei intensyvesniu uždegiminiu atsaku, kliniškai pasireiškiančiu didesniu paūmėjimų dažniu bei aktyvių CNS židinių skaičiumi, kurį šiuo metu galima efektyviai slopinti LEM vaistais (18, 21). Nepaisant didesnio uždegiminio aktyvumo, jaunas amžius susijęs su geresniu atsistatymu po įvykusio paūmėjimo ir mažesne su paūmėjimais susijusios negalios didėjimo rizika palyginus su vyresnio amžiaus pacientais (5, 48, 44). Nors vėlyvos pradžios RRIS pacientų klinicinei ligos eigai būdingesnis greitesnis negrįžtamos negalios didėjimas, ankstyvos pradžios RRIS sergantys pacientai pasiekia reikšmingą, savarankiškumą sutrikdančią negalią (EDSS $\geq$ 6b.) dažniau dėl ilgesnės ligos eigos (16, 22, 23). Šiame darbe aprašytos pacientės amžius RRIS diagnozės nustatymo metu buvo 25 m. (< 40 (50)). Šiuo atveju, tiek jaunas amžius diagnozės metu, tiek ir moteriška lytis – dar vienas su palankesne prognoze susijęs žymuo – kaip ir galima tikėtis, pranašavo aktyvią ligos eigą su vyraujančiu intensyviu uždegiminiu atsaku ir demielinizacija CNS – per pirmuosius trejus ligos metus stebėtas

aukštas paūmėjimų dažnis (vidutiniškai 2,6 atkryčiai per metus) bei dauginiai demielinizaciniai židiniai galvos ir nugaros smegenyse, dauginiai aktyvūs židiniai galvos smegenyse. Moteriška lytis, kaip ir jaunas amžius, yra susijusi su aktyvesniu uždegimu, ypač iki menopauzės, kliniškai manifestuojančiu didesniu paūmėjimų dažniu bei aktyvių židinių MRT skaičiumi. (28, 29). Analizuojant pacientės atkryčių dinamiką, galima pastebėti, jog aprašomos pacientės atkryčių dažnis ligos pradžioje gali būti nusakomas kaip didelio dažnio – įvyko 6 paūmėjimai per kiek daugiau nei dvejus metus nuo diagnozės nustatymo. Moksliniuose tyrimuose, analizavusiuose ankstyvų paūmėjimų, įvykusių per pirmuosius dvejus ligos metus, įtaką tolimesioms ligos išėjims, atkryčių dažnis apibrėžiamas kaip didelis, kai pasireiškia ≥ 3 atkryčiai per 2 m. (38, 40). Nustatyta, jog prognozinę galią ligos išėjims turi tik per pirmuosius dvejus ligos metus pasireiškusių paūmėjimų dažnis – rasta dažnų ankstyvų paūmėjimų sąsaja su blogomis ilgalaikėmis išėjimis – reikšmingai trumpesniu laikotarpiu iki recidyvuojančios ligos eigos perėjimo į APIS bei didesnio masto CNS pažeidimą po 8 m. (didesne židinių našta, didesne globaline smegenų atrofija) (37, 39, 40). Analizuojant atkryčių fenotipą, pacientei įvykusių paūmėjimų klinika pasireiškė daugelio funkcinių sistemų sutrikimo simptomais – tiek sensoriniais (dešiniųjų galūnių tirpimas), regos ir kamieno (vestibulinis sindromas), kurie siejami su palankesne prognoze ir geresniu paūmėjimų atsistatymu, tiek ir blogą prognozę lemiančiais piramidinės (galūnių jėgos nusilpimas, parėzė, teigiami patologiniai Babinskio refleksai), smegenėlių (stebėtas ataksinis sindromas) bei dubens organų funkcijų sutrikimo požymiais (padažnintas šlapinimasis). Įvairūs tyrimai rodo, jog skirtingų funkcinių sistemų pažeidimo simptomai atkryčio metu yra susiję su skirtingu negalios didėjimo mastu. Piramidinių, smegenėlių ir dubens organų funkcijų sutrikimo simptomai paūmėjimo metu prognozuoja didesnę būsimą EDSS balo pokytį lyginant su simptomais, nurodančiais kamieninės, regos, sensorinės ar protinės funkcinės sistemos pažeidimą, yra susiję su trumpesniu laikotarpiu iki ligos eigos perėjimo į APIS (34, 42, 43, 44), o šiems simptomams pasireiškus per pirmuosius ligos metus – didėja rizika agresyvios ligos kriterijus atitinkančiai klinikinei eigai ($EDSS \geq 6b.$ per ≤ 10 m. nuo simptomų pradžios, patvirtinus negalios susikaupimą – $EDSS$ išlieka $\geq 6b.$ po ≥ 6 mėn.) (45). Be to, vienos sistemos pažeidimo požymiais pasireiškę atkryčiai turi geresnę prognozę nei keletų sistemų pažeidimo simptomais pasireiškę paūmėjimai (34), kurie sudarė didžiąją dalį pacientei įvykusių paūmėjimų ir kliniškai rodė blogesnę tikėtiną ligos prognozę. Moksliniuose tyrimuose, kuriuose nagrinėtas klinikinis paūmėjimų pasireiškimas, rasta to paties fenotipo atkryčių atsikartojimo tendencija, ypač būdinga sensoriniais bei piramidiniais simptomais pasireiškiantiems atkryčiams – būsimų atkryčių fenotipą prognozuoja jau buvę paūmėjimai (33, 43). Ši tendencija stebėta ir klinikinio atvejo metu – I-ojo dokumentuoto paūmėjimo metu pasireiškę sensorikos bei piramidinės sistemos sutrikimo simptomai buvo linkę kartotis ir kitų paūmėjimų metu. Analizuojant pacientės klinikinius prognostinius veiksnius, svarbu išskirti klinikiniame atvejyje stebėtus skirtingus negalios progresavimo mechanizmus. RAW

literatūroje išskiriamas ne tik kaip kitų faktorių, susijusių su ligos išėjimais, lemiamą pasekmę, bet ir kaip vienas iš ligos prognostinių veiksnių. (34). Pastebėta su paūmėjimais susijusio negalios didėjimo sąsaja su ilgalaikėmis ligos išėjimais – Sotiropoulos ir kt. (2021) nustatė, jog kiekvienas ankstyvas – įvykęs per pirmuosius trejus metus nuo ligos diagnozės – atkrytis, su nepilnu/ blogu atsistatymu, lemia 0,7 b. EDSS padidėjimą po 10 m. (48), o Novotna ir kt. (2015) tyrimo metu nustatyta paūmėjimų su blogu atsistatymu prognostinė vertė anksti įvykstančiam RRIS ligos eigos perėjimui į APIS (52). Pirmasis patvirtintas negalios susikaupimas (CDA), remiantis mokslinėje literatūroje pateiktais kriterijais (žiūrėti 1 lentelę), šiuo konkrečiu atveju gali būti nustatomas 2020 – 12 mėn. (6-as mėn. nuo I-ojo paūmėjimo, žiūrėti 3 lentelę) įvykusio ambulatorinio apsilankymo metu (fiksuotas EDSS 2,5 b. – ši riba toliau laikoma nauju pradiniu EDSS, vertinant negalios kaupimąsi), nes po pirmojo paūmėjimo likusi liktinė negalia išliko ≥ 6 mėn. ir EDSS balas padidėjo $\geq 1,5$ b. nuo pradinio EDSS 0 b. Kadangi patvirtintas negalios susikaupimas įvyko ≤ 90 d. po ir ≤ 30 d. prieš atkrytį – negalios didėjimas buvo susijęs su RAW. Vėliau įvykę paūmėjimai nebuvo susiję su patvirtintu negalios susikaupimu (neatitiko kriterijų). Vertinant šią informaciją, galima daryti prielaidą, jog po pirmojo ambulatoriškai fiksuoto paūmėjimo sekė blogas atsistatymas ir RAW, kuris gali būti vertinamas kaip blogas prognostinis veiksnys ilgalaikėms ligos išėjimams (ankstyvas recidyvas su blogu funkcijų atsistatymu), vis dėlto, sekantys paūmėjimai per pirmuosius dvejus metus nebuvo susiję su reikšmingu negalios didėjimu – stebėtas geras atsistatymas. Šiuo metu vis labiau įsitvirtina požiūris, jog išsėtinės sklerozės skirstymas į recidyvuojančios remituojančios bei progresuojančios eigos ligą yra netikslus, vertinant didėjančią įrodymų kiekį, patvirtinantį, jog recidyvuojančios ligos metu didžioji dalis negalios progresuoja nuo paūmėjimų nepriklausančių patofiziologinių mechanizmų metu – panašu, jog negalios išsivystymui didžiausią įtaką turi ne atkryčiai, bet PIRA, sukeliantis nuo 36 – 80 % susikaupusios negalios RRIS metu ir prasidedantis jau ankstyvose RRIS ligos stadijose (5, 6, 7, 47, 53). Toliau sekant šiame darbe aprašytos pacientės negalios progresavimą, galima pastebėti, jog antrasis patvirtintas negalios susikaupimas gali būti nustatomas 2023 – 11 mėn. (41 mėn. nuo I-ojo dokumentuoto paūmėjimo, žiūrėti 3 lentelę) ambulatorinio apsilankymo metu, nes negalios padidėjimas – fiksuotas EDSS 4,5 b. – išliko ≥ 6 mėn. ir EDSS balas padidėjo $\geq 1,0$ b. (žiūrėti 1 lentelę) nuo nustatyto naujo pradinio EDSS 2,5 b. Kaip galima pastebėti iš 1 pav., patvirtintas negalios susikaupimas įvyko > 90 d. po ir > 30 d. prieš paūmėjimą, todėl, remiantis kriterijais (žiūrėti 1 lentelę), galima daryti išvadą, jog negalios didėjimas buvo susijęs su PIRA. Svarbu paminėti, jog, panašiai kaip ir Portaccio ir kt. (2022) atlikto kohortinio tyrimo, kurio metu nustatyta, jog PIRA pasireiškia jau pirmaisiais RRIS metais, o nuo antrų metų turi didžiausią įtaką negalios didėjimui (47), PIRA pacientei gali būti aptinkamas trečiaisiais metais nuo diagnozės nustatymo, pakeitus gydymą aukšto efektyvumo LEM vaistu natalizumabu, kurio fone sumažėjo paūmėjimų skaičius,

todėl tapo pastebimas palaipsniui pastoviai vykstantis negalios progresavimas (5,6). Iš pacientės IS kortelės (žiūrėti 1 pav.) galima pastebėti, jog fiksuotas patvirtintas negalios kaupimasis ir nustatytas EDSS 4,5 b. toliau liko stabilus – nepakito visų sekančių vizitų metu – todėl pacientei nustatyta negalios kaupimąsi galima apibrėžti, kaip nuolatinės patvirtintos negalios įgijimą (angl. *Sustained confirmed disability accrual*), dar labiau pagrindžiantį vykstančią nuo paūmėjimų nepriklausančią progresiją. (5, 47). Aptarus klinikinius prognostinius veiksnius, toliau svarbu pabrėžti galvos ir nugaros smegenų židinių, matomų galvos MRT vaizduose, teikiamą reikšmingą prognostinę informaciją apie pacientės ligos eigą. Tintore ir kt. (2015) pradinį MRT apibrėžė, kaip didelės įtakos RRIS prognostinį veiksnį, turintį didesnę reikšmę ligos išeitims nei demografiniai (amžius, lytis), klinikiniai veiksniai bei oligokloninių juostų radimas SS (13). Nustatyta, jog pradinio MRT tyrimo metu aptikti židiniai prognozuoja ilgalaikės išeitis (po 5 – 30 m.): 1) ≥ 1 T1W Gd+ židinis pradiniam MRT prognozuoja didesnę EDSS balą bei kognityvinių funkcijų sutrikimą (55), o ≥ 2 T1W Gd+ židiniai – didesnę antrinės progresijos tikimybę po 15 m. (55) bei agresyvią ligos eigą (EDSS ≥ 6 b. per 10 m.) (56); 2) moksliniuose tyrimuose nustatyta ankstyvo didesnio T2W baltosios medžiagos židinių skaičiaus sąsaja su greitesniu negalios progresavimu: ≥ 10 T2W židinių net 3 k. padidina riziką pasiekti EDSS ≥ 3 b. per 7 m. (13) bei EDSS ≥ 6 b. per 20 m. (šį balą pasiekia 45 % pacientų), o ≥ 25 T2W židiniai yra susiję su agresyvia ligos eiga (EDSS ≥ 6 per 10 m.); 3) ligos pradžioje T1W hipointensinių židinių radimas buvo susijęs su agresyvia ligos eiga (EDSS ≥ 6 per 5 m.) (64) bei net iki 5 k. padidino riziką blogam atsistatymui po paūmėjimų (44). Analizuojant aprašytą klinikinį atvejį, ligos pradžioje (2020 – 05 – 20) pacientei atlikto galvos MRT vaizduose stebėti daugybiniai demielinizaciniai židiniai pusrutuliuose (pagal didžiąją smegenų jungtį, paraventrikuliariai, subkortikaliai, pamato branduolių srityje) bei keli aktyvūs židiniai, kaupiantys k/m, subkortikaliai ir pagal didžiąją smegenų jungtį (2 paveikslas). Remiantis literatūros duomenimis, panašu, jog jau pirmieji vaizdai šiuo individualiu atveju nurodė būsimą aktyvesnę ligos eigą su blogesnėmis tikėtinomis tolimosiomis išeitimis – greitesniu EDSS balo didėjimu, ankstesniu patvirtintu negalios susikaupimu (per 4,5 ligos metus EDSS padidėjo iki 4,5 b.). Vertinant pacientės MRT vaizduose matomų židinių dinamiką laikui bėgant, per pirmuosius dvejus metus nuo diagnozės nustatymo, nepaisant pradėto gydymo LEM vaistais, stebėtas didėjantis židinių skaičius bei uždegiminis aktyvumas galvos smegenyse: 2021 – 07 – 23 atliktame kontroliniame galvos smegenų MRT tyrime, lyginant su 2020 – 05 – 20 atliktu galvos smegenų MRT, didžiuosiuose pusrutuliuose, tilte, smegenėlėse atsirado naujų židinių (≥ 9), iš kurių 5 židiniai buvo su neišreikšta difuzijos restrikcija, kaupiantys kontrastinę medžiagą (3 paveikslas). Kontroliniame galvos smegenų MRT, atliktame 2023 – 11 – 09, lyginant su MRT prieš gydymo keitimą į natalizumabą, dinamikoje vėl buvo matomi nauji židiniai abipus parietaliai ir frontaliai, dešinėje temporaliai (≥ 8 vnt.) (4 paveikslas). Sormani et

al. (2016) nustatė, jog, per pirmuosius gydymo interferonu beta – 1a metus, įvykęs ≥ 1 naujas paūmėjimas arba atsiradę ≥ 3 nauji T2W židiniai galvos MRT, prognozavo beveik 30 % didesnę gydymo nesėkmės riziką po 3 m., o, įvykus abiem reiškiniams, gydymo nesėkmės rizika išaugo iki 50 % (59). Panašius rezultatus atskleidė Ruggieri et al. (2024) tyrimas, kurio metu nustatyta, jog 2 nauji paūmėjimai arba 1 recidyvas ir ≥ 3 nauji T2W židiniai per pirmuosius gydymo fingolimodu, teriflunamidu ar dimetilfumaratu metus, buvo susiję su beveik 40 % rizika patirti CDA per 3 m. Gydymo nesėkmės rizika išauga iki 67 %, jei fiksuojamas ≥ 1 naujas infratentorinis arba nugaros smegenų židiny (60), tuo tarpu pacientės kontroliniuose MRT tyrimuose nuo 2021 m. stebėti daugybiniai židiniai infratentorinėje srityje (tilte, abiejuose smegenėlių pusrutuliuose) bei kaklinėje nugaros smegenų dalyje (C2, C3-C4). Remiantis šiais duomenimis, aprašyti pacientei, per pirmuosius gydymo interferonu beta – 1a metus, atsiradusių naujų židinių (≥ 9) bei įvykusių paūmėjimų (1) skaičius, tikėtina, prognozavo blogesnę ligos eigą. Nors uždegiminis aktyvumas, remiantis klinikiniais bei vaizdinių tyrimų duomenimis, nebuvo pakankami slopinamas interferonu beta – 1a, atsižvelgus į pacientės norą, vaistas buvo tęsiamas, planuojant nėštumą dėl vaisto saugumo prieš ir per nėštumą. Šiuo metu populiarėja požiūris, jog vaisingo amžiaus jaunosioms moterims, su aktyvia recidyvuojančia liga, gydymas turėtų būti pradedamas didelio efektyvumo LEM vaistais, siekiant kuo geresnės ligos uždegimo kontrolės iki nėštumo pradžios (89). Atsižvelgiant į tai, aprašyti pacientei ligos pradžioje, ypač tęsiantis paūmėjimams mažesnio efektyvumo LEM vaistų fone, būtų buvę galima skirti efektyvesnį vaistą – natalizumabą, kurį vėliau paskyrus pacientei paūmėjimų nesikartojė. Nepaisant to, jog natalizumabo nutraukimas yra asocijuotas su ligos paūmėjimo rizika, literatūroje nurodoma, jog šis vaistas greičiausiai nėra teratogeniškas, todėl neturėtų būti nutraukiamas iki nėštumo ar jo pradžioje, o, atvirkščiai, tęsiamas iki III nėštumo trimestro (30 – 34 nėštumo sav.) ir greitai atnaujinamas pasibaigus nėštumo laikotarpiui, tokiu būdu efektyviai kontroliuojant uždegiminį ligos aktyvumą ir sumažinant negalios didėjimo riziką, tuo pačiu atsižvelgiant į norą pastoti (90). Interferonas beta – 1a, šiuo atveju, galiausiai buvo pakeistas dėl netoleravimo reiškinų. Vis dėlto, naujo gydymo dimetilfumaratu fone, per 1 – erius metus, pacientei įvyko 2 nauji paūmėjimai bei stebėti ≥ 8 nauji židiniai be k/m kaupimo požymių. Remiantis literatūra, pacientės atkryčių bei MRT židinių dinamika, gydymo LEM vaistais fone, rodė būsimą nepalankią prognozę, susijusią su gydymo nesėkme, gydymo keitimu bei didesne būsima CDA rizika. Dar vienas svarbus prognostinis žymuo, matomas pacientės MRT vaizduose, yra daugybiniai hipointensiniai T1W – hiperintensiniai T2W FLAIR židiniai. Šiuo atveju, T1W hipointensiniai židiniai gali būti apibrėžti kaip persistuojančios „juodosios skylės“, nes MRT vaizduose išliko ≥ 6 mėn. nuo pirmojo šių židinių aptikimo (87). „Juodųjų skylių“, siejamų su vykstančia neurodegeneracija ir aksonų netekimu (62), aptikimas MRT tyrime yra susijęs su blogesne ligos prognoze – agresyvia RRIS eiga

(EDSS ≥ 6 b. per ≤ 5 m) (64), blogu atsistatymu po paūmėjimų ir RAW (44, 58), aprašomu ir šiame klinikiname atvejuje, bei spartesne smegenų atrofija (57). Vis dėlto, didžiausią prognostinę vertę, vertinant MRT židinius, turi ne židinių kiekis, tačiau jų topografija (65, 66). Nepalankiausia prognozė yra siejama su MRT židiniiais nugaros smegenyse, turinčiose mažiausią funkcinį atsistatymo rezervą (65, 68). Ankstyvi NS židiniai turi reikšmingą prognostinę galią paūmėjimų dažniui (66), leidžia numatyti didesnę negalios naštą (didesnį EDSS balą) po 5 – 15 m. (55, 67, 69), didesnę individualią antrinės progresijos riziką (66) bei labiausiai tikėtiną mechanizmą, kuriuo progresuos negalia – RAW arba PIRA (61). Infratentoriniai židiniai (smegenų kamiene, smegenėlėse) (88), ypač nauji židiniai, nustatyti per 1-erius (55), 2-ejus (67), 5-erius (66) metus, turi reikšmingą asociaciją su tolimosiomis išeitimis – didesne negalios našta bei antrinės progresijos rizika. Pacientės galvos MRT tyrime, atliktame 2021 m., praėjus 1 m. nuo diagnozės nustatymo ir pradinio MRT, stebėti daugybiniai T1W hipointensiniai – T2W FLAIR hiperintensiniai tiek infratentoriniai, tiek ir kaklinės nugaros smegenų dalies židiniai, kurių skaičius toliau dinamikoje nekito – tie patys židiniai stebėti 2024 m. Tokia pacientės CNS židinių lokalizacija (6 paveikslas), tikėtina, rodo nepalankias tolimąsias ligos išeitis – aukštesnę individualią didesnės negalios, nusakomos EDSS balu, bei RRIS ligos eigos perėjimo į APIS riziką. Be to, židiniai NS nurodo galimą negalios vystymąsi, nesusijusį su paūmėjimais, kuris galėjo būti fiksuojamas trečiaisiais ligos metais. Vertinant pacientės laboratorinių tyrimų rezultatus, likvoro buvo aptiktos oligokloninės juostos, o apskaičiuotas IgG indeksas siekė 1,306 (norma 0,3 – 0,7). Tunç ir kt. (2024) nustatė reikšmingą asociaciją tarp IgG indekso $> 0,7$ ir didesnio MRT T2W židinių skaičiaus, o oligokloninių juostų aptikimas tyrime koreliavo ne tik su MRT T2W židinių skaičiumi, bet ir su agresyvesnės ligos eigos žymenimis – oligokloninių juostų skaičius turėjo statistiškai reikšmingą asociaciją su nugaros smegenų kaklinės dalies židinių skaičiumi ($p < 0,05$) (74). Nors aprašytame klinikiname atvejuje oligokloninės juostos įvertintos tik kokybiškai (nežinomas skaičius), tačiau, žinant, jog padidėjęs IgG indeksas ($> 0,7$) yra susijęs su > 99 % tikimybe oligokloninių juostų radimui (pacientės IgG indeksas – 1,306), galima daryti prielaidą, jog panaši tendencija stebima ir aprašytame klinikiname atvejuje – retrospektyviai vertinant pacientės ligos eigą, prieš nustatant klinikinę RRIS diagnozę, apskaičiuotas aukštas IgG indeksas galėtų tapti prognostiniu veiksniu, numatant naujų MRT T2W ir nugaros smegenų židinių, stebėtų po 1 m. nuo nustatytos diagnozės, atsiradimą. Apskaičiuotas aukštas IgG indeksas, pacientės atveju, rodo intensyvesnį CNS vykstantį imuninį uždegiminį atsaką, kurį iliustruoja didesnė CNS židinių našta tiek galvos, tiek ir nugaros smegenyse, bei spartesnis negalios (EDSS balo) didėjimas (74) – moksliniai tyrimai rodo, jog intratekalinė IgG sintezė ligos pradžioje yra susijusi su > 2 k. didesne negalios progresijos rizika (didesnė rizika pasiekti EDSS 3 – 4 b.), ankstesniu didesnio negalios lygio pasiekimu (iki 4 m.) ir iki 20 % didesne RRIS konversijos į APIS rizika (72, 73). Šiuo metu vis daugiau dėmesio, kaip potencialus IS prognostinis žymuo, sulaukia serumo neurofilamentų grandinės

– įrodyta, jog bazinė žymens koncentracija bei jos pokytis turi reikšmingą asociaciją su būsimomis individualiomis ligos išeitimis bei atsaku į gydymą (78). Klinikinėje praktikoje šio žymens koncentracijos tyrimas yra apsunkintas ir rutiniškai neatliekamas dėl nustatytų referentinių verčių trūkumo. Vis dėlto, panašu, jog ilgalaikėje perspektyvoje, tai taps vienu svarbiausiu ir geriausiai individualią ligos eigą prognozuojančių žymenų. Aprašytos pacientės atveju, pradinis sNfL koncentracijos nustatymas būtų naudingas prognozuojant būsimą patvirtintos negalios progresavimą – Abdelhakir kt. (2023) nustatė, jog sNfL konc. padidėjimas aptinkamas jau 1 m. iki patvirtintos negalios didėjimo susijusio su paūmėjimais bei 1 – 2 m. iki patvirtintos negalios didėjimo, nepriklausomo nuo paūmėjimų (81). Nepaisant RRIS ligos eigos, pacientės negalia progresavo ne tik dėl RAW, tačiau ir dėl rusenančio uždegimo, be stebimų paūmėjimų ir naujų židinių MRT (II-as patvirtintas negalios susikaupimas), kurio numatymas iki šiol lieka dideliu iššūkiu. Dėl šios priežasties, sNfL kon. matavimas būtų svarbus pacientės atveju, prognozuojant nepakankamai optimalų gydymo atsaką, esant stabiliai ligos eigai – nestebint ligos progresijos kliniškai bei MRT. Negana to, šio biožymens konc. sekimas, remiantis literatūroje pateiktais duomenimis, būtų reikšmingas prognozuojant pacientės atsaką į skiriamą gydymą – blogas atsakas į dimetilfumaratą, kurio fone pasikartoję 2 ligos paūmėjimai – bei būtų naudingas prognozuojant gydymo atsako reikšmę ilgalaikėmis išeitimis – sNfL konc. sumažėjimas per 6 ir 12 mėn., pradėjus LEM gydymą, prognozuoja atitinkamai mažesnę smegenų tūrio pokytį bei mažesnę naujų MRT židinių skaičių po 4 m (79, 85). Taip pat svarbu paminėti negalios vertinimo metodų svarbą būsimai prognozei nusakyti. Negalios didėjimą vertinant tik EDSS skale, dalis negalios progresavimo gali likti nepastebėta. Siekiant tiksliau aptikti PIRA, svarbu pritaikyti kompleksinį negalios pokyčio vertinimą – įtraukti 25 metrų ėjimo testą apatinių galūnių, 9 skylių kaiščių testą viršutinių galūnių funkcijai įvertinti (53) bei užslėptų simptomų (kognityviniai, psichologiniai sutrikimai, skausmas, nuovargis) vertinimą (4).

5. IŠVADOS

1. Iki šiol trūkstant patvirtintų metodų ligos prognozei įvertinti, tampa svarbi individualių prognostinių faktorių paieška ir tinkamas jų interpretavimas. RRIS prognozės įvertinimui svarbūs demografiniai, klinikiniai veiksniai, MRT žymenys bei biožymenys.
2. Pradiniai MRT žymenys turi didesnę reikšmę ligos išeičių numatymui nei demografiniai bei klinikiniai veiksniai. Reikšmingiausią prognostinę vertę turi židinių topografija.
3. Aprašytas klinikinis atvejis, bei jo analizė, remiantis moksline literatūra, leidžia atpažinti pagrindinius RRIS prognostinius veiksnius bei jų svarbą individualiai gydymo prognozei. Vertinant individualią paciento prognozę, svarbu atkreipti dėmesį į nepalankios prognozės veiksnius – didelį ankstyvų paūmėjimų, pasireiškiančių piramidinės, smegenėlių, dubens

organų sistemų pažeidimo simptomais, dažnį, patvirtintą negalios susikaupimą, susijusį tiek su RAW, tiek su PIRA, T1W hipointensinius MRT židinius („juodąsias skylės“) nugaros smegenyse ir infratentorialiai, naujus T2W hiperintensinius bei T1W Gd+ židinius LEM vaistų fone, aukštą IgG indeksą bei oligokloninių juostų likvoro nustatymą. Individualių blogos prognozės žymenų identifikavimas leidžia parinkti tinkamiausią gydymo strategiją, geriausiai modifikuojančią ar atitolinančią nepalankias ligos išeitis.

6. REKOMENDACIJOS

1. Visiems sergantiejiems RRIS turėtų būti įvertinti individualūs veiksniai, padedantys atpažinti pacientą su bloga prognoze. Šių veiksnių visumos įvertinimas leidžia tiksliau numatyti tikėtiną ligos eigą, sukuria galimybę personalizuoto gydymo įgyvendinimui.
2. Didesnis dėmesys RRIS metu turėtų būti atkreiptas į negalios progresavimą, nepriklausomą nuo paūmėjimų. Siekiant aptikti PIRA, svarbus kompleksinis negalios pokyčio vertinimas – rekomenduojamas 25 metrų ėjimo testas apatinių galūnių, 9 skylių kaiščių testas viršutinių galūnių smulkiosios motorikos funkcijoms įvertinti, užslėptų simptomų (kognityvinių, psichologinių sutrikimų, skausmo, nuovargio) vertinimas.
3. Ateityje daugiau dėmesio turėtų būti skiriama naujų biožymenų diagnostikos įdiegimui – vienas perspektyviausių prognostinių biožymenų – serumo neurofilamentų grandinės – galėtų būti pritaikytos tikslesniam individualiam negalios progresavimo bei gydymo prognozės numatymui.

7. LITERATŪRA

1. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, ir kt. Multiple sclerosis. The Lancet. 2024 m. sausio 13 d.;403(10422):183–202.
2. Number of people with MS | Atlas of MS [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. balandžio 6 d.]. Adresas: <https://www.atlasofms.org/map/lithuania/epidemiology/number-of-people-with-ms>
3. Rocca MA, Preziosa P, Barkhof F, Brownlee W, Calabrese M, Stefano ND, ir kt. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. The Lancet Regional Health – Europe [Prieiga per internetą]. 2024 m. rugsėjo 1 d. [žiūrėta 2024 m. spalio 6 d.];44. Adresas: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(24\)00145-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(24)00145-5/fulltext)
4. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A, ir kt. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. The Lancet Regional Health –

- Europe [Prieiga per internetą]. 2024 m. rugsėjo 1 d. [žiūrėta 2024 m. rugsėjo 9 d.];44. Adresas: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(24\)00144-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(24)00144-3/fulltext)
5. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, ir kt. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022 m. rugsėjo 1 d.;145(9):3147–61.
6. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, ir kt. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurology*. 2020 m. rugsėjo 1 d.;77(9):1132–40.
7. University of California SFMET, Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, ir kt. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2019 m.;85(5):653–66.
8. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 m. vasario 23 d.;325(8):765.
9. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2019 m. spalio 1 d.;18(10):973–80.
10. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, ir kt. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology*. 2021 m. spalio 1 d.;78(10):1197–204.
11. Reevea K, Ona BI, Havla J, Burns J, Gosteli-Peter MA, Alabsawi A, ir kt. Prognostic models for predicting clinical disease progression, worsening and activity in people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Prieiga per internetą]. 2023 m. [žiūrėta 2024 m. gegužės 16d.];(9).Adresas:<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013606.pub2/full>
12. Prognostic factors in multiple sclerosis [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. kovo 30 d.]. Adresas: <https://www.vjneurology.com/video/g0ils-tegks-prognostic-factors-in-multiple-sclerosis/>
13. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, ir kt. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 m. liepos 1 d.;138(7):1863–74.

14. 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. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2020 m. gruodžio;26(14):1816.
15. Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, León I, Muñoz-Vendrell A, Arroyo P, ir kt. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022 m. gruodžio 1 d.;68:104103.
16. Usta NC, Boz C, Terzi M. Early onset multiple sclerosis and the effect of disease onset age on neurological disability in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2023 m. sausio 1 d.;224:107528.
17. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill T, Robertson N. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 m. sausio 1 d.;18(1):45–54.
18. Age-related decreases in relapses among adults with relapsing-onset multiple sclerosis - Natalie A Schwehr, Karen M Kuntz, Mary Butler, Eva A Enns, Nathan D Shippee, Elaine Kingwell, Helen Tremlett, Adam F Carpenter, , The BeAMS Study Group, The BeAMS Study Group, 2020 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. liepos 3 d.]. Adresas: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458519866613>
19. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*. 2009 m. sausio 1 d.;66(1):54–9.
20. *Neurology* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. rugsėjo 22 d.]. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. Adresas: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.33.11.1444>
21. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 m. gegužės 26 d.;20(7):24.
22. Andersen MA, Buron MD, Magyari M. Late-onset MS is associated with an increased rate of reaching disability milestones. *J Neurol*. 2021 m. rugsėjo 1 d.;268(9):3352–60.
23. Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V, ir kt. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 m. gegužės;9(5):1326.

24. Conway BL, Zeydan B, Uygunoğlu U, Novotna M, Siva A, Pittock SJ, ir kt. Age is a critical determinant in recovery from multiple sclerosis relapses. *Mult Scler.* 2019 m. lapkričio 1 d.;25(13):1754–63.
25. Chitnis T, Aaen G, Belman A, Benson L, Gorman M, Goyal MS, ir kt. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. *Brain.* 2020 m. rugsėjo 1 d.;143(9):2733–41.
26. Neumann B, Segel M, Chalut KJ, Franklin RJ. Remyelination and ageing: Reversing the ravages of time. *Mult Scler.* 2019 m. gruodžio;25(14):1835–41.
27. Stampanoni Bassi M, Gilio L, Iezzi E, Moscatelli A, Pekmezovic T, Drulovic J, ir kt. Age at Disease Onset Associates With Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Impaired Synaptic Plasticity in Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2021 m. rugsėjo 10 d.;13:694651.
28. Magyari M, Koch-Henriksen N. Quantitative effect of sex on disease activity and disability accumulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 m. liepos 1 d.;93(7):716–22.
29. Zivadinov R, Cookfair DL, Krupp L, Miller AE, Lava N, Coyle PK, ir kt. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC Neurol.* 2016 m. liepos 15 d.;16(1):102.
30. Shahraki Z, Rastkar M, Rastkar E, Mohammadifar M, Mohamadi A, Ghajarzadeh M. Impact of menopause on relapse rate and disability level in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2023 m. rugsėjo 4 d.;23(1):316.
31. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. ‘Gender gap’ in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *European Journal of Neurology.* 2003 m.;10(1):95–7.
32. Voskuhl RR, Patel K, Paul F, Gold SM, Scheel M, Kuchling J, ir kt. Sex differences in brain atrophy in multiple sclerosis. *Biol Sex Differ.* 2020 m. rugpjūčio 28 d.;11(1):49.
33. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis - Tomas Kalincik, ir kt., 2014 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. liepos 3 d.]. Adresas: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514528762>
34. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis - Tamasine Stewart, ir kt., 2017 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. liepos 3 d.]. Adresas: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458516643392>

35. Leon Betancourt A, Hoepner R, Hammer H, Chan A, Salmen A. Sex- and age-related shift of relapse phenotypes in a cohort of relapsing multiple sclerosis patients: Post hoc analysis from the OPERA phase 3 trials. *European Journal of Neurology*. n/a(n/a):e16396.
36. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, ir kt. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PLoS One*. 2015 m. birželio 5 d.;10(6):e0122686.
37. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 m. sausio 1 d.;85(1):67–75.
38. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, DeLuca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early Relapses, Onset of Progression, and Late Outcome in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2013 m. vasario 1 d.;70(2):214–22.
39. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, ir kt. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 m. liepos;133(7):1914–29.
40. Scalfari A, Romualdi C, Nicholas RS, Mattoscio M, Magliozzi R, Morra A, ir kt. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 m. birželio 12 d.;90(24):e2107–18.
41. <https://www.neurology.org/doi/pdfdirect/10.1212/wnl.33.11.1444>
42. Vasconcelos CCF, Aurenção JCK, Thuler LCS, Camargo S, Alvarenga MP, Alvarenga RMP. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016 m. liepos 1 d.;8:27–34.
43. Zanghì A, Galgani S, Bellantonio P, Zaffaroni M, Borriello G, Inglese M, ir kt. Relapse-associated worsening in a real-life multiple sclerosis cohort: the role of age and pyramidal phenotype. *European Journal of Neurology*. 2023 m.;30(9):2736–44.
44. Hosny HS, Shehata HS, Ahmed S, Ramadan I, Abdo SS, Fouad AM. Predictors of severity and outcome of multiple sclerosis relapses. *BMC Neurology*. 2023 m. vasario 13 d.;23(1):67.
45. Malpas CB, Manouchehrinia A, Sharmin S, Roos I, Horakova D, Havrdova EK, ir kt. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020 m. gegužės 1 d.;143(5):1400–13.

46. Rudick RA, Lee JC, Cutter GR, Miller DM, Bourdette D, Weinstock-Guttman B, ir kt. Disability Progression in a Clinical Trial of Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis: Eight-Year Follow-up. *Archives of Neurology*. 2010 m. lapkričio 1 d.;67(11):1329–35
47. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, Pastò L, Razzolini L, Totaro R, ir kt. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain*. 2022 m. rugpjūčio 1 d.;145(8):2796–805.
48. Sotiropoulos MG, Lokhande H, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Glanz BI, Bakshi R, ir kt. Relapse recovery in multiple sclerosis: Effect of treatment and contribution to long-term disability. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2021 m. balandžio 1 d.;7(2):20552173211015503.
49. Relapse recovery | *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. liepos 4 d.]. Adresas: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/NXI.0000000000000653>
50. Scott TF, Kieseier BC, Newsome SD, Arnold DL, You X, Hung S, ir kt. Improvement in relapse recovery with peginterferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2016 m. sausio 1 d.;2:2055217316676644.
51. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS - ScienceDirect [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. rugsėjo 10 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034814001047>
52. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, ir kt. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 m. rugpjūčio 25 d.;85(8):722–9.
53. Müller J, Cagol A, Lorscheider J, et al. Harmonizing Definitions for Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2023 m.; 80(11):1232–1245. doi:10.1001/jamaneurol.2023.3331
54. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023 m.; 80(2):151–160. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4655
55. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkiet KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, ir kt. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2019 m. rugpjūčio 1 d.;142(8):2276–87.

56. Tintore M, Arrambide G, Otero-Romero S, Carbonell-Mirabent P, Río J, Tur C, ir kt. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*. 2020 m. lapkričio 1 d.;26(13):1658–69.
57. Radue EW, ir kt. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 m. sausio 28 d.; 84(8):784–93.
58. Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year disability in multiple sclerosis - Tomas Uher, Manuela Vaneckova, Lukas Sobisek, Michaela Tyblova, Zdenek Seidl, Jan Krasensky, Deepa Ramasamy, Robert Zivadinov, Eva Havrdova, Tomas Kalincik, Dana Horakova, 2017 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. liepos 8 d.]. Adresas: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458516642314>
59. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, ir kt.. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 2016;87(2):134-140.
60. Ruggieri S, Prosperini L, Al-Araji S MAGNIMS Study Group, et al Assessing treatment response to oral drugs for multiple sclerosis in real-world setting: a MAGNIMS Study *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2024;95:142-150.
61. Zhang Y, Cofield S, Cutter G, Krieger S, Wolinsky JS, Lublin F. Predictors of Disease Activity and Worsening in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology Clinical Practice*. 2022 m. rugpjūčio;12(4):e58–65.
62. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, ir kt. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *The Lancet Neurology*. 2023 m. sausio 1 d.;22(1):78–88.
63. Calvi A, Tur C, Chard D, Stutters J, Ciccarelli O, Cortese R, ir kt. Slowly expanding lesions relate to persisting black-holes and clinical outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2022 m. sausio 1 d.;35:103048.
64. Ghiasian M, Bawand R, Jabarzadeh S, Moradi A. Predictive factors and treatment challenges in malignant progression of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Heliyon* [Prieiga per internetą]. 2024 m. vasario 29 d. [žiūrėta 2024 m. rugsėjo 19 d.];10(4). Adresas: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(24\)02689-6](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(24)02689-6)
65. Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016 m.; 3:e279.

66. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes - Chung - 2020 - Annals of Neurology - Wiley Online Library [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. liepos 8 d.]. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25637>
67. Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, Moraal B, Geurts JJ, Barkhof F, ir kt. Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability? Mult Scler. 2020 m. spalio 1 d.;26(11):1381–91.
68. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome - WJ Brownlee, DR Altmann, P Alves Da Mota, JK Swanton, KA Miszkil, CAM Gandini Wheeler-Kingshott, O Ciccarelli, DH Miller, 2017 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. rugsėjo 12 d.]. Adresas: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458516663034>
69. Ruggieri S, Prosperini L, Petracca M, Logoteta A, Tinelli E, De Giglio L, ir kt. The added value of spinal cord lesions to disability accrual in multiple sclerosis. J Neurol. 2023 m. spalio 1 d.;270(10):4995–5003.
70. Prognostic value of spinal cord lesion measures in early relapsing-remitting multiple sclerosis | Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. birželio 3 d.]. Adresas: <https://jnnp.bmj.com/content/95/1/37.abstract>
71. Filippo MD, Gaetani L, Centonze D, Hegen H, Kuhle J, Teunissen CE, ir kt. Fluid biomarkers in multiple sclerosis: from current to future applications. The Lancet Regional Health – Europe [Prieiga per internetą]. 2024 m. rugsėjo 1 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 17 d.];44. Adresas: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(24\)00176-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(24)00176-5/fulltext)
72. Gasperi C, Salmen A, Antony G, Bayas A, Heesen C, Kümpfel T, ir kt. Association of Intrathecal Immunoglobulin G Synthesis With Disability Worsening in Multiple Sclerosis. JAMA Neurology. 2019 m. liepos 1 d.;76(7):841–9.
73. Karrenbauer VD, Bedri SK, Hillert J, Manouchehrinia A. Cerebrospinal fluid oligoclonal immunoglobulin gamma bands and long-term disability progression in multiple sclerosis: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2021 m. liepos 22 d.;11(1):14987.
74. Tunç A, Seferoğlu M, Sıvacı AÖ, Köktürk MD, Akbaş AA, Bozkurt B, ir kt. Oligoclonal band count as a marker of disease activity and progression in multiple sclerosis: A multicenter study. Journal of Clinical Neuroscience. 2024 m. rugpjūčio 1 d.;126:353–60.

75. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis - Cecilia Smith Simonsen, Heidi Øyen Flemmen, Trine Lauritzen, Pål Berg-Hansen, Stine Marit Moen, Elisabeth Gulowsen Celius, 2020 [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 22 d.]. Adresas: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2055217319901291>
76. Sotirchos ES, Fitzgerald KC, Singh CM, Smith MD, Reyes-Mantilla M, Hersh CM, ir kt. Associations of sNfL with clinico-radiological measures in a large MS population. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 m. lapkričio 25 d.;10(1):84–97.
77. Thebault S, Booth RA, Freedman MS. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines.* 2020 m. lapkričio;8(11):523.
78. Freedman MS, Gnanapavan S, Booth RA, Calabresi PA, Khalil M, Kuhle J, ir kt. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *eBioMedicine* [Prieiga per internetą]. 2024 m. kovo 1 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 27 d.];101. Adresas: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(24\)00005-7/fulltext?uuid=uuid%3A16ddb450-5ed6-403a-87b4-98d1bcef8f4f](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(24)00005-7/fulltext?uuid=uuid%3A16ddb450-5ed6-403a-87b4-98d1bcef8f4f)
79. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, ir kt. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *The Lancet Neurology.* 2022 m. kovo 1 d.;21(3):246–57.
80. Arroyo Pereiro P, Muñoz-Vendrell A, León Moreno I, Bau L, Matas E, Romero-Pinel L, ir kt. Baseline serum neurofilament light chain levels differentiate aggressive from benign forms of relapsing–remitting multiple sclerosis: a 20-year follow-up cohort. *J Neurol.* 2024 m. balandžio 1 d.;271(4):1599–609.
81. Abdelhak A, Benkert P, Schaedelin S, Boscardin WJ, Cordano C, Oechtering J, ir kt. Neurofilament Light Chain Elevation and Disability Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology.* 2023 m. gruodžio 1 d.;80(12):1317–25.
82. Thebault S, Reaume M, Marrie RA, Marriott JJ, Furlan R, Laroni A, ir kt. High or increasing serum NfL is predictive of impending multiple sclerosis relapses. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2022 m. kovo 1 d.;59:103535.
83. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, ir kt. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology.* 2019 m. kovo 5 d.;92(10):e1007–15.

84. Kuhle J, Plavina T, Barro C, Disanto G, Sangurdekar D, Singh CM, ir kt. Neurofilament light levels are associated with long-term outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 m. lapkričio 1 d.;26(13):1691–9.
85. Delcoigne B, Manouchehrinia A, Barro C, Benkert P, Michalak Z, Kappos L, ir kt. Blood neurofilament light levels segregate treatment effects in multiple sclerosis. *Neurology*. 2020 m. kovo 17 d.;94(11):e1201–12.
86. Calabresi PA, Arnold DL, Sangurdekar D, Singh CM, Altincatal A, de Moor C, ir kt. Temporal profile of serum neurofilament light in multiple sclerosis: Implications for patient monitoring. *Mult Scler*. 2021 m. rugsėjo 1 d.;27(10):1497–505.
87. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010 m.;122(1):1–8.
88. Pongratz V, Bussas M, Schmidt P, Grahl S, Gasperi C, El Hussein M, ir kt. Lesion location across diagnostic regions in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2023 m. sausio 1 d.;37:103311.
89. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, Amato MP, Bove R, Ciplea AI, ir kt. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2023 m. balandžio 1 d.;22(4):350–66.

PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų suteiktas leidimas klinikinio atvejo aprašymui.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-01-28 Nr. SR-660
| 2025-01-28 Nr. GR-908

gintare.talmontaite@chgf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Gintarė Talmontaitė** rengdama mokslinį darbą „Individuali išsėtinės sklerozės recidyvuojančios remituojančios ligos eigos gydymo prognozė: klinikinis atvejis“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Kizlaitienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius

Tel. +370 5 236 5000
Faks. +370 5 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
Elp. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre,
kodas 124364561, PVM mokesčio kodas LT243645610