

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Rokas Klapatauskas, 6 kursas, 8 grupė

VIENTISUJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Ankstyvas agresyvus išsėtinės sklerozės gydymas: klinikinių atvejų serija

Early Aggressive Treatment of Multiple Sclerosis: Clinical Case Series

Darbo vadovas

Doc. dr. Nataša Giedraitienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

Konsultantas (jei yra)

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas *rokas.klapatauskas@mf.stud.vu.lt*

SANTRAUKA

Išsėtinei sklerozei pastaraisiais dešimtmečiais itin išaugo terapinės gydymo galimybės: yra daugiau nei dvi dešimtys vaistų, veikiančių per skirtingus patofiziologinius mechanizmus, gebiančių kontroliuoti paūmėjimus, stabdyti neįgalumo progresavimą. Pasirenkant tinkamą gydymą svarbiausia subalansuoti vaistinio preparato efektyvumą, ir saugumą - galimas nepageidaujamas reakcijos. Recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei gydymui naudojamos dvi strategijos: eskalacijos strategija, kai gydymas pradedamas vidutinio efektyvumo vaistiniais preparatais, kurie yra gerai toleruojami, turi gerai ištirtus saugumo profilius, ir ankstyva didelio intensyvumo strategija, kuri remiasi kuo ankstesniu didelio efektyvumo vaistų paskyrimu, stengiantis kuo efektyviau nuslopinti uždegiminį išsėtinės sklerozės pažeidimo mechanizmą, tačiau taip pat padidinti paciento riziką, išsivystyti sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms. 4-15% recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės pacientų pasireiškia itin agresyvi ligos eiga, pasižyminti staigia fizinių ir pažintinių funkcijų deficito akumuliacija. Jiems būdinga greitas nuolatinės negalios progresavimas, dažni negalią sukeliantys ligos paūmėjimai, nepilnas paūmėjimo metu netektų funkcijų atsistatymas ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo vaizduose fiksuojami didelio ligos aktyvumo požymiai. Visi šie požymiai pasireiškia vartojant ligos eigą moduliuojantį gydymą. Šie požymiai nurodo agresyvią, ar itin agresyvią išsėtinės sklerozės formą, tačiau vis dar trūksta mokslinio sutarimo, koks turėtų būti tikslus šios subformos apibrėžimas ir diagnostinės, bei gydymo gairės. Atsiranda vis daugiau duomenų, nurodančių, jog pradinėse išsėtinės sklerozės stadijose yra svarbiausias „galimybių lango“ laikotarpis, šiame etape didelio efektyvumo imunomoduliuojantis gydymas suteikia didžiausią efektą ilgalaikėms paciento išeitims. Ieškoma klinikinių ir paraklinikinių rodiklių, kurie ligos pradžioje galėtų patikimai nuspėti agresyvią ligos eigą, taip suteikdami galimybę kuo anksčiau paskirti atitinkamo intensyvumo gydymą. Pabrėžiama nuomonė, kad tokie kriterijai yra itin didelės svarbos, nes ankstyva diagnostika gali turėti lemiančią reikšmę pacientų ilgalaikiai negalios progresijai. Šiame rašto darbe aprašomi ir analizuojami klinikiniai atvejai, kuriems paskirtas ankstvas intensyvus išsėtinės sklerozės gydymas.

Raktažodžiai: agresyvi išsėtinė sklerozė, didelio aktyvumo išsėtinė sklerozė, ankstvas intensyvus išsėtinės sklerozės gydymas.

SUMMARY

Therapeutic options for multiple sclerosis have increased dramatically in recent decades, with more than twenty drugs acting through different pathophysiological mechanisms to control exacerbations and slow the progression of disability. Choosing the right treatment is a matter of balancing the efficacy of the drug with the safety of the drug - potential adverse reactions. Two strategies are used for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the escalation strategy, which starts treatment with moderately effective drugs that are well tolerated and have well-studied safety profiles, and the early high-intensity strategy, which relies on the early prescription of highly effective drugs in an attempt to suppress the inflammatory mechanism of multiple sclerosis injury as effectively as possible, but also increases the patient's risk of developing severe adverse reactions. 4-15% of relapsing-remitting multiple sclerosis patients have a very aggressive course of the disease, characterised by a sudden accumulation of deficits in physical and cognitive functions. They are characterised by rapid progression of permanent disability, frequent disabling exacerbations, incomplete recovery of exacerbation-related loss of function, and signs of high disease activity on magnetic resonance imaging. All of these features are detected while the patient is managed with disease-modifying therapies. These features are indicative of an aggressive or very aggressive form of multiple sclerosis, but there is still a lack of scientific consensus on the exact definition of this sub-form and on diagnostic and treatment guidelines. There is a growing body of evidence indicating that the early stages of multiple sclerosis are the most important "window of opportunity" period, at which point highly effective disease-modifying therapies have the greatest effect on long-term patient outcomes. Clinical and paraclinical indicators are being sought that can reliably predict aggressive disease early in the course of the disease, thus enabling early prescription of appropriate treatment regime. The view that such criteria are of paramount importance is underlined, as early diagnosis can be crucial for the long-term progression of disability in patients. This paper describes and analyses clinical cases of early intensive treatment of multiple sclerosis.

Keywords: aggressive multiple sclerosis, highly-active multiple sclerosis, early intensive multiple sclerosis treatment.

SANTRUMPOS

AIG – ankstyvas intensyvus gydymas.

Anti-CD20 – monokloninių antikūnų klasė, nukreipta prieš CD 20 baltymą, esantį B limfocitų paviršiuje.

AP – antrinė progresuojanti.

CBN – cerebrolulbariniai nervai.

CNS – centrinė nervų sistema.

EDSS – išplėstinė neįgalumo vertinimo skalė.

ESC – eskalacija.

Ig – imunoglobulinas.

IMG – imunomoduliuojantis gydymas.

IS – išsėtinė sklerozė

KIS – kliniškai izoliuotas sindromas.

KKM – kulno - kelio mėginys.

KSB – kraujo - smegenų barjeras.

KT - kompiuterinė tomografija.

LP – liumbalinė punkcija.

MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

MSP – motoriniai sukeltieji potencialai.

NS – nugaros smegenys.

OJ - oligokloninės juostos.

PNM – piršto - nosies mėginys.

PP – pirminė progresuojanti.

RR – recidyvuojanti remituojanti.

SS – smegenų skystis.

SSSP - somatosensoriniai sukeltieji potencialai.

VSP – vizualiniai sukeltieji potencialai.

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra dažniausia lėtinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga jaunų žmonių populiacijoje. IS būdinga demielinizacija, imuninio atsako inicijuotas uždegimas, ankstyva neurodegeneracija (1,2). Pasaulinis sergamumas IS yra 2 800 000 (3). IS yra dažniausia sunkaus fizinio neįgalumo priežastis darbingo amžiaus populiacijoje (4). IS neuropatologijos ir vaizdinių metodų tobulėjimas patvirtino žinias, jog žala neuroaksonams ir jų žūtis prasideda, kartu su pirmaisiais ligos simptomais. IS pasireiškia heterogeniniais simptomais, ligos eiga ir išeitimis skirtingoms pacientų grupėms, ar tam pačiam pacientui ligos eigoje. Todėl IS skirstoma į atskirus fenotipus atsižvelgiant į ligos aktyvumą – klinikinių paūmėjimų dažnį, vaizdinių tyrimų duomenis, ligos progresavimą (5). Pirmiausia gali išsivystyti kliniškai izoliuotas sindromas (KIS), nustatomas išklausus paciento nusiskundimus ir objektyvia apžiūra įvertinant dažniausiai požymį, indikuojantį židininį, ar daugiažidininį uždegiminį demielinizuojantį CNS pažeidimą. Tai vienkartinis pažeidimas, kuris išsivysto ūmiai, ar poūmiai nesant karščiavimo, ar infekcijos ir trunka nemažiau 24 val. Pakartotinai atsiradęs pažeidimas ir paūmėjimas yra laikomas nebe KIS, o recidyvuojančia IS (6). Kliniškai IS paūmėjimas gali pasireikšti optiniu neuritu – vienu puse palaipsniui regėjimo praradimu, skausmingais akių judesiais, pakitusiu spalvų matymu ar daliniu skersiniu mielinu, charakterizuojamu palaipsniui išsivystančiu galūnių jutiminių, motorinių funkcijų pažeidimu, ar smegenų kamieno sindromu, kuriam būdinga diplopija, oscillopatija, veido jutimų sutrikimas, svaigimas ir disartrijsa (7,8). Atliekant objektyvią apžiūrą esant CNS pažeidimui, gali būti sumažėję lengvo prisilietimo, vibracijos, sąnarių pozicijos jutimai, o esant motoriniam pažeidimui dažnai stebimas padidėjęs spastiškumas, padidėjęs raumenų tonusas, silpnumas distalinėse galūnių dalyse, hiperrefleksija bei teigiamas Babinskio simptomas, o esant smegenų kamieno pažeidimui gali būti stebimas izoliuotas VI galvinio nervo pažeidimas, žvilgsnio sukeltas nistagmas ar internuklearinė oftalmoplegija (8). Dažniausiai IS pasireiškia dviem skirtingomis klinikinėmis formomis: recidyvuojanti - remituojanti forma (RR) su būdingais grįžtamais uždegiminiais paūmėjimais ir pirminė progresuojanti forma (PP), kuriai būdingas nuolatinis progresuojantis neurologinės būklės prastėjimas. RR yra dažniausias ligos fenotipas, būdingas 85-90% pacientų, o PP forma pasireiškia 10-15% sergančių IS (3). Per 15 metų nuo RR IS pradžios daugeliui pacientų forma gali virsti antrine progresuojančia (AP) IS. 4-15% RR IS pacientų pasireiškia itin agresyvi ligos eiga, pasižyminti staigia fizinio ir pažintinių funkcijų deficito akumuliacija (9,10). Jiems būdinga greitas nuolatinės negalios progresavimas, dažni negalios sukeliantys ligos paūmėjimai, nepilnas paūmėjimo metu netektų funkcijų atsistatymas ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo vaizduose fiksuojami didelio ligos aktyvumo požymiai. Visi

šie požymiai pasireiškia vartojant imunomoduliuojantį gydymą (IMG). Šie požymiai nurodo agresyvią ar itin agresyvią IS formą, tačiau vis dar trūksta mokslinio sutarimo, koks turėtų būti šios subformos apibrėžimas ir diagnostinės bei gydymo gairės (5).

IS diagnozės patvirtinimui reikalinga patvirtinti židininę demienilizuojančią patologiją, išplitusią bent į 2 atskiras CNS sritis – išplitimo erdvėje kriterijus. Pažeidimai turi įvykti ne tuo pačiu laiku – išplitimo laike kriterijus. Reikia ekskliuduoti alternatyvias diagnozes (11). Paūmėjimo metu didžiausios diagnostinės vertės tyrimas yra MRT su intraveniniu gadolinio kontrastavimu. Šiuo tyrimu gautuose vaizduose galima įvertinti židinių demielinizuojančius ir uždegiminius požymius bei įrodyti CNS židinių išplitimą pagal laiko ir erdvės kriterijus. IS diagnozės patvirtinimui pasitelkiama liumbalinė punkcija (LP), kurios metu gaunamas smegenų skystis (SS). Jame ieškoma intratekalinės imunoglobulinų sintezės požymių kiekybiškai – vertinant imunoglobulino G (IgG) indeksą, ir kokybiškai – vertinant oligoklonines juostas (OJ). Gali būti pasitelkiami elektrofiziologiniai tyrimai: vizualiniai sukelieji potencialai (VSP), sukelieji somatosensoriniai potencialai (SSSP), motoriniai sukelieji potencialai (MSP) arba vizualiniai sukelieji potencialai (VSP) (12). Diagnozė nustatoma remiantis 2017 m. atnaujintas McDonald's kriterijais, į kuriuos įeina klinikinių paūmėjimų skaičius, objektyviais duomenimis patvirtintų židinių pažeidimų skaičius, išplitimo laike ir erdvėje kriterijai. Diagnozei patvirtinti reikia ne mažiau nei 2 klinikinių paūmėjimų ir nemažiau nei dviejų židinių pažeidimų. McDonald kriterijai patenkinami patvirtinus 2 klinikinius paūmėjimus ir tik 1 židininį pažeidimą, esant duomenų apie praeityje buvusį židininį pažeidimą kitoje anatomicinėje vietoje. IS diagnozė taip pat patvirtinama nustatius 1 klinikinį paūmėjimą, 2 objektyviais klinikiniais duomenimis patvirtintus židinius pažeidimus ir papildomą išplitimo laike kriterijų, kuriam išpildyti be paūmėjimo pasikartojimo pasitelkiami MRT vaizdai ir OJ. IS diagnozė taipogi pagrindžiama įvykus 1 klinikiniam paūmėjimui, esant vienam patvirtintam židininiam pažeidimui bei papildomiems išplitimo laike ir erdvėje kriterijais. Išplitimas erdvėje patvirtinamas dar vienu klinikiniu paūmėjimu, pažeidžiančiu skirtingą CNS lokalizaciją arba MRT vaizdiniais duomenimis (6).

IS atkryčio metu pirmo pasirinkimo gydymas yra intraveninė metilprednizolono pulsterapija, skiriama nuo trijų iki penkių dienų. Jeigu paskyrus pulsterapiją, simptomai išlieka, ligos atkrytis vertinamas kaip steroidams atsparus – rekomenduojama eskaluoti gydymą atliekant plazmaferezės procedūras (13).

Ligą imunomoduliuojantis RR IS gydymas skiriamas remiantis dviem strategijomis – eskalacijos strategija (ESC) pradedant gydymą žemo ar vidutinio efektyvumo IMG vaistais ir eskaluoju gydymą aukšto efektyvumo vaistais, jeigu su pirmuoju nebuvo pasiekta remisija, bei

ankstyvo intensyvaus gydymo (AIG) strategija iškart gydymą pradedant aukšto efektyvumo vaistais. Pirmoji strategija yra taikoma dažniausiai naujai diagnozuotai IS gydyti, o antroji – tik pacientams su itin ryškiais klinikiniais požymiais ir radiologinių vaizdų pakitimais (14). ESC strategija grindžiama pirmos eilės vaisto saugumu, ankstyva agresyvaus gydymo strategija grindžiama negrįžtamo neįgalumo prevencija iškart skiriant didesnio efektyvumo gydymą. Pasirenkant tinkamą gydymą būtina įvertinti naudos – žalos santykį (15). Laiku paskirtas IMG gali padėti išvengti neįgalumo IS sergantiems pacientams, ypač pradėjus gydymą ankstyvoje ligos stadijoje. Vėluojanti ligos diagnostika gydymo pradžia turi neigiamų prognostinių pasekmių – didėja sunkių ligos paūmėjimų tikimybė, spartėja negalios progresavimas, taip par dažniau atsiranda nauji ir/ar aktyvūs pažeidimai MRT. IMG atidėjimas vieneriais metais didina riziką po aštuonerių metų pasiekti vidutinio lygio neįgalumą 7,4% (16).

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI

Atvejis A.

44 m. pacientė kreipėsi į bendrosios praktikos gydytoją Naujosios Vilnios poliklinikoje dėl dešinės veido pusės, rankos ir kojos aptirpimo, dešinės rankos silpnumo, galvos svaigimo bei sutrikusios pusiausvyros ir bendro silpnumo. Simptomai prasidėjo prieš dvi savaites bendru silpnumu ir koordinacijos sutrikimu, po kelių dienų atsirado dešinės pusės plaštakos silpnumas. Simptomams persistuojant, būklei negėrėjant atsiųsta į Vilniaus universiteto ligoninę Santaros klinikų priėmimo skyrių (VULSK PS).

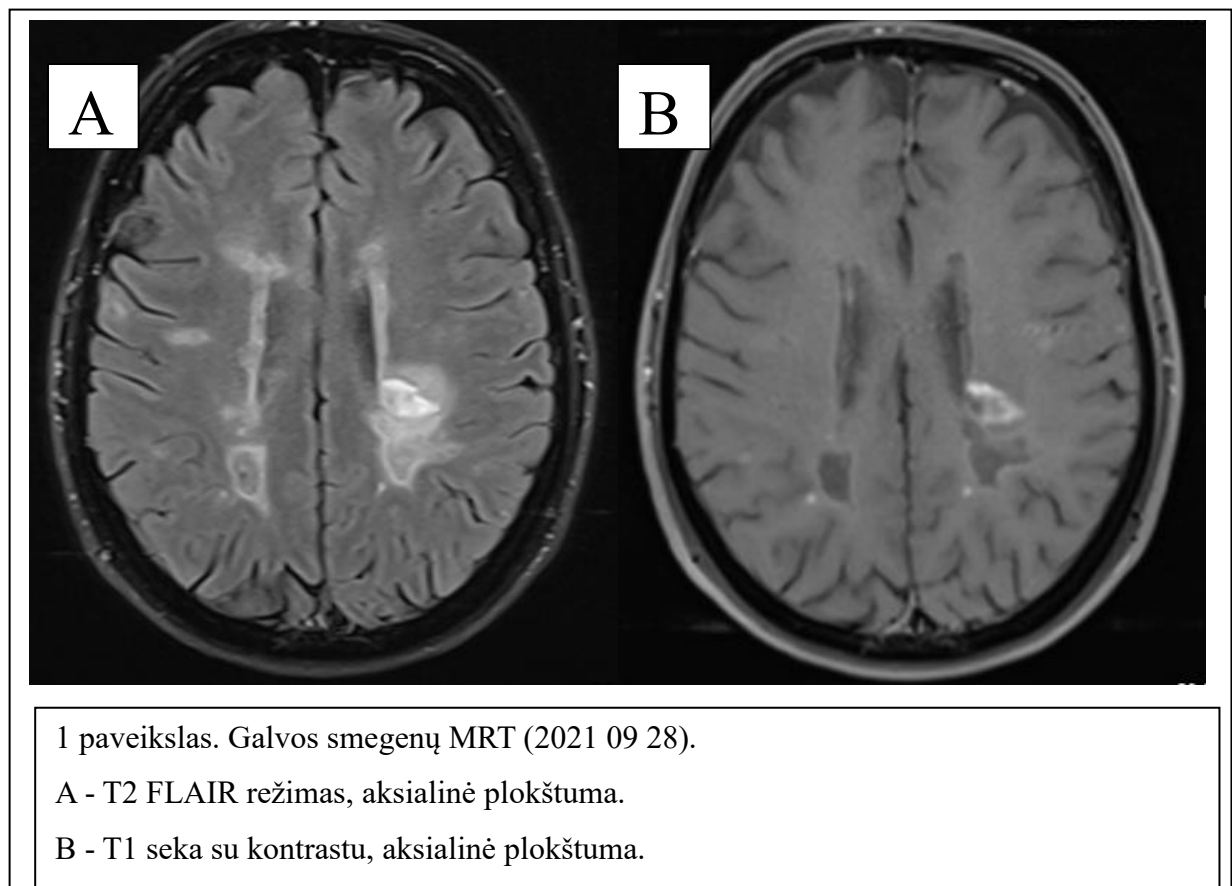
Pacientė iki susirgimo vaistų nevartojo, lėtinėmis ligomis nesirgo, skiepyta nuo erkinio encefalito, prieš 3 mėnesius atliktas vakcinavimas antra Moderna vakcinos prieš Covid-19 infekciją. Erkių įsisiurbimo nestebėjo. Pacientė atžymėjo alergiją amoksicilinui. Sirgimą tuberkulioze, hepatitu B, hepatitu C, ar žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) neigė.

2021 m. rugsėjo mėnesį pacientė atvyko į VULSK, konsultuota neurologo. Objektyvaus ištyrimo metu pacientė įvertinta kaip sąmoninga, kontaktiška, orientuota. Dešinė akis nekonvergavo, kitų cerebrolbulbarinių nervų (CBN) pakitimų nefiksuota. Dešinės rankose jėga distaliai – 4 balai. Dešinės kojos jėga distaliai ir proksimaliai – 4 balai. Kairių galūnių jėga buvo pakankama. Babinskio patologinis refleksas dešinėje, Bare mėginys tiek viršutinis, tiek apatinis – teigiami dešinėje. Dešinę kūno ir veido pusę apibūdina apibūdino kaip juntamą kitaip. Sausgysliniai antkaulio ir giliųjų sausgyslių refleksai aukštesni dešinėje. Piršto – nosies mėginys (PNM) iš dešinės pusės atliekamas netiksliai, kulno – kelio mėginys (KKM) dešinėje pusėje atliekamas su ataksija. PNM ir KKM kairėje pusėje atliekami patenkimai. Rombergo pozoje pacientė stovi stabiliai, apsunkintoje Rombergo pozoje fiksuotas nestabilumas. Meninginiai simptomai buvo neigiami. Atlikus būklės įvertinimą, pacientė hospitalizuota tolimesniam ištyrimui.

Atliktas galvos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas, siekiant atmesti tūrinį procesą galvos smegenyse. Galvos smegenyse ūmių pataloginio tankio židinių pakitimų, ar hemoragijos požymių nenustatyta, užfiksuotas leukoencefalopatijos vaizdas, nurodantis smegenų baltosios medžiagos pažeidimą.

Stacionare pacientei atlikta juosmeninė punkcija likvoro 0,351 g baltymo (norma - < 0,45g/l), 18 leukocitų/μl (norma - < 5 leukocitų/μl). Iširta dėl demienilizuojančių ligų: IgG indeksas – 0,69 (norma - <0,77). Smegenų skystyje elektroforezės tyrimu nustatyta intratekalinė imonoglobulinų G sintezė – teigiamos OJ. Atliktame somatosensoriniame sukeltojų potencialų tyrime (SSSP): abipusis

periferinis laidumo laikas normos ribose, centrinis laidumo laikas kairėje normos ribose, o dešinėje buvo prailgėjęs. Įtariant retrobulbarinį neuritą pacientė konsultuota oftalmologo, tačiau šiai ligai būdingų požymių nenustatyta: spalvų jutimas nesutrikęs, akių dugnuose regos nervo diskai riboti, gelsvos spalvos, matomas padidėjęs arterijų vingiuotumas, arterijų susiaurėjimas periferinėse dalyse. Židinių, ar kraujosrūvų tinklainėje nestebėta. Įtariant demienilizuojančią CNS ligą atlikta galvos smegenų MRT: galvos smegenų pusrutuliuose subkortikaliai ir jukstakortikaliai, periventrikuliai, *corona radiata*, *c. semiovale*, gumbure, statmenai *corpus callosum* ir jame matomi dauginiai įvairaus dydžio iki 3-35 milimetrų židiniai. Židiniai fiksuojami hipointensiniu signalu T1 sekoje ir hiperintensiniu signalu T2 tamsaus skysčio (dark fluid) sekoje. Židiniai periventrikuliai susilieja į didesnes zonas, dalis židinių turi degeneracijos požymių. Analogiškos struktūros smulkūs židiniai nustatyti smegenėlių pusrutulių požievyje, bei tilte. Įtariamas židinyss nugaros smegenų (NS) C3/C4 lygyje. *Corpus callosum* yra netolygiai išplonėjęs, matoma apie 10 židinių su kontrastinės medžiagos kaupimo požymiais: didesnieji k/m kaupia žiedu, dauguma jų išsidėstę periventrikuliai). Skilvelių sistema neišplėsta, vidurio struktūros nėra dislokuotos, subarachnoidiniai tarpai nedaug prasiplėtę. Pontocerebeliariniai kampai yra laisvi, hipofizė nepadidėjusi (1 paveikslas).



Pacientei diagnozuota IS. Pagal išplėstinę neįgalumo vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) - 3,0 balai. Lydinčios dianozės – hiperkalemija, popunkcinis likvoro hipotenzinis galvos skausmas. Paskirtas ir taikytas gydymas: metilprednizolono pulsterapija 1g 1 k/d į/v 3 d., virškinimo sistemos pažeidimo profilaktikai - omeprasolum 20 mg 1 k/d per os. Po likvoro punkcijos skirta fiziologinio Natrio Chlorido (0,9%) tirpalo 500 ml į/v. Galvos skausmo malšinimui paskirta vartoti Ultracod (paracetamolum 500 mg/codeinum phosphati hemhidratas) 1 tab. per os esant poreikiui. Pacientė konsultuota kineziterapeuto siekiant savarankiškumo, judėjimo funkcijų, apsitarnavimo funkcijų bei fizinės krūvio tolerancijose gerinimo.

Gydymo eigoje pacientės būklė pagerėjusi – fiksuotas mažesnis dešinės pusės galūnių nevikrumas ir tirpimas, pagerėjusi pusiausvyra. Pagerėjo dešinės pusės plaštakos jėga, nebėra teigiamo Bare mėginio dešinėje viršuje. Pacientei paskirtas antras reabilitacijos etapas biopsichosocialinėms ir sutrikusioms apsitarnavimo funkcijos gerinti, paskirtas vitaminas D 2000 TV per parą bei B grupės vitaminai. Po 6 savaičių paskirta gydytojo neurologo konsultacija būklės vertinimui, sprendimui dėl ligą moduluojančio gydymo rekomendacijų.

2021 m. lapkričio mėnesį pacientė atvyko konsultacijai po stacionarinio gydymo. Savijauta po gydymo pagerėjusi – atsistatė dešiniųjų galūnių jėga, pagerėjo pusiausvyra, dešinės akies konvergencija nežymiai sutrikusi, tačiau dinamikoje po suteikto gydymo ženkliai pagerėjusi.

2021 m. lapkričio mėnesį, praėjus savaitei po neurologo konsultacijos, būklė pablogėjo. Prasidėjo dešiniųjų galūnių nutirpimas, simptomatika dinamikoje progresavo. Diagnozuota itin aktyvi sparčiai besivystanti IS; paūmėjimas – dešinė hemihipestezija, EDSS - 3,0 balai. Suplanuotas konsiliumas Neurologijos centre dėl indikacijų IMG. Būklei blogėjant buvo sprendžiama dėl gliukokortikosteroidų pulsterapijos indikacijų. Surengtas gydytojų konsiliumas pateikė rekomandaciją, jog kartojantis paūmėjimams, esant labai išreikštiems pakitimams galvos smegenų MRT (daugybiniams aktyviems židiniams), likvoro tyrime esant OJ, bei patologiniams SSSP tyrimo radiniams, patvirtino IS, itin aktyvios sparčiai besivystančios RR IS diagnozę. Konsiliumo išvadose rekomenduojama pradėti gydymą monokloniniu antikūniu Okrelizumabu po 600 miligramų kas 6 mėn. į/v, gydymą kompensuoti iš Privalomojo Sveikatos Draudimo Fondo lėšų. Pacientė sutiko su gydymo planu, laikytis gydymo rekomendacijų.

2022 m. sausio mėn. pacientei skirta pirma okrelizumabo dozė (300 mg) su premedikacija - kortikosteroidais, peroraliniais antihistamininiais ir antipiretiniais vaistais. Infuzijos metu pasireiškė diskomfortas gerklėje, to pasekoje papildomai suleista Sol. Clemastini 2 mg į/r. Skyrus gydymą simptomai regresavo. Pacientė pasiskundė bendru nuovargiu, dešinės pusės galūnių silpnumu,

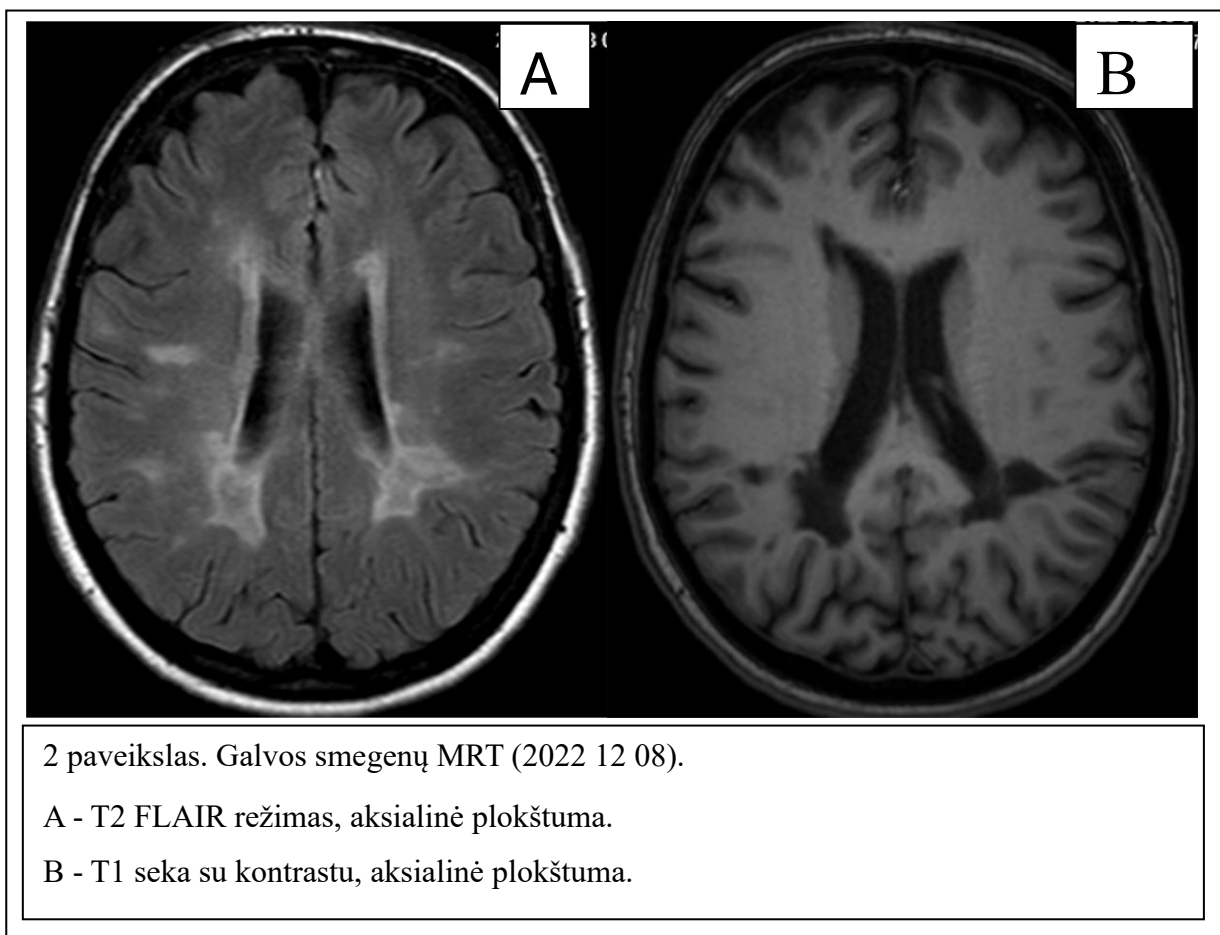
pusiausvyros sutrikimu. Objektivus įvertinimas: akių judesiai nesutrikę, dešinė akis nekonverguoja. Viršutinis Bare simptomas neigiamas, o apatinis Bare teigiamas dešinėje pusėje. Dešinės kojos raumenų jėga siekė 4 balus, kitų raumenų jėga – pakankama. Antkaulio ir giliųjų sausgyslių refleksai asimetriški, aukštesni dešinėje pusėje. Dešinėje pėdoje fiksuotas patologinis Babinskio refleksas. PNM dešinėje pusėje atliko su intenciniu tremoru, KKM dešinėje atliko su nežymia ataksija. Įvertintas EDSS išlieko stabilus - 3,0 balo. Paskirta oftalmologo konsultacija dėl išliekančios prastos regos dešine akimi. Paskirtos Amantadino hidrochlorido tabletės po 100 mg 2k./d per os.

Po dviejų savaičių skirta antra okrelizumabo dozė (300 mg). Infuzijos metu šalutinių reiškinių nepasireiškė. Pacientės būklė - be dinamikos, negalia išliko stabili - 3,0 balai pagal EDSS.

2022 m. liepos mėn. pacientei suleista trečia okrelizumabo dozė (600 mg), nepageidaujamų reakcijų infuzijos metu, ar po infuzijos suleidimo nefiksuota. Objektivus pacientės įvertinimas: akių judesiai nesutrikę, išliko dešinės akies nekonvergavimas. Bare simptomas yra neigiamas. Antkaulio ir giliųjų sausgyslių refleksai asimetriški – aukštesni dešinėje. Patologiniai Babinskio refleksai neišprovokuojami. Koordinaciniai mėginiai atlikti su pakitimais: PNM atliekant iš dešinės pusės stebėtas intencinis tremoras, o KKM atliktas su nežymia ataksija iš dešinės. Negalia, įvertinta pagal EDSS skalę, sumažėjo iki 2,0 balų.

2022 m. gruodžio mėn. atliktas pakartotinis galvos smegenų MRT tyrimas. Galvos smegenų supratentorinėje dalyje tiek subkortikaliai, tiek jukstakortikaliai matomi daugybiniai židiniai. Periventrikuliariai stebimi daugybiniai susiliejęs židiniai, dauguma židinių su centrine degeneracine zona. Matomi židiniai smegenėlių pusrutuliuose, centrum semiovale, didžiojoje smegenų jungtyje bei NS ties antru kakliniu segmentu (C2). Židiniai yra hipointensiniai T1 sekoje, hiperintensiniai T2 ir FLAIR sekose. Difuzijos restrikcijos reakcija neigiama, kontrastinės medžiagos nekaupia. Lyginant su 2021 m. MRT vaizdais, matomas didesnių, ryškiai hiperintensinių židinių, kaupusių k/m, sumažėjimas. Smulkieji židiniai kontrastinės medžiagos nebekaupia arba nebeužfiksuojami. Židiniai, nekaupę kontrastinės medžiagos, išlieka be pastebimų pakitimų. MRT dinamika teigiama, nėra židinių aktyvumo požymių (2 paveikslas).

2023 m. sausio mėn. pacientei suleista ketvirta okrelizumabo dozė (600 mg), nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Pacientė skundėsi bendru nuovargiu ir epizodiniu galvos svaigimu, o pusiausvyros sutrikimas ir dešinės pusės galūnių silpnumas regresavo. Objektivus pacientės įvertinimas: akių judesiai nesutrikę, išliko dešinės akies nekonvergavimas. Bare simptomas buvo neigiamas, antkaulio ir giliųjų sausgyslių refleksai asimetriški – aukštesni dešinėje. Patologinis



Babinskio refleksas buvo neigiamas, koordinaciniai mėginiai atlikti patenkinamai – intencinis tremoras ir nežymi ataksija regresavo. Negalia sumažėjo iki 1,5 balų EDSS skalėje.

2023 m. rugpjūčio mėn. pacientei suleista penkta okrelizumabo dozė (600 mg), nepageidaujamų reiškinių nepasireiškė. Pacientė skundėsi tik epizodiniu galvos skausmu, o bendro nuovargio nebepasireiškė. Objektivos apžiūros duomenys išliko nepakitę.

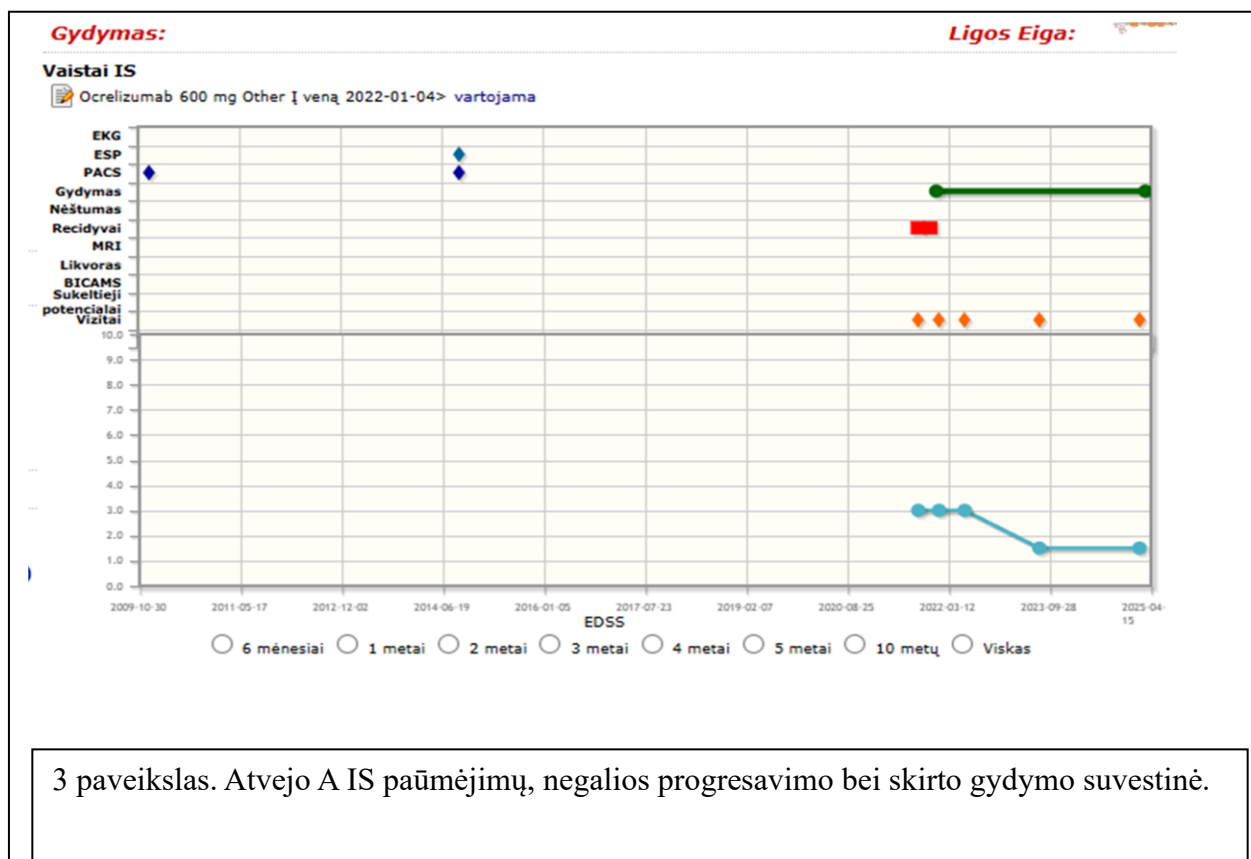
2024 m. pacientę pradėjo varginti spaudžiančio tipo skausmas krūtinėje nedidelio fizinio krūvio metu. Skausmas vargino lipant laiptais į antrą aukštą, sustojus praeidavo. Nusiųsta pas kardiologą į tretinio lygio ligoninę, kur echokardiografiškai nustatytas dviburis aortos vožtuvas, didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė. Pasirinktas chirurginis gydymas – dirbtinio mechaninio vožtuvo implantacija per dalinę sternotomiją. Po operacijos ir realibilitacinio gydymo pacientės bendra klinikinė būklė pagerėjo: nebėra hipertenzijos, sumažėjo tachikardija ir dusulys, išaugo fizinio krūvio tolerancija. Prieš operaciją ir pooperaciniu laikotarpiu IMG okrelizumabu nebuvo sustabdytas.

2025 m. vasario mėn. skirta VIII okrelizumabo dozė, gydymas tęsiamas okrelizumabo infuzijomis 600 mg kas 6 mėn

Nuo imunomoduliuojančio gydymo paskyrimo pradžios pacientės būklė yra stabili, išliko lengva negalia, dinamikoje sumažėjo nuo EDSS 3,0 iki 1,5 balo. paūmėjimų nėra. Pacientė jaučiasi gerai, retai pasitaiko epizodinis galvos svaigimas. Nusiskundimai pusiausvyros sutrikimu, bendru nuovargiu ir dešinės pusės galūnių silpnumu išnyko (3 paveikslas).

Atvejis B.

20 m. pacientas 2011 vasario mėn. tirtas Panevėžio Respublikinės ligoninės Nervų ligų skyriuje dėl naujai atsiradusio svaigimo ir dvejinimosi. Objektyviai stebėtas abipusis horizontalus nistagmas, dešinės veido pusės hipestezija, pėdų klonusai, teigiamas Babinskio simptomas abipus ir ataksija. Buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas – rasti daugybiniai demienilizacijos židiniai būdingi IS. Pacientas gydytas metilprednizolono pulsterapija, būklė gydymo eigoje žymiai pagerėjo.



2011 m. pacientas konsultuotas VUL SK konsultacinėje poliklinikoje IS kabinete, kur buvo patvirtinta IS diagnozė, paskirtas gydymas pentoksifilinu 400 mg 2 k/d. per os, rekomenduota vartoti vit D3 papildus. Atliktas regos sukeltųjų potencialų tyrimas (RSP) – nustatyta pailgėjusi P100 latencija kairėje, dešinėje latencija normali.

2012 m. balandžio mėn. pacientas gydytas Panevėžio RCL dėl naujo IS paūmėjimo. Pirmiausia pasireiškė plaštakų tirpimu - iš pradžių kairės pusės, vėliau ir dešinės pusės plaštakų nevikrumu, tapo

sunku atlikti smulkius judesius plaštakomis bei pirštais (sunku užsisiegti drabužių sagas), liemens nutirpimu žemiau krūtinės. Atliktas stuburo krūtininės dalies MRT su gadolinio kontrastu. Tyrimo vaizduose NS užfiksuotas demielinizacijos židinyss be kontrasto kaupimo požymių ties krūtininiu 12 - juosmeniniu pirmu slanksteliais (Th12-L1) (preminari diagnozė). Vertinta, jog diagnozė yra IS RR eiga; Paūmėjimas. Paūmėjimo gydymui paskirta metilprednizolono pulsterapija 1g 1k/d i/v 3 d.

2012 m. balandžio mėn. pacientas pervežtas į VUL SK Neurologijos skyrių dėl užsitęsusio paūmėjimo, gydymo plazmaferozėmis galimybių. Objektyviai fiksuotas horizontalus nistagmas į kairę pusę, sutrikę gilieji jutimai kairėje rankoje, sutrikęs vibracinis jutimas kairėje kojoje. Abipusis jutimų sutrikimas žemiau torakalinio aštunto NS segmento. Dubens organų funkcija nesutrikusi. Sausgysliniai refleksai gyvi, ryškesni kairėje pusėje, teigiamas Babinskio simptomas kairėje pusėje. Kairės rankos jėga distaliai (plaštakos jėga) – 3 balai, dešinės plaštakos jėga – 4 balai, kojų jėga abiejose pusėse – 5 balai. Kairėje kojoje fiksuojamas klonusoidas. PNM kairėje pusėje atliekamas su ataksija; KKM mėginys atliekamas su ataksija abiejose pusėse, ataksija ryškesnė kairėje pusėje. Negalia pagal EDSS skalę – 3,5 balo.

Pacientui skyriuje atlikta juosmeninė punkcija: smegenų skystyje nustatyta 0,531g/l baltymo (norma - <0,45 g/l), 11 leukocitų/ μl (norma - <5 leukocitai/μl), tirtas dėl demielinizuojančių ligų: IgG indeksas – 0,43 (norma - <0,77), paciento smegenų skystyje ir kraujo serume nustatytos teigiamos OJ, likvoro jų daugiau. Atliktas SSSP tyrimas – abipusis periferinis laidumas normos ribose, dešinėje centrinis laidumas – normos ribose, o kairėje galimai pailgėjęs, fiksuota asimetrija tarp dešinės ir kairės pusių, viršijanti normos ribas.

Stacionare taikytas gydymas plazmaferozėmis 1 k/d 6 d. Pridėtas imunosupresinis gydymas azatioprinu po 50 mg 2 k/d. Skausmo gydymui paskirtas karbamazepinas po 100 mg vakare, nuovargio korekcijai skirtas amantadinas 0,1 g 2 k/d per os. Suteiktos individualios kineziterapeuto paslaugos. Paciento būklė gydymo eigoje šiek tiek pagerėjo – sumažėjo dešinės rankos nutirpimas.

2012 balandžio mėn. gydytojų neurologų konsiliumas patvirtino galutinę diagnozę: IS. RR eiga; Užsitęsęs paūmėjimas; EDSS 3,5 balai. Nutarta, jog yra indikacijų ilgalaikiam IMG. Pasiūlytas gydymas s/c interferonu beta 1b (Betaferonu) 250 μg kas 2 d. arba dalyvavimas klinikiniame tyrime OPERA, kuriame skiriamas interferonas beta 1a (Rebif) po 44 μg 3 k./sav po oda arba Okrelizumabas po 600 mg kas 6 mėn. i/v..

2012 m. birželio mėn atliktas galvos smegenų MRT su intraveniniu kontrastavimu. Abiejų pusrutulių baltojoje medžiagoje periventrikuliai ir subkortikaliai, branduolių srityje, didžiojoje

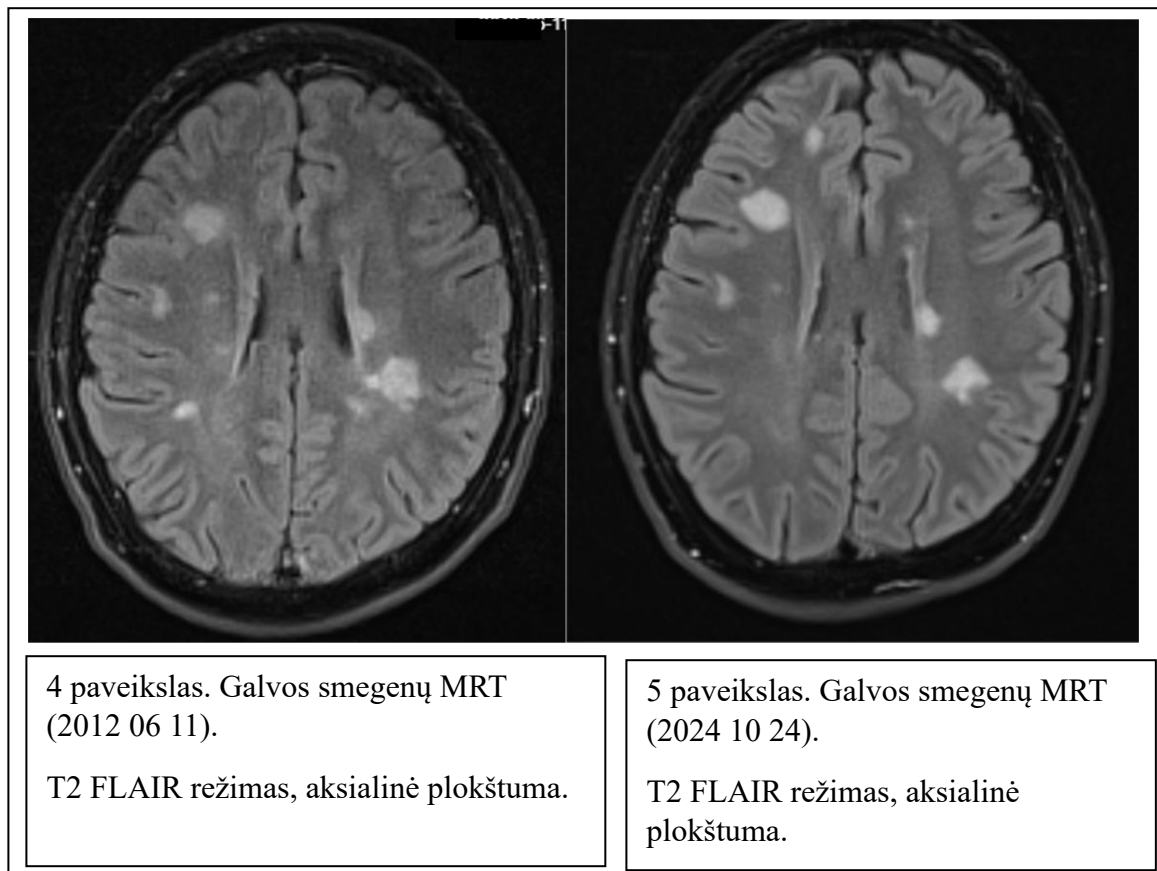
smegenų jungtyje, kamiene bei smegenėlių kojytėse matomi daugybiniai demielinizacijos židiniai. Židiniai nekaupiantys kontrastinės medžiagos (4 paveikslas).

2012 m. birželio mėn. pacientas pradėjo dalyvauti klinikiname tyrime OPERA, patvirtinus aktyvią ligos eigą. Skirtas gydymas Interferonum beta 1a (Rebif) 44 µg 3k./sav po oda vs Ocrelizumab infuzija po 600 mg kas 6 mėn. i/v.

2013 m. lapkričio mėn. pacientas atvyko 72 savaitės vizitui - planinei vaisto infuzijai. Objektyviai vertinant išliko jutimų laidinio tipo sutrikimas nuo krūtininio 8 segmento, kairysis hemisindromas, abiejų rankų parėzė bei ataksinis sindromas. Negalia vertinant pagal EDSS skalę sumažėjo nuo 3,5 iki 2,5 balo.

2014 m. balandžio mėn. prasidėjo atvira OPERA klinikinio tyrimo faze, kurioje skirtos intraveninės Ocrelizumabo infuzijos po 600 mg kas 6 mėn.

2014 m. lapkričio mėn. pacientas atvyko planinei ocrelizumabo (600mg) infuzijai. Nepageidaujamų reakcijų infuzijos metu, ar po jos nebuvo. Objektyviai vertinant išlieka jutimų laidinio tipo sutrikimas nuo krūtininio 8 segmento, kairysis hemisindromas, ataksinis sindromas, o abiejų rankų parėzė regresavo. Negalia vertinant pagal EDSS sumažėjo nuo 2,5 iki 2,0 balų.

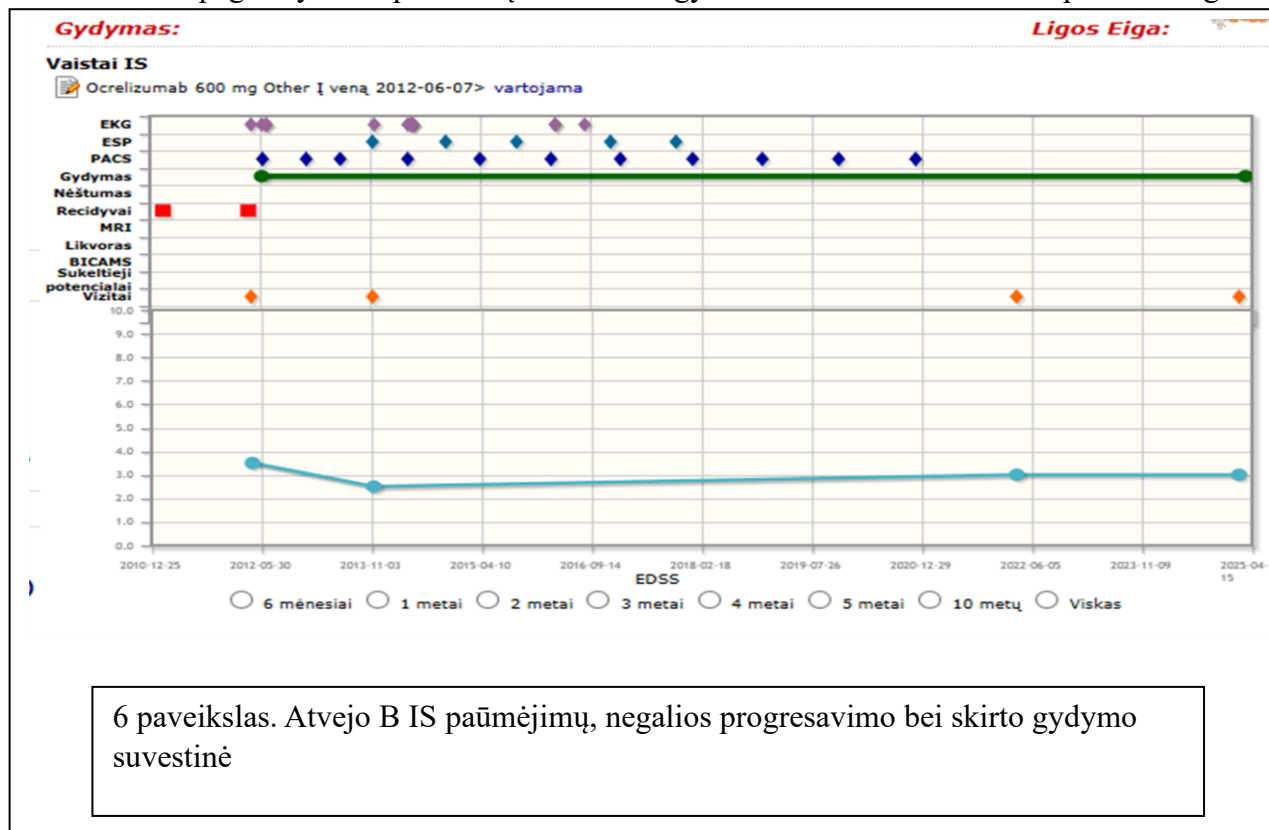


2018 m. spalio mėn. pacientas atvyko pakartotiniam vizitui. Objektiviai vertinant matomas lengvas ataksinis sindromas, dešinė hipestezija. Negalia pagal EDSS išlieka nepakitusi. Pacientui paskirta tab. Baklofeni 10 mg 1 k/d. ir B grupės vitaminai. Kas 6 mėnesius tęsiamos okrelizumabo infuzijos.

2020 m. tirtas kardiologo dėl kairiojo skilvelio silpnumo, ritmo sutrikimo, II-III laipsnio triburio ir mitralinio vožtuvų nesandarumo. Nustatyta aritmogeninė kardiomiopatija, dilatacinė kardiomiopatija. Atlikta kardioversija, paskirtas medikamentinis širdies nepakankamumo gydymas. Pakartotinai atliktas širdies ultragarsinis tyrimas ir širdies MRT su kontrastavimu - miokarde židinių pakitimų nenustatyta. Echoskopiskai stebima saiki kairio skilvelio dilatacija, vidutiniškai sutrikusi inotropija, reliatyvūs triburio ir mitralinio vožtuvų nesandarumai. Rimtos kardiologinės patologijos fone IS IMG nutrauktas nebuvo, tęsiamas pagal planą.

2022 m. kovo mėn. pacientas atvyko konsultacijai. Objektiviai apžiūrint stebimas nusistovintis horizontalus nistagmas, kojų raumenų jėga – 4 balai. KKM atliekant stebima ataksija, yra dešinių galūnių hipestezija, lengva apatinių galūnių paraparezė. Prisidėjus lengvai apatinių galūnių paraparezei, negalia vertinant pagal EDSS progresavo nuo 2,0 iki 3,0 balų.

Nuo 2014 iki 2024 m. kas 12 - 24 mėn. atlikti pakartotiniai galvos smegenų MRT su intraveniniu kontrastavimu pagal tyrimo protokolą. Rasti daugybiniai demienilinizaciniai pakitimai galvos



smegenyse be kontrastinės medžiagos kaupimo požymių. Lyginant kartotinius vaizdus – dinamikos nestebėta (5 paveikslas).

Nuo imunomoduliuojančio gydymo paskyrimo pradžios, pradėjus dalyvavimą OPERA tyrime paciento būklė yra stabili, paūmėjimai nesikartojo. Negalia nuo paskirto IMG per 2,5 metų sumažėjo nuo 3,5 iki 2,0 balų vertinant pagal EDSS skalę. Aštuonerius metus paciento būklė išliko stabili, o nuo 2022 metų išaugo iki 3,0 balų. Pacientas gydymą toleruoja gerai, šalutinių reiškinių nestebėta (6 paveikslas).

Atvejis C.

25 metų pacientė 2021 spalio mėn. kreipėsi į Panevėžio Respublikinę ligoninę dėl kairės rankos silpnumo, nutirpimo, dėl visiško negalėjimo jos valdyti. Pacientė tirta Nervų ligų skyriuje. Atliktas galvos ir kaklo MRT – galvos smegenų kamienne bei smegenėlėse aiškių židinių pakitimų neužfiksuota. Apimtoje viršutinėje kaklo dalyje NS įtariamai pavieniai hiperintensinio signalo židiniai T2 sekoje, taip pat stebimi abipusiai didžiuosiuose galvos smegenų pusrutuliuose. Aplink skilvelius požievis srityse, jukstakortikalai, šalia didžiosios smegenų jungties T2 sekoje matyti daugybiniai (virš 10-ies vienetų) hiperintensiniai židiniai, būdingi demielinizuojančiam procesui. Dalis židinių yra spindulinės krypties. Didžiojoje smegenų jungtyje alkūnės bei kamieno srityse galima įtarti kelis labai smulkius analogiško intensyvumo židinius T2 sekoje. Abipus pakaušinėse bei momeninėse skiltyse fiksuojami pavieniai smulkūs minimaliai sumažėjusios difuzijos židiniai. Patologinio kontrastinės medžiagos kaupimo galvos smegenyse nefiksuota (7 paveikslas).

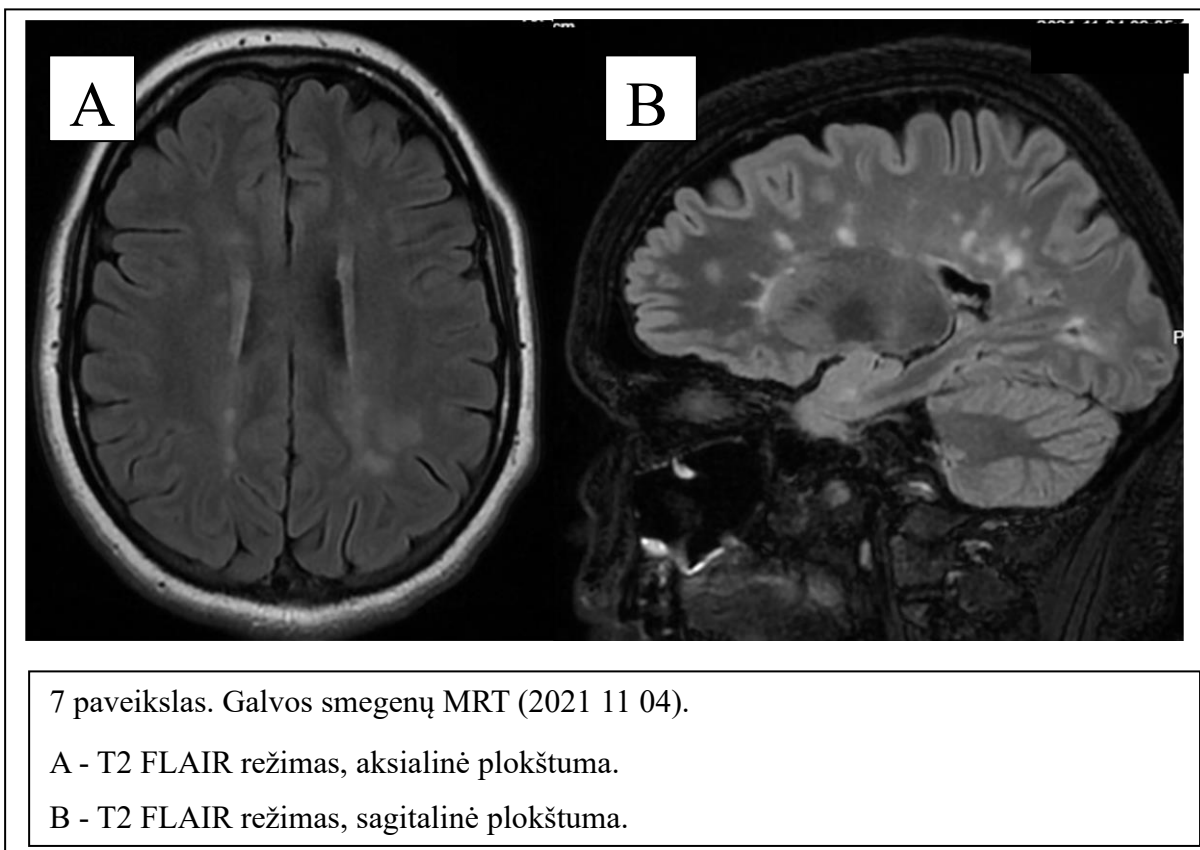
Stacionare pacientei atlikta juosmeninė punkcija, likvoro nustatytos OJ.

Nervų ligų skyriuje taikytas gydymas metilprednizolono pulsterapija 1g 1 k/d. per os, kurio pasekoje pacientės savijauta pagerėjo, simptomų išreikštumas nežymiai sumažėjo - pagerėjo kairės rankos raumenų jėga, plaštakos nutirpimas išliko be žymesnių pokyčių.

Ligos anamnezėje nurodoma, jog pacientė dėl keletą mėnesių trukusio kojos silpnumo konsultuota 2020 metais, simptomų epizodas įvertintas kaip galimai psichologinės kilmės.

Pacientei būdinga teigiama šeiminė anamnezė - seneliui nustatyta IS diagnozė (išsivystęs didelis neįgalumas, negali vaikščioti).

2021 gruodžio mėn. pacientė atsiųsta į VUL SK kontaktinei neurologo konsultacijai tolesniam ištyrimui, gydymo skyrimui ir stebėjimui. Kairės plaštakos nutirpimas išliko. Objektyviai vertinant CBN matomos sutrikusios sakados, kiti CBN be reikšmingų pokyčių. Raumenų jėga - pakankama, sausgysliniai refleksai aukštesni kairėje pusėje, PNM atliekamas su nežymia intencija iš kairės, abipus



fiksuota nežymi ataksija. Pado fiziologinis refleksas kairėje yra išnykęs. Pacientei pakartotinai diagnozuota IS, kairės rankos hipestezija, ataksinis sindromas, EDSS – 2,5 balai. Konsultacijoje paskirtas SSSP tyrimas dėl laidumo sutrikimų bei stebint demielinizuojančius židinius NS - akvaporino tyrimas optinio neuromielito spektro sutrikimų diferencinei diagnostikai.

SSSP tyrime periferinio ir centrinio nervinio laidumo pikų latencijos abipus normos ribose – centrinio laidumo sulėtėjimo nestebėta. Reikšmingos tarppusinės asimetrijos neregistruota.

2022 m. kovo mėn. pacientė konsultuota nuotoliniu būdu dėl naujai atsiradusių neurologinių simptomų bei galimo ligos paūmėjimo. Pacientė skundėsi pablogėjusia savijauta: jaučia elektros srovės pojūtį lenkiant galvą, keliaujantį kojomis, kaista pėdos, aptirpusi kairę koją. EDSS – 3,0 balai.

Paskirtas pentoksifilinas po 400 mg 2 k/d per os, B grupės vitaminai. Būklei progresuojant bus svarstoma dėl poreikio pulsterapijai. Būklei negerėjant ligos paūmėjimui gydyti paskirta metilprednizolono pulsterapija 1 g 1 k/d i/v 3 d. Po pulsterapijos pagerėjo kairių galūnių jėga, tačiau iki buvusio lygio neatsistatė.

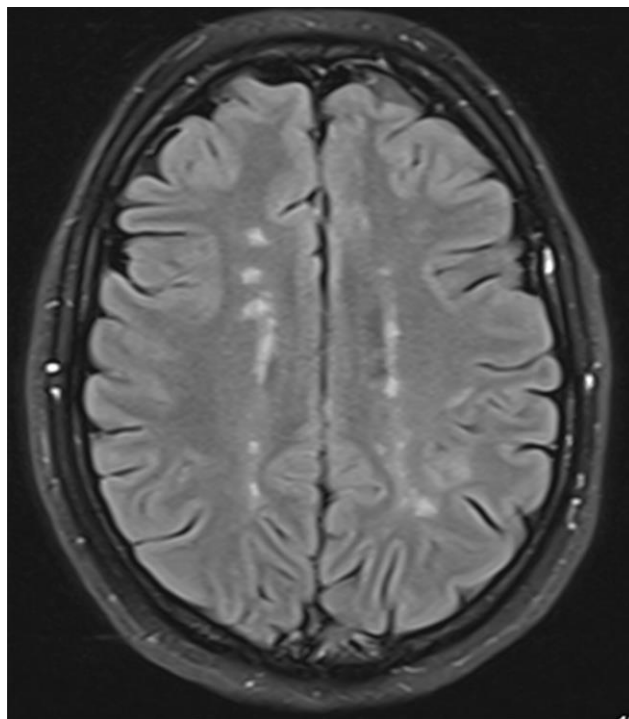
2022 kovo mėn. surengtas gydytojų neurologų konsiliumas - sprendimui dėl indikacijų pradėti ligą imunomoduliuojantį gydymą. Patvirtinta IS RR eigos diagnozė, rekomenduota skirti imunomoduliuojantį gydymą interferonu beta 1a (Rebif) po 44 µg 3k/sav. po oda. (s/c).

2022 m. rugpjūčio mėn. pacientė kreipėsi į VUL SK dėl 3 savaites trunkančio ligos paūmėjimo. Skundėsi kairių galūnių silpnumu, imperatyviu šlapinimusi. Objektyviai stebėtos sutrikusios sakados, kiti CBN be pakitimų, kairės rankos jėga proksimaliai - 4 balai, distaliai - 3 balai, kairės kojos jėga – 3 balai. Sausgysliniai refleksai aukštesni kairėje pusėje, abipus išnykęs fiziologinis pado refleksas. PNM atliko su intencija iš kairės pusės, KKM atlieka su ataksija abipus.

2022 m. rugsėjo mėn. surengtas gydytojų neurologų konsiliumas dėl tolimesnės ligos eigą IMG taktikos. Patvirtinta itin aktyvi sparčiai besivystanti sunki IS. Įvertinus tris paūmėjimus per metus (2021 10 mėn., 2022 03 mėn., 2022 08 mėn.) – rekomenduota pradėti gydymą monokloniniu anti CD-20 antikūniu okrelizumabu po 600 mg kas 6 mėn i/v.

2022 spalio mėn. pacientei intraveniškai suleista pirmą okrelizumabo dozę (300mg). Vaisto infuziją toleravo gerai, šalutinių reiškinių infuzijos metu bei po infuzijos nepasireiškė. Po dviejų savaičių skirta antra intraveninė okrelizumabo dozę (300 mg), šalutinių reiškinių nepasireiškė.

2023 m. spalio mėn. pacientei suleista ketvirta okrelizumabo (600 mg) infuzija. Infuziją toleravo gerai. Paskutinius 6 mėnesius būklė yra stabili. Vertinant objektyviai stebimos sutrikusios sakados. Kairės kojos ir rankos raumenų jėga – 4 balai, o dešinės pusės galūnių – 5 balai. Antkaulio ir giliųjų sausgyslių refleksai asimetriški, aukštesni kairėje pusėje. Atliekant kordinacinius mėginius stebima



8 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2024 12 17).

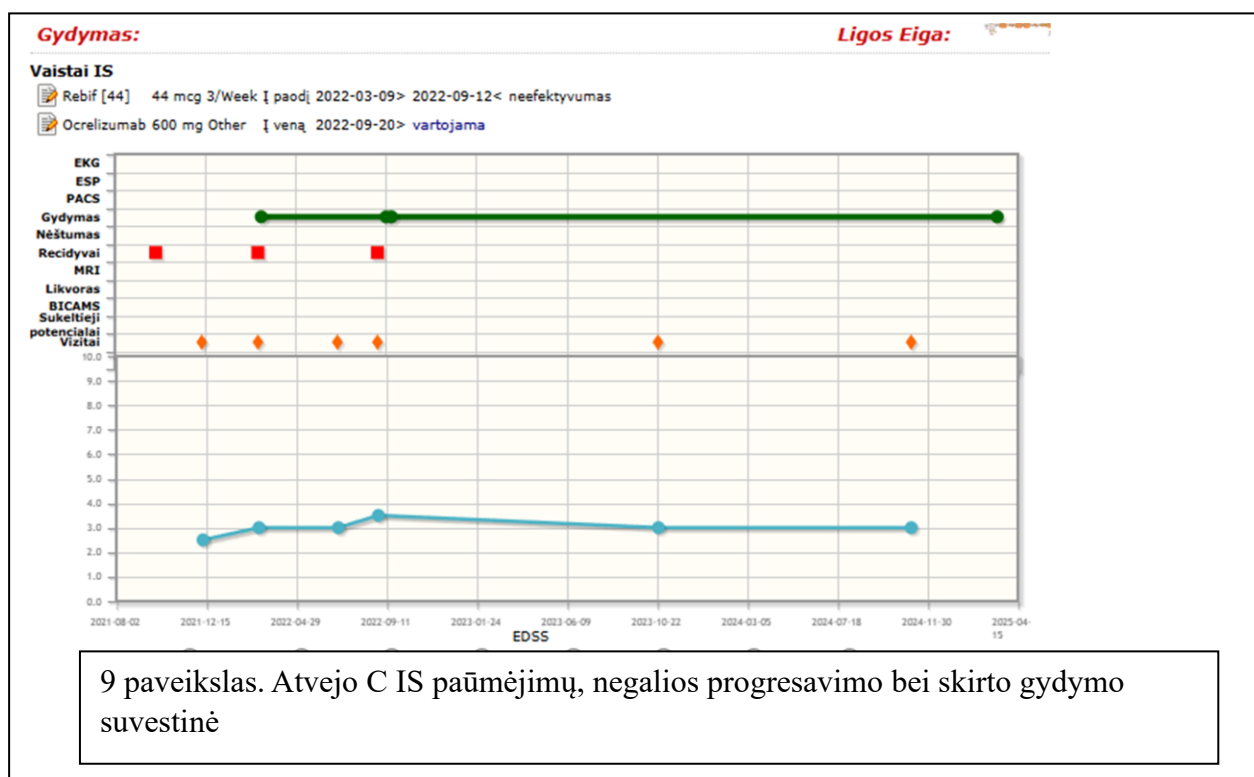
T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.

pakitimų: PNM atliekamas su intensiniu tremoru kairėje pusėje, su nežymia ataksija abiejose pusėse. Abipus yra išnykęs pado fiziologinis refleksas. Pacientę vargina imperatyvus šlapinimasis. Negalia vertinant pagal EDSS skalę – 3,0 balai.

2024 m. lapkričio mėn. skirta VI okrelizumabo dozė, gydymas tęsiamas okrelizumabo infuzijomis 600 mg kas 6 mėn.

2024 m. gruodžio mėn. atliktas galvos smegenų MRT tyrimas su gadolinio kontrastu. Vaizdas lygintas su 2021 lapkričio mėn. vaizdais. Galvos smegenų pusrutuliuose subkortikaliai ir jukstakortikaliai, giliojoje baltojoje medžiagoje, periventrikuliai, statmenai corpus callosum matomi dauginiai T1 sekoje hipointensiniai, o T2 dark fluid sekoje hiperintensinio signalo židiniai nuo 2 iki 16 milimetrų dydžio. Fiksuotos tokios pat struktūros židiniai kakliniuose C2 - C3/C4 NS segmentuose. Dalis židinių sumažėjo, dauguma nepakito, nustatytas naujas 7 milimetrų skersmens židiny dešinėje frontalinėje skiltyje. Židiniai nekaupia kontrastinės medžiagos, difuzijos restrikcijos požymių nėra (8 paveikslas).

Nuo IMG paskyrimo pradžios pacientės būklė yra stabili, lengva negalia (EDSS - 3,0 balai), paūmėjimų nėra. Pacientė jaučiasi gerai, atsiranda patirpimų, skausmų (9 paveikslas).



DISKUSIJA

Agresyvi IS – tai reta, bet sunkesnė IS forma, pasižyminti greitu ligos progresavimu, stipriais simptomais ir menku atsaku į įprastinį gydymą, tačiau agresyvios IS terminas nėra griežtai apibrėžtas, mokslinėje literatūroje vartojamuose terminuose gausu variacijų (17–20). Visgi daugumos šalių sutariama, jog agresyviai IS būdingi dažni ir sunkūs paūmėjimai, greitas negalios progresavimas, išreikštas pažeidimas galvos MRT bei menkas atsakas IMG. Agresyvi IS nėra prilyginama žaibinei IS, kuri pasižymi itin staigiu progresavimu, aukštu mirtingumu ankstyvajame ligos etape (21). Agresyvi IS taip pat turėtų būti netapatinama ir su į naviką panašios IS diagnoze, pasižyminčia į naviką panašiais židiniiais CNS (22).

2012 m. pavartotas labai aktyvios IS terminas, į kurio kriterijus patenka nesėkmingas konvencinis gydymas ir nevisiškas atsistatymas po reikšmingų ligos paūmėjimų, nemažiau nei 1 bent 3 milimetrų židiny, kaupiantis gadolinio kontrastinę medžiagą, bei teigiamas T2 hiperintensinių židinių progresavimas lyginant MRT pakartotinius vaizdus (23).

2013 m. mokslinėje literatūroje pradėtas vartoti agresyvios IS terminas. Agresyvios IS apibrėžimas priskirtas pacientams patenkantiems į tris kategorijas. Pirmoji - pacientai, kurių EDSS per penkerius metus nuo ligos pradžios pasiekia nemažiau nei 6 balai. Antroji – 40 metų pacientai, kurių EDSS pasiekia nemažiau 6 balų. Trečioji – pacientai, kurių RR IS trejų metų bėgyje išsivystė į AP IS (19). Piktybinės IS terminas apibrėžiamas kaip greitos progresuojančios eigos liga, sukelianti žymią negalią keliose neurologinėse sistemose arba reliatyviai ankstyvą mirtį netrukus po ligos pasireiškimo (24). Europos IS ir kitų neuroimunologinių ligų tyrimų komiteto (ang. The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS) darbo grupė siekė sukurti universalų agresyvios IS apibrėžimą (17). Pabrėžtas poreikis sukurti įrodymais pagrįsto, visuotinai priimto apibrėžimo svarbą ankstyvam šios IS subformos atpažinimui ir diagnostikai, tačiau bendro sutarimo rasti nepavyko. Turimi apibrėžimai yra netinkami greitiems, efektyviems klinikiniams sprendimams priimti, nes reikalauja ištęsto prospektyvaus arba retrospektyvaus ligos eigos įvertinimo (17).

Ankstyvas agresyvus IS gydymas gali būti naudingas agresyvios formos IS gydymui, todėl yra didelis poreikis atpažinti klinikinius požymius, galinčius nuspėti tokią ligos formą. Su agresyvios IS formos išsivystymu siejamas vyresnis nei 35 metų amžius, ligos pasireiškimo metu. Kitas aukštos rizikos požymis agresyviai IS išsivystyti - yra piramidinės sistemos pažeidimas pirmaisiais ligos

metais. Trečias identifikuotas požymis – negalios balas nemažesnis nei 3 balai pagal EDSS pirmaisiais ligos metais. Teigiamai įvertinus visus tris minėtus požymius, tikimybė išsivystyti agresyvios formos IS yra 32%. (25). A atvejis ligos pasireiškimo metu amžiaus kriterijų atitiko – pacientei buvo 44 metų IS diagnozės metu. Taip pat atitiko ir antrąjį kriterijų - piramidinės sistemos pažeidimus parodė lengvas dešiniųjų galūnių paralyžius, teigiamas Babinskio patologinis refleksas, bei teigiamas Bare simptomas, kurie buvo užfiksuoti pirmo paūmėjimo metu. Ligos pasireiškimo metu vidutinio sunkumo negalia pagal EDSS įvertinta 3,0 balai po 3 mėnesių pradėjus IMG EDSS sumažėjo iki 2,5 balų, o nuo 2023 m. (15 mėn po pirmo paūmėjimo – EDSS įvertintas 1,5 balo. Šis vienas prognostinis iš trijų minėtų agresyvios IS formos A atveju, nepataiko į duotąjį intervalą. B atvejis amžiaus kriterijaus neatitiko – pacientui buvo 21 metų diagnozės metu (mažiau nei 30 metų). Kaip ir A atvejui nustatyti piramidinės sistemos pažeidimo požymiai pirmų paūmėjimų metu – nustatytas teigiamas patologinis Babinskio refleksas bei klonusoidas. Išplėtinės neįgalumo skalės kriterijus pirmaisiais ligos metais priešingai nei A atveju atitiko duotąjį intervalą - 3,5 balai (daugiau nei 3,0 balai). C atvejis amžiaus kriterijaus taipogi neatitiko – pacientei diagnozės metu buvo 25 metų. Pirmaisiais ligos metais piramidinės sistemos pažeidimo simptomų – sumažėjusi kairiųjų galūnių raumenų jėgą, hiperrefksiški antkaulių ir giliųjų sausgyslių refleksai kairėje pusėje. Negalios kriterijus pirmaisiais ligos metais taip pat teigiamas - IS diagnozės metu nustatytas 2,5 balai, o tolesnių vizitų metų fiksuotas 3,0 balai, tačiau pirmųjų metų pabaigoje EDSS pasiekė 3,5 balo. Visi trys atvejai neatitiko visų trijų klinikinių požymių, apibrėžiančių agresyvios IS diagnozę.

IS diagnozė vis dar nustatoma remiantis 2017 m. McDonald (McDonald Criteria), nors ir 2024 m. buvo atnaujinta redakcija, tačiau dar nėra paskelbta ir plačiai įtraukta į diagnostinius protokolus. Remiantis 2017 m. kriterijų versija diagnozė patvirtinama nustačius nemažiau nei 2 klinikinius paūmėjimus ir nemažiau nei 2 židinius pažeidimus, kurie patvirtinami objektyviais klinikiniais duomenimis. Kriterijai patenkinami patvirtinus 2 klinikinius paūmėjimus ir tik 1 židininį pažeidimą, esant duomenų apie praeityje buvusį židininį pažeidimą kitoje anatomicinėje vietoje. IS diagnozė taip pat patvirtinama nustačius 1 klinikinį paūmėjimą, 2 objektyviais klinikiniais duomenimis patvirtintus židinius pažeidimus ir papildomą išplitimo laike kriterijų, kuris gali būti išpildomas dar vienu IS recidyvu arba MRT vaizdais, arba specifiskai likvoro nustatytomis OJ. IS diagnozė taip pat pagrindžiama įvykus vienam klinikiniam paūmėjimui, esant 1 objektyviais klinikiniais duomenimis patvirtintam židiniui pažeidimui bei papildomais išplitimo laike ir išplitimo erdvėje kriterijais. Išplitimas erdvėje patvirtinamas dar vienu klinikiniu paūmėjimu, pažeidžiančiu skirtingą CNS lokalizaciją arba MRT vaizdiniais duomenimis (6). A atveju pacientei IS diagnozė nustatyta įvykus

vienam klinikiniam paūmėjimui. Nustatyti ir 2 objektyviais klinikiniais duomenimis patvirtinti židininiai pažeidimai – ataksija ir dešinės pusės hemiparezė. Vieno paūmėjimo diagnozei neužtenka, todėl diagnozė pagrįsta ir išplitimo laike kriterijumi. Išplitimo laike kriterijų pavyko įrodyti nustatčius intratekalinę Ig sintezę – nustatčius teigiamas OJ SS. Išplitimą laiką taipogi įrodo MRT vaizduose nustatyti kontrastą kaupiantys ir kontrasto nekaupiantys židiniai. B atveju IS diagnozė buvo nustatyta McDonald kriterijų 2010 m. versija, į kurią teigiamos OJ SS nebuvo įtrauktos. Dėl šios priežasties, įvykus pirmam klinikiniam paūmėjimui, diagnozė negalėjo būti patvirtinta. Reikėjo laukti antro klinikinio paūmėjimo, kuris įvyko po 14 mėnesių. IS diagnozė atvejo B pacientui buvo patvirtinta remiantis įvykusiais dviem klinikiniais paūmėjimais ir objektyviais klinikiniais duomenimis patvirtintais židininiais pažeidimais - ataksija, kairės pusės vibracine ir giliųjų jutimų hipestezija, kaire hemiparaze, abipuse hipestezija žemiau krūtininio aštunto NS segmento. Atvejo C pacientei kaip ir A pacientei IS diagnozė nustatyta įvykus 1 klinikiniam paūmėjimui. Nustatyti židiniai pažeidimai – kairės rankos hipestezija ir kairės rankos plegija (galūnės visiškai negalėjo valdyti). Analogiškai kaip ir A atveju, buvo išpildytas išplitimo laike kriterijus, kai SS nustatytos teigiamos OJ. Skirtingai nuo A atvejo, pacientei C prieš vienerius metus buvo nustatytas kairės kojos silpnumas, trukęs keletą mėnesių – buvo įvertintas kaip psichologinės kilmės, tai galimai buvo pirmasis IS paūmėjimas.

2017 metų McDonald kriterijų versija pasižymi aukštesniu jautrumu, žemesniu specifiškumu ir panašiu tikslumu nuspėjant pakartotinį IS paūmėjimą, lyginant su 2010 metų versija. Remiantis šiais kriterijais žymiai didesnei pacientų daliai patvirtinama IS diagnozė kartu pasitelkus MRT vaizdą. Lyginant su 2010 metų versija, IS diagnozuojama 10 mėnesių anksčiau (11,26). B atveju pirmas ligos pasireiškimas KIS įvyko 2011 m., kai IS diagnostika rėmėsi 2010 metų McDonald kriterijais. 2010 metų versijoje nebuvo įtrauktos OJ, kaip IS išplitimo laike rodiklis. Norint patvirtinti IS ir pradėti IMG reikėjo sulaukti pakartotinio klinikinio IS paūmėjimo, kuris įvyko po 14 mėnesių. Atvejai A ir B buvo diagnozuoti remiantis 2017 metų kriterijų versija, kurioje teigiamas OJ rezultatas buvo reikšminga diagnostikos dalis. Pacientei A liga diagnozuota ir pradėtas gydymas IMG po 4 mėnesių nuo pirmo klinikinio paūmėjimo, o atveju C po 5 mėnesių nuo pirmo klinikinio paūmėjimo.

McDonald kriterijai nėra skirti IS diferencinei diagnostikai su kitomis demielinizuojančiomis CNS ligomis ir turėtų būti naudojami pasireiškus tipiskai IS, tik atmetus kitas galimas diagnozes (27). Nustačius atipiškų IS klinikinių, vaizdinių ar laboratorinių požymių, derėtų apsvarstyti papildomas ištyrimo galimybes, tokias kaip NS MRT tyrimas ar LP su SS ištyrimu. Galvos smegenų ir NS MRT tyrimas yra našiausias paraklininis tyrimas, kurio pagalba galima įvertinti tiek ligos išplitimą laike, tiek erdvėje (11). Rekomenduojama galvos MRT tyrimu su intraveniniu kontrastavimu iširti visus

pacientus, kuriems įtariama IS diagnozė. NS MRT turėtų būti atliekama, trūkstant duomenų tiksliai diagnozei nustatyti ar ligos pasireiškimas indikuoja pažeidimo vietą NS, ar esant PP IS eigai, ar vertinant IS nebūdingo amžiaus pacientą (6). A atveju pacientei buvo 44 metai, tai yra mažiau būdingas amžius IS pasireiškimui, todėl galėtų būti indikacija atlikti NS MRT. A atveju NS MRT neatlikta, nes jau pirmo IS atkryčio metu nustatyti ligos išplitimą laike patvirtinantys požymiai: ištirtame SS buvo teigiamos OJ ir galvos smegenų MRT daugybiniai židiniai, kaupiantys gadolinio kontrastinę medžiagą, ir dalis židinių, kurie kontrastinės medžiagos nekaupė. Gautų duomenų užteko diagnozei nustatyti. B ir C atvejais pacientams IS pasireiškė labiau tipiško amžiaus 20 ir 25 metų amžiaus, todėl pagal amžių rekomendacijos ištirti NS nėra. Tačiau atveju B kontrastinis krūtininės NS dalies MRT tyrimą buvo nuspręsta atlikti, nustačius abipusę hipesteziją žemiau aštunto krūtininio NS segmento. Nustatytas demielinizacijos židinis ties krūtininiu 12 – liumbaliniu 1 NS segmentu, nekaupiantis kontrasto. Atveju C galvos MRT apimtoje kaklinėje NS dalyje įtarti hiperintensiniai pavieniai židiniai T2 sekoje, tačiau atskiras NS MRT neatliktas, nes užteko klinikinių ir paraklinikinių duomenų IS diagnozei nustatyti: SS nustatytos teigiamos OJ patvirtino išplitimo laike kriterijų, taip pat fiksuoti daugybiniai židiniai galvos smegenų pusrutuliuose, kamiene ir šalia didžiosios smegenų jungties.

NS MRT tyrimas turi diagnostinę ir prognostinę reikšmę, nes židiniai NS yra itin specifiskas IS požymis. Dažniausiai IS židiniai pažeidžia trumpus segmentus NS. Esant dauginiams, ar naujiems židiniams didėja paūmėjimų rizika, didėja tikimybė negalios vystymuisi (11). A atveju NS MRT tyrimas atliktas nebuvo. B atveju nustatytas vienas didelis demielinizacijos židinis Th12 – L1 NS segmente. Aštuonerius metus gaunant IMG paciento būklė išliko stabili, IS paūmėjimai nesikartojo. Nuo 2022 metų paciento negalia vertinant pagal EDSS išaugo nuo 2,0 iki 3,0 balų prisidėjus lengvai apatinių galūnių paraparezei. Atveju C atskiras NS MRT neatliktas, įtarti pavieniai židiniai galvos MRT apimtoje kaklinėje NS dalyje. Buvo 1 ligos paūmėjimas skiriant gydymą interferonu-beta (Rebif), o skiriant IMG okrelizumabu būklė išliko stabili, negalios progresavimo nenustatyta.

Albumino bei Ig rodikliai tiek SS, tiek kraujo serume yra reikšmingi siekiant įvertinti, ar yra pažeistas kraujo - smegenų barjeras (KSB), ar vyksta intratekalinė Ig sintezė. KSB pažeidimą parodo padidėjęs albumino kiekis SS ir kraujo serume santykis (28). Padidėjęs rodiklis IS nėra būdingas, tačiau nežymus pažeidimas būna 20% atvejų. IgG indeksas – kiekybinis intratekalinės Ig gamybos įvertinimo rodiklis. Jis apskaičiuojamas lyginant SS ir serumo IgG koncentraciją su SS ir serumo albumino koncentracija. Žemesnė, nei 0,77 IgG indekso vertė laikoma norma – nustatoma 23,3% IS pacientų (29). Kokybiškai Ig sintezė vertinama atliekant OJ iš SS bei serume. 80-95% IS pacientų OJ

randamos teigiamos, tačiau tai nėra rodiklis išskirtinis tik šiai ligai (12,30). Visiems trimis atvejais nustatytos teigiamos OJ – A ir C atvejais tik SS, o B atveju ir serume. Visgi B atvejui jos vyravo smegenų skystyje, kas parodo intratekalinę produkciją. Teigiamas OJ tyrimas yra ypač vertingas ligos išplitimą laike patvirtinantis rodiklis, kai klinikinių požymių ir MRT vaizdų visuma, negali užtikrintai pagrįsti IS diagnozės (6).

Didelių dozių intraveniniai, ar peroraliniai gliukokortikosteroidai yra pirmas terapinis pasirinkimas, gydant IS paūmėjimą. Gliukokortikosteroidai sumažina paūmėjimų sunkumą, vertinant jį pagal EDSS, spartina pacientų atsigavimą po atkryčio sergant RR IS (31). Plazmaferezė naudojama pacientams po neveiksmingo gydymo gliukokortikosteroidais, kuriems išlieka sunkūs neurologiniai deficitai. Lyginant plazmaferezės efektyvumą demielinizuojančių CNS ligų sunkiems paūmėjimams gydyti, atliktas atsitiktinių imčių, imituojamos kontrolės, dvigubai aklas tyrimas. Plazmaferezės tyrimo metu buvo skirtos po nesėkmingo gydymo gliukokortikosteroidais. Vidutinis, ar didesnis gydymo efektas pasiektas 42,1 % atvejų aktyvaus gydymo grupėje ir 5,9 % imituojamos kontrolės grupėje. Daugumoje atvejų klinikinis būklės pagerėjimas pasireiškė po 3 plazmaferezės procedūrų. Nustatyta koreliacija tarp ankstyvesnio plazmaferezės procedūros atlikimo ir žymesnio paciento būklės pagerėjimo (31). A, B ir C klinikiniais atvejais paūmėjimų gydymas gliukokortikosteroidais – metilprednizolono pulsterapija 1g 1 k/d. 3 dienas. Dalinį ar pilną terapinį efektą pavyko pasiekti visiems paūmėjimams išskyrus klinikinio B atvejo antrąjį atkrytį, kai dėl persistuojančios neurologinės simptomatikos buvo pervežtas į tretinio lygio ligoninę dėl galimybių taikyti plazmaferezės procedūras. Taikant plazmaferezės procedūras buvo pasiektas dalinis būklės pagerėjimas.

Nėra tarptautinio sutarimo, kada reikia skirti agresyvų IS gydymą. Lietuvoje vadovaujamasi Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymais “Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašais” Pacientei A buvo paskirtas IMG okrelizumabu, kadangi pacientė atitiko sparčiai besivystančios sunkios RR IS kriterijų. Pacientė A per vienerius metu patyrė 2 negalia sukeliančius paūmėjimus, o MRT vaizduose nustatyti apie 10 vienetų židinių su kontrastinės medžiagos kaupimo požymiais. Pacientė C, kuomet gydymas buvo keistas į antros eilės, atitiko minėto įsakymo itin aktyvios RR IS eigos kriterijų. Pacientė C 6 mėnesius vartojant pirmos eilės IMG interferonu beta 1a (Rebif) po 44 µg. 3k/sav/po oda gydymą, pasikartojė vienas paūmėjimas, o galvos smegenų MRT vaizduose fiksuota daugybinių (virš 10-ies vienetų) hiperintensinių T2 sekoje demielinizacijos židinių.

Vyrauja dvi strategijos IS gydymui pasitelkiant IMG – eskalacijos strategija, kuri remiasi gydymo pradžia vidutinio efektyvumo vaistais, kurie pakeičiami aukštesnio efektyvumo preparatais tik nepasiekus ilgalakės remisijos, ir ankstyva didelio efektyvumo strategija, kurioje iškart naudojami aukšto efektyvumo preparatai stengiantis užtikrintai nuslopinti CNS uždegimą, kuris yra vyraujantis patofiziologinis mechanizmas ligos pradžioje. Daliai pacientų ligos remisiją pavyksta sėkmingai pasiekti naudojant vidutinio efektyvumo vaistus, jiems eskalacijos nereikia, tačiau daliai pacientų gali gydymas mažesnio efektyvumo vaistais neretai neleidžia pasinaudoti terapiniu “galimybių langu” ligos pradžioje, kas lemia didesnę neįgalumo progresavimą. Remiantis 2017 metais atliktos metaanalizės duomenimis, IMG efektyvumas stabdant ligos progresavimą labai ženkliai priklauso nuo paciento amžiaus – bendrai IMG efektyvumo negalios vystymuisi slenkstinė riba lyginant su placebo yra 53 metai, po kurių nėra statistiškai reikšmingų geresnių išėičių IMG vartojantiems pacientams. Didelio efektyvumo terapiniams preparatams, lyginant su vidutinio efektyvumo vaistais ši riba yra dar žemesnė – 40,5 metų (32). Atveju A pacientei paskirtas pirmas gydymas didelio efektyvumo anti-CD20 preparatu. Tuo metu pacientė buvo 44 metų amžiaus. Atveju B IMG interferonu-beta arba anti – CD-20 preparatu buvo pradėtas 21 metų amžiaus, o gydymas neabejotinai monokloniniu antikūniu 23 metų amžiaus. Atveju C gydymas didelio efektyvumo medikamentais pradėtas esant 26-ųjų metų. Remiantis 2019 metais atliktu kohortiniu tyrimu, AIG pranašumas – leidžia greičiau pasiekti rodiklį be ligos aktyvumo įrodymų (ang. *No evidence of disease activity*, NEDA), tačiau daliai pacientų sukeliamą ilgalaikę riziką sunkių nepageidaujamų reakcijų išsivystymui. Analizuojant ilgalaikes išeitis pagal pradinį gydymo strategijos pasirinkimą (ESC ar AIG) buvo vertintas negalios progresavimas, išreikštas EDSS pokyčiu, nuo IS pradžios. Kaip pagrindinė išeitis, lyginta EDSS ligos pradžioje su šiuo rodikliu penktais ligos metais. AIG grupėje vidutinis EDSS pokytis penkerių metų bėgyje buvo 0,3, o eskalavimo grupėje 1,2. Taip pat vertinta nuolatinė neįgalumo progresija (*Sustained accumulation of disability*, SAD), kurios medianinė vertė AIG grupėje ir ESC grupėse buvo atitinkamai 6 ir 3,1 metai (33). Observaciniame tyrime vertinta koreliacija tarp pradinio gydymo pasirinkimo (ESC ar AIG) ir rizikos išsivystyti AP IS susietų pacientų grupėse nustatyta, kad pacientai gavę pradinį gydymą didelio efektyvumo vaistais turėjo mažesnę riziką AP IS išsivystymui, nei grupė pacientų, pradėta gydyti vidutinio efektyvumo vaistais. Penktais ligos metais AP IS pirmoje grupėje išsivystė 7% pacientų, lyginant su 12% pacientų antroje tiriamojoje grupėje. Šis rodiklių skirtumas išliko ženklus ir 9-ais ligos metais su progresija į AP IS pirmoje grupėje, siekiančia 16%, o antroje net 27% (34). Nė vienam iš aprašytų klinikinų atvejų AP IS neišsivystė. Observacinis retrospektyvus tyrimas buvo atliktas siekiant išsiaiškinti, ar anksti paskirtas didelio efektyvumo gydymas (0-2 IS

metais) lyginant su vėlyvai paskirtu gydymu (4-6 IS metais) koreliavo su ilgalaikiu negalumo progresavimu. EDSS reikšmė AIG grupėje buvo mažesnė lyginant su antra grupe (EDSS: 2,2 ir 2,9 penktais metais, 2,3 ir 3,5 dešimtais metais). Tai rodo, kad anksčiau paskirtas gydymas didelio efektyvumo vaistais siejamas su mažesniu ilgalaikiu neįgalumu (35). A ir C atvejais gydymas AIG buvo paskirtas per pirmus dvejus metus: pirmuoju – po 3 mėnesių, o antruoju – po 11 mėnesių. Šie atvejai po AIG paskyrimo sekami mažiau, nei penkerius metus: A atveju daugiau nei 3 metus, o C – 2,5 metų. Šiais sekimo laikotarpiais atvejams A ir C negalia neprogresavo, paūmėjimų nebuvo. Dėl aklos OPERA tyrimo fazės B atveju nežinoma, ar iškart pradėtas AIG. Gydymas okrelizmabu galėjo būti pradėtas 14 mėnesių arba 38 mėnesiai nuo ligos pradžios. Paūmėjimų šiuo laikotarpiu nebuvo, per 11,5 stebėjimo metų nuo IMG paskyrimo, EDSS pakilo nežymiai (nuo 2,0 iki 3,0 balų). Observaciniame retrospektyviniame, kohortiniame tyrime RR IS pacientai į eskalacijos grupę, kuriems vidutinio efektyvumo vaistai keisti į didelio efektyvumo vaistus ne anksčiau nei 1 metai po paskirto pirminio gydymo ir AIG grupę, kuriai priskirti pacientai, iškart pradėti gydyti didelio efektyvumo vaistais, siekiant įvertinti ilgalaikius EDSS balo pokyčius gydymo eigoje abiejose grupėse. Vidutinis EDSS balo pokytis, palyginti su pradine reikšme, ESC grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis, nei AIG grupėje. Įvertinti vidutinių EDSS balų pokyčių, palyginti su pradine reikšme, skirtumai tarp grupių išaugo nuo 0,1 pirmais metais, iki 0,3 trečiais ir iki 0,67 dešimtais metais (14). Atvejais A ir C sekimo nuo AIG skyrimo pradžios negalia neprogresavo. C atveju pirmiausia buvo pradėtas gydymas vidutinio efektyvumo vaistu interferonu – beta1a, tačiau gydymas skirtas mažiau nei 12 mėnesių – po 6 mėnesių pakeistas į AIG okrelizumabu. Vieninteliu B atveju negalia vertinant pagal EDSS išaugo 1,0 balu.

Geriausias būdas įvertinti vaistinio preparato efektyvumą yra atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai. Tačiau dėl didelės IMG vaistų gausos RR IS gydymui šiais laikais nėra priimtina įtraukti placebo kontroliuojamą grupę tiriamųjų. To pasekoje, naujųjų IMG vaistų efektyvumas vertinamas pasitelkiant observacinius, palyginamojo veiksmingumo tyrimus, ar tyrimus su aktyvia kontrole. Tačiau observacinių tyrimų trūksta – dėl didelio ligos variabilumo (IS pasižymi labai individualia eiga), skirtingi centrai taiko nevienodą gydymo taktiką, o atliekami tyrimai dažnai būna mažos imties, todėl sudėtinga gautus tyrimo rezultatus pritaikyti visai IS pacientų populiacijai. Duomenys observaciniams tyrimams surenkami iš IS pacientų registrų. Surinkti duomenys daugiausia apima klinikinės vertės, tokias kaip recidyvai, ar EDSS vertė, o informacijos apie vaizdinių tyrimų rezultatus ir kitokios paraklinikinius duomenis nebūna, nors šie duomenys neretai daro įtaką gydytojų sprendimams. Pavyzdžiui, radiologinis IS aktyvumas gali lemti gydymo

eskalacijos sprendimus ar radiologiškai izoliuotas sindromas paciento gydymą iki simptomų pasireiškimo, taip išvengiant neįgalumo progresavimo (36).

Negalios pablogėjimas, aktyvūs židiniai MRT tyrimo vaizduose bei IS paūmėjimų pasikartojimas ar šių rodiklių deriniai yra nepakankamo IS terapinio gydymo efekto rodikliai. Jie pasitelkiami priimant sprendimą ar indikuotina eskaluoti gydymą kitu IMG vaistu. NEDA (nėra ligos aktyvumo įrodymų) – sudėtinis rodiklis, sudarytas iš trijų, arba keturių rodiklių, nurodančių visišką IS kontrolę. NEDA-3 dedamasias sudaro klinikinių paūmėjimų, patvirtintos negalios progresijos ir naujų ar aktyvių židinių MRT vaizduose nebuvimas (37). NEDA-4 papildomai vertina smegenų atrofiją, tačiau klinikinėje praktikoje tik NEDA-3 gali būti naudojamas kaip tikslas, leidžiantis nuspėti ilgalaikės negalios laipsnį. Tyrimų duomenys parodė, jog 5-7 metų laikotarpiu pavyko išpildyti NEDA-3 kriterijų 30-40% pacientų, gydytų monokloniniais antikūnais, 67% - penktaisiais ligos metais pacientų, gydytų autologine kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (38). Šio rodiklio prognostinė vertė žymiai sumažėja 7-10 metais – mažiau nei 10% pacientų šiuo laikotarpiu atitinka NEDA-3 kriterijus. Vertinant konkrečiai okrelizumabą ir natalizumabą RR IS gydymui trečiaisiais ligos metais NEDA-3 pavyko pasiekti atitinkamai 66% ir 68,2% pacientų (9,38). A atveju NEDA-3 skiriant AIG yra sėkmingai pasiekta. Per daugiau nei 3 metus sekimo nuo IMG pradžios negalia neprogresavo, o sumažėjo iki 1,5 balų vertinant pagal EDSS, paūmėjimų per šį laikotarpį nebuvo. Lyginant 2021 ir 2022 m. MRT vaizdais, matomas didesnių, ryškiai hiperintensinių T2 sekoje židinių, kaupusių k/m, sumažėjimas. Smulkieji židiniai k/m nebekaupia arba nebeužfiksuojami. Židiniai, nekaupę k/m, išlieka be pastebimų pakitimų. MRT dinamika teigiama, nėra židinių aktyvumo požymių. B klinikinis atvejis atitinka tik 2 iš trijų NEDA-3 kriterijų. Nuo IMG paskyrimo paūmėjimo nebuvo, kartotinais atliktuose MRT vaizduose dinamikos nefiksuota, tačiau EDSS išaugo nuo 2,0 iki 3,0 balų. C atveju nuo IMG okrelizumabu pradžios NEDA-3 yra pasiekta. Per 2,5 metų laikotarpį paūmėjimų nebuvo, negalia vertinama pagal EDSS išliko stabili (3,0 balai). Lyginant 2021 m. lapkričio ir 2024 m. gruodžio MRT vaizdus, atsirado naujas 7 mm židiny, tačiau pirmieji vaizdai atlikti dar iki IMG paskyrimo, todėl židiny galimai susiformavo iki AIG pradžios. Kiti židiniai sumažėjo arba liko stabilūs, kontrastinės medžiagos kaupimo požymių nėra.

Okrelizumabas yra genetiškai modifikuotas, rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas specifiskas CD20 molekulei, kuri ekspresuojama pre-B ląstelių, brandžių B limfocitų ir atminties B ląstelių paviršiuose. Okrelizumabas nesutrikdo įgyto humoralinio imuniteto, B limfocitų rezervų gebėjimo atsistatyti, nes plazminės ląstelės ir limfoidinės kamieninės ląstelės neturi išreikštos CD20 molekulės (39). Siekiant įvertinti okrelizumabo efektyvumą, buvo atlikti du vienodi atsitiktinės

atrankos, dvigubai akli daugiacentriai ir tarptautiniai tyrimai OPERA I ir OPERA II, kuriuose lygintas metinis recidyvų dažnis RR IS pacientų grupėms, kurioms skirtas intraveninis Okrelizumabas 600 mg kas 6 mėnesius, arba interferonas beta-1a (Rebif 44 µg) į paodį 3 kartus per savaitę. Okrelizumabą gavusių grupėje nustatyta 46-47% žemesnis metinis recidyvų dažnis. Antrinių išeičių rezultatai: 12 savaičių patvirtintų EDSS padidėjimas okrelizumabo grupėje buvo 34% mažesnis, lyginant MRT tyrimo vaizdus gadolinio kontrastą kaupiančių židinių sumažėjimas 90% bei mažesnis smegenų tūrio praradimas lyginant su interferoną gavusių pacientų 96 tyrimo savaitę. (39) Okrelizumabą vartojusiems pacientams dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo su infuzija siejamos reakcijos ir lengvos infekcijos. Pirmųjų stengiamasi išvengti prieš okrelizumabo infuziją skiriant premedikaciją gliukokortikosteroidais, antihistamininiais vaistais ir antipiretikais – dažniausiai paracetamoliu. Lengvos infekcijos gerai kontroliuojamos antibiotikais. A atveju suleidus pirmą okrelizumabo dozę atsirado diskomfortas gerklėje, kuris buvo sumažintas papildomai paskyrus antihistamininį preparatą. Pakartotinės infuzijos nepageidaujamų reakcijų neišprovokavo. B klinikiniu atveju dėl dalyvavimo OPERA tyrime pirmas 96 savaites nėra žinoma, ar pacientui buvo skiriamas interferonas, ar okrelizumabas, tačiau nuo 2014 m. pradėjus atvirą klinikinio tyrimo fazę, skiriant okrelizumabo infuzijas kas 6 mėn nepageidaujamų reakcijų, sietinų su vaisto infuzija, nefiksuota. C atveju nepageidaujamų reakcijų sietinų su okrelizumabo infuzija nenustatyta. Prieš pradedant gydymą okrelizumabu, ar kitu IMG preparatu reikia atmesti sirgimą virusinėmis ligomis bei aktyviu B hepatitu, nes pradėtas IMG gydymas didina hepatito B viruso reaktyvacijos riziką ir su Herpes virusu susijusių ligų manifestaciją. Gydymas šiuo anti-CD-20 preparatu itin retais atvejais gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų išsivystymą: tuberkuliozės reaktyvaciją, progresuojančios multifokalinės leukoencefalopatijos (PML) išsivystymą, galimai didėja onkologinių susirgimų rizika. Ilgalaikio anti-CD-20 gydymo saugumas ir nepageidaujamų reakcijų išsivystymo rizika nėra išaiškintas (2,36). Nė viename iš nagrinėtų klinikinių atvejų sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su IMG nebuvo. A ir B klinikiniais atvejais IMG okrelizumabu nebuvo sustabdytas ar nutrauktas diagnozavus sunkią kardiologinę patologiją. A atveju nustatyti dviburis aortos vožtuvas, didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė, kurių gydymui buvo atlikta dirbtinio aortos vožtuvo implantacija. Perioperaciniu laikotarpiu gydymas anti-CD 20 vaistinio preparato infuzijomis buvo tęsiamas be korekcijų. B atveju diagnozuota aritmogeninė ir dilatacinė kardiomiopatija, atlikta kardioversija, paskirtas medikamentinis širdies nepakankamumo gydymas. IS IMG nebuvo koreguotas, tęsiamas pagal planą. Nepertraukiamas gydymas okrelizumabu sudėtingų gretutinių patologijų fone pagrindžia vaisto saugumą.

Pirmieji IMG vaistai kelis dešimtmečius buvo interferonas beta ir glatiramero acetatas, kurie buvo skiriami nustačius RR IS diagnozę, t.y. pacientas turėjo patirti bent du ligos paūmėjimus. Interferonas beta ir glatimero acetatas yra imuninę sistemą veikiantys vaistai, pasižymintys vidutiniu efektyvumu ir stipriu ilgalaikiais tyrimais patvirtintu saugumu. Vis dėlto interferonas sukelia nepageidaujamų reakcijų - aminotransferazių padidėjimą, leukocitų, limfocitų, neutrofilų, trombocitų skaičiaus sumažėjimus, dažnesnę skydliaukės disfunkciją, retai sukelia trombotinę mikroangiopatiją (40). Interferonai beta ir glatiramero acetatas metinį paūmėjimų dažnį sumažina 30% atvejų, turėjo palankų efektą vertinant IS aktyvumą MRT vaizduose ir mažino ligos atkryčių sunkumą. Vienintelis interferonas-beta 1a turi teigiamą efektą lėtinantį, stabdantį ligos progresavimą (2). Klinikinio atvejo C gydymui buvo pasirinktas pradinis bazinis gydymas interferono beta 1a skiriant didelę dozę 44 µg po oda, 3 kartus per savaitę. Gydymas šiuo medikamentu nutrauktas po pusmečio ir eskaluotas gydymu okrelizumabu, įvykus trečiam ligos recidyvui.

IS sergantys pacientai įgyja neįgalumą dėl su atkryčiu susijusio pablogėjimo (ang. *Relapse Acquired Worsening, RAW*) arba dėl nuo atkryčio nepriklausomo progresavimo (ang. *Progression independent of relapse activity, PIRA*). RR IS pacientams net iki 50% sukaupto neįgalumo negalima susieti su RAW. Nuo atkryčio nepriklausomas neįgalumo progresavimas yra aktyvus procesas ne tik PP ir AP IS, bet ir RR IS nuo pat ligos pradžios (41). Klinikiniame atvejyje B paskirtas didelio efektyvumo vaistas okrelizumabas - gydymo eigoje septynerius metus atkryčių nebuvo. Galimai, kad negalios progresavimas nuo 2,0 iki 3,0 pagal EDSS yra sąlygotas PIRA.

2023 metais atliktame tyrime lygintos dvi pacientų kohortos, pirmoje okrelizumabas buvo paskirtas kaip pirmos eilės vaistais IS gydyti, o antroje kohortoje okrelizumabas paskirtas kaip antros, velėsnės eilės vaistas. Tarp grupių vertintas metinis atkryčių dažnis, vienerių metų hospitalizacijos dažnis bei su IMG nesusijusių ambulatorinių vizitų dažnis ir vertinti su IMG nesusiję sveikatos priežiūros kaštai. Metinis paūmėjimų dažnis pirmos eilės gydymo okrelizumabu grupėje buvo 0,2 mažesnis. Pirmosios grupės pacientai turėjo statistiškai reikšmingai mažesnę tikimybę būti hospitalizuoti vienerių metų bėgyje, mažiau ambulatorinių su IMG nesusijusių vizitų, mažesnius su IMG nesusijusių sveikatos priežiūros kaštus (42). Atvejo A pacientei pirmos eilės gydymui buvo paskirtas okrelizumabas, nuo gydymo paskyrimo per trejus metus nepasireiškė nė vienas IS paūmėjimas, nors ligos pradžioje trijų mėnesių laikotarpyje įvyko du atkryčiai. Atvejo C pacientei okrelizumabas paskirtas kaip antros eilės vaistinis preparatas po pirmos eilės gydymo interferonu beta 1a, po okrelizumabo paskyrimo per 30 mėnesių paūmėjimų nebuvo, nors per pirmus ligos metus užfiksuoti trys paūmėjimai, iš kurių vienas gydymo interferonu fone.

2022 metais atliktame tyrime nustatyta, jog IMG statistiškai reikšmingai sulėtina neįgalumo progresavimui. Negalios sukaupimas pagal EDSS nuo 1 iki 4 balų prailgėja 3,5 metais, o nuo 4 iki 6 balų prailgėja 1,4 metais. Tai parodo, kad didžiausią efektą IMG turi IS pradžioje (41).

Agresyvi yra reta, bet sunkesnė IS forma, pasižyminti greitu ligos progresavimu, stipriais simptomais ir menku atsaku į įprastinį gydymą, tačiau agresyvios IS terminas nėra griežtai apibrėžtas, mokslinėje literatūroje, trūksta bendro sutarimo dėl gydymo gairių.

IŠVADOS

Agresyviai IS būdingi dažni ir sunkūs paūmėjimai, greitas negalios progresavimas, išreikštas pažeidimas galvos MRT bei menkas atsakas IMG. Nėra bendro agresyvios IS apibrėžimo, o turimi apibrėžimai yra netinkami greitiems, efektyviems klinikiams sprendimams priimti, nes reikalauja ištęsto prospektyvaus arba retrospektyvaus ligos eigos įvertinimo. Ankstyvas agresyvus IS gydymas gali būti naudingas agresyvios formos IS gydymui, todėl yra didelis poreikis atpažinti klinikinius požymius, galinčius nuspėti tokią ligos formą. Vyrauja dvi IS gydymo strategijos: ESC ir AIG. Negalios pablogėjimas, aktyvūs židiniai MRT tyrimo vaizduose bei IS paūmėjimų pasikartojimas, ar šių rodiklių deriniai yra nepakankamo IS terapinio gydymo efekto rodikliai. Yra duomenų, kurie palankiau vertina AIG lyginant su tradicine ESC strategija.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dörr J, Paul F. The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Jun;17(6):25.
2. Amin M, Hersh CM. Updates and Advances in Multiple Sclerosis Neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023 Feb;13(1):47–70.
3. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Feb 4];44. Available from: [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)
4. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, Brunborg C, Berg-Hansen P, Moen SM, et al. Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry. *Front Neurol*. 2021 Jun 17;12:693017.
5. Correale J, Rush CA, Barboza A. Are highly active and aggressive multiple sclerosis the same entity? *Front Neurol*. 2023 Mar 3;14:1132170.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):162–73.
7. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015 Sep;5(9):e00362.
8. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med*. 2020 Jul 1;20(4):380–3.
9. Signoriello E, Signori A, Lus G, Romano G, Marfia GA, Landi D, et al. NEDA-3 achievement in early highly active relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with Ocrelizumab or Natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Jul;87:105594.
10. Dyczkowska K, Kalinowska A. Facts and myths about aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis — current state of knowledge and future perspectives. *Neurol Neurochir Pol*. 2024;58(6):548–56.
11. Rocca MA, Preziosa P, Barkhof F, Brownlee W, Calabrese M, De Stefano N, et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lancet Reg Health - Eur*. 2024 Sep;44:100978.
12. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;55(Suppl 1):S1–9.
13. Bunganic R, Blahutova S, Revendova K, Zapletalova O, Hradilek P, Hrdlickova R, et al. Therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis patients with an aggressive relapse: an observational analysis in a high-volume center. *Sci Rep*. 2022 Nov 1;12(1):18374.

14. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, Paolicelli D, Patti F, Zaffaroni M, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jan;14:17562864211019574.
15. Edan G, Le Page E. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which is Best for Patients? *Drugs*. 2023 Oct 1;83(15):1351–63.
16. Kaisey M, Solomon AJ. Multiple Sclerosis Diagnostic Delay and Misdiagnosis. *Neurol Clin*. 2024 Feb;42(1):1–13.
17. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler J*. 2020 Aug;26(9):1031–44.
18. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016 Jun;22(3):761.
19. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1192–8.
20. Menon S, Zhu F, Shirani A, Oger J, Freedman MS, Tremlett H. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017 Mar 1;23(3):456–63.
21. Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol*. 2009 Nov 1;31(4):439–53.
22. Algahtani H, Shirah B, Alassiri A. Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:72–9.
23. Saccardi R, Freedman M, Sormani M, Atkins H, Farge D, Griffith L, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler J*. 2012 Jun 1;18(6):825–34.
24. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907–11.
25. Malpas CB, Manouchehrinia A, Sharmin S, Roos I, Horakova D, Havrdova EK, et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020 May 1;143(5):1400–13.
26. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
27. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Sühs KW, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2025 Apr 16];10. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2019.00188/full>

28. Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Bellia C, Ciaccio M. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina (Mex)*. 2019 Jun 4;55(6):245.
29. Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2020 Jan 1;6(1):2055217319901291.
30. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Apr 12 [cited 2025 Apr 16];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00726/full>
31. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler J*. 2020 Aug;26(9):1045–63.
32. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Nov 10 [cited 2025 Apr 5];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2017.00577/full>
33. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):536–41.
34. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):175–87.
35. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):307–16.
36. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021 Jul;23(7):19.
37. Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, Morgan S, Halper J. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. *Neurol Ther*. 2023 Oct 11;12(6):1909–35.
38. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, Sormani MP, Filippi M, Rio J, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019 Jan 22;92(4):180–92.
39. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
40. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung HP. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol*. 2024;271(1):105–15.

41. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022 Sep 1;145(9):3147–61.
42. Geiger CK, Sheinson D, To TM, Jones D, Bonine NG. Real-World Clinical and Economic Outcomes Among Persons With Multiple Sclerosis Initiating First- Versus Second- or Later-Line Treatment With Ocrelizumab. *Neurol Ther*. 2023 Oct;12(5):1709–28.

PRIEDAI

Priedas 1. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas klinikinio atvejo aprašymui.

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

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

2025-02-28 Nr. SR- 1399
2025-02-25 Nr. GR-1893

rokas.klapatauskas@mif.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentas **Rokas Klapatauskas** rengdamas mokslinį darbą „Ankstyvas agresyvus išsėtinės sklerozės gydymas. Klinikinių atvejų serija“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė N. Giedraitienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santaros klinika g. 2,
LT-08006 Vilnius

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

Elektroninė svetainė: santa.lt
<http://ip.mifos@szm.lt>

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre.
Kodas 124364561. PVK mokesčio įmokos LT243645610