

Gerybinės eigos išsėtinė sklerozė: mitas ar realybė? (klinikinių tyrimų apžvalga)

J. Liutkienė
V. Budrys
R. Kizlaitienė

*Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika,
VUL Santariškių klinikų
Neurologijos centras*

Santrauka. Nėra abejonių, kad gerybinė išsėtinė sklerozė (IS) iš tiesų egzistuoja – tai ne mitas, tai realybė. Tačiau gerybinė IS yra ne stabili būklė, tai tarsi ligos tranzitorinė fazė. Tikrais gerybinės IS dažnis nėra žinomas. Manoma, kad maždaug ketvirtis visų išsėtine skleroze sergančių žmonių ligos eiga yra gerybinė. Literatūroje aprašoma daugiau nei 10 skirtingų gerybinės IS apibrėžimų. Dažniausiai naudojamas šis apibrėžimas: jei per daugiau nei 10 metų nuo pirmųjų IS simptomų atsiradimo pradžios EDSS išlieka 3, liga yra gerybinės eigos. Dalies pacientų būklė išlieka stabili daugelį metų ar labai palaipsniui progresuoja, kitiems išsivysto ryški negalia. Pagrindiniai gerybinės IS prognostiniai faktoriai: moteriška lytis; pirmosios remisijos trukmė > 1 m.; ligos pradžia iki 40 m. amžiaus; liga prasideda regos nervo neuritu; buvo vienas paūmėjimas per pirmuosius 5 metus. Tuo tarpu, piramidinė simptomatika ligos pradžioje yra susijusi su blogesne, linkusia progresuoti ligos eiga. Nėra įmanoma kliniškai patikimai nustatyti IS eigos pobūdį ankstyvajame ligos etape – per pirmuosius 5 ligos metus. Vienintelis statistiškai patikimas prognostinis IS eigos rodiklis yra EDSS vertė nuo ligos pradžios praėjus 10 metų. Kuo ilgesnė ligos trukmė ir kuo mažesnė fizinė negalia, tuo didesnė tikimybė, kad paciento būklė liks stabili ir neprogruos. Nei klinikinių, nei paraklinikinių duomenų neužtenka neabejotinai ligos eigai prognozuoti. Tikslinga nustatyti papildomus paraklinikinius ir genetinius kriterijus, padėsiančius prognozuoti individualią ligos eigą ateityje.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, gerybinė eiga, prognostiniai faktoriai, EDSS.

Neurologijos seminarai 2008; 12(37): 125–129

Išsėtinė sklerozė – tai demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais invalidumą. Tradiciškai skiriami šie ligos eigos variantai: recidyvuojanti-remituojanti, pirminė-progresuojanti, antrinė-progresuojanti ir recidyvuojanti-progresuojanti IS. Pastaraisiais metais vis plačiau skiriamas ligos eigą modifikuojantis (imunomoduliuojantis) IS gydymas. Tai reali viltis remituojančia-recidyvuojančia ligos eiga sergantiems ligoniams, kuriems, paskyrus gydymą interferonu -1a, 1b ar glatiramero acetatu, sumažėja recidyvų dažnis, demielinizacijos židinių galvos smegenyse skaičius ir jų atsiradimo dažnis (magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenimis). Įrodyta, kad, skiriant gydymą interferonu , negalia atsiranda vėliau, o atsiradusi progresuoja lėčiau. Visgi, imunomoduliuojantis

gydymas duoda laukiamą efektą toli gražu ne visiems pacientams, turi savo šalutinių reiškinių, yra labai brangus. Vis plačiau įsivyrėja nuomonė, jog tikslinga pradėti skirti imunomoduliuojantį gydymą kuo anksčiau – jau po pirmosios IS atakos (žodis „recidyvas“ reiškia pasikartojimą), esant CIS (clinically isolated syndrome – kliniškai izoliuotas sindromas). Tačiau mažai kalbama apie natūralios IS eigos įvairovę. Dalies IS sergančių pacientų ligos eiga yra gerybinė, liga progresuoja minimaliai, negalia vystosi lėtai ir yra neišreikšta. Svarstyta, ar tikslinga šiai pacientų grupei skirti imunomoduliuojantį gydymą tik diagnozavus ligą ar galima atidėti jį keleriems ar daugeliui metų. Todėl neretai iškyla paciento informavimo problema – ar konkretaus paciento atveju liga greitai progresuos, ar jis ilgai liks fiziškai aktyvus? Kada tikslinga pradėti gydymą? Visi šie klausimai skatina kalbėti apie natūralią ligos eigą, ligos eigos prognostinius faktorius tik pasireiškus pirmiesiems ligos simptomams.

Gerybinės IS koncepcija buvo suformuluota dar 1880 metais [1], tačiau pirmieji klinikiniai tyrimai, nagrinėję gerybinės eigos IS, pradėti tik 1959 metais ir sietini su Douglas McAlpine vardu [2]. Atsitiktinai autopsijų metu

Adresas:

*Justina Liutkienė
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 52 20, el. paštas: justina.liutkiene@gmail.com*

aptinkami demielinizacijos židiniai galvos smegenyse (be kliniškai išreikštos IS) patvirtina gerybinės eigos išsėtinės sklerozės egzistavimą [3, 4]. Šią prielaidą pagrindžia ir atliktų klinikinių tyrimų duomenys – maždaug 25–30% (5–40%) visų IS sergančių pacientų liga yra gerybinės eigos [5]. Tačiau visgi šiuos rezultatus vertinti vienareikšmiškai yra gana sudėtinga, kadangi įvairiuose tyrimuose skirtingai suprantamas pats gerybinės eigos IS apibrėžimas; reikšmingos įtakos tyrimų rezultatams gali turėti pacientų stebėjimo trukmės skirtumai. Pažymėtina, kad dažnai klinikiniai tyrimai atliekami specializuotuose IS centruose ar stacionaruose, kuriuose nesusiduriama su visa IS įvairove (dažniau gydomi sunkesnėmis, progresuojančiomis ligos formomis sergantys pacientai). Ir priešingai, vertinant pacientus bendruomenėje ar mažai specializuotuose centruose gali iškilti diagnostinių paklaidų tikimybė, pvz., šiuose centruose gali nebūti galimybių tinkamai patvirtinti IS paraklinikiniais tyrimų metodais – MRT, liumbaline punkcija, sukeltaisiais potencialais. Galiausiai, gerybine ligos eiga sergančius pacientus stebėti ilgesnį laikotarpį yra sudėtinga, nes, nesant ligos paūmėjimų, jie dažnai nutraukia dalyvavimą tyrime ir tai gali turėti reikšmingos įtakos galutiniams tyrimo rezultatams.

Dažniausiai, nepaisant keletu apribojimų, IS išeitims vertinti naudojama Išplėstinė negalios įvertinimo skalė – EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) (skalė nepakanamai jautri nuovargiui, kognityvinėms funkcijoms, psichosocialiniams ligos aspektams vertinti).

Literatūroje aprašoma daugiau nei 10 įvairių gerybinės IS apibrėžimų. Tik atsiradus gerybinės IS sąvokai, ji buvo apibrėžiama kaip „ligos eiga, kai, praėjus >10 metų nuo ligos pradžios, pacientas nėra visiškai sveikas, tačiau jo kasdienė darbinė ir buitinė veikla nėra suvaržyta“. Vėliau apibrėžimuose akcentuotas „sugebėjimas dirbti praėjus 20-čiai metų nuo ligos pradžios“ ar „minimali negalia praėjus mažiausiai 10 metų nuo ligos pradžios“ [6]. Dažniausiai šiuo metu naudojamas šis apibrėžimas: **jei per daugiau nei 10 metų nuo pirmųjų IS simptomų atsiradimo pradžios EDSS išlieka 3, liga yra gerybinės eigos** [7].

NATŪRALI IS LIGOS EIGA IR GERYBINĖS LIGOS EIGOS PROGNOSTINIAI FAKTORIAI, KLINIKINIŲ TYRIMŲ DUOMENIMIS

2001 metais *Multiple sclerosis* žurnale paskelbta G. Ramsaransing ir bendraautorijų sisteminė apžvalga [8], kurioje išsamiai nagrinėjami galimi ankstyvieji gerybinės IS ligos eigos prognostiniai faktoriai. Autoriai apžvelgė 1966–1999 metais Medline ir Embase duomenų bazėse publikuotus klinikinių tyrimų, vertinusių ankstyvus IS prognostinius faktorius, rezultatus. Gerybine IS vadinti atvejai, kai EDSS išlikdavo 3 praėjus mažiausiai 10 metų nuo pradinių ligos simptomų atsiradimo. Ramsaransing ir bendraatoriai, apibendrinami iki tol atliktų tyrimų duomenis, siekė išsiaiškinti, ar tokie prognostiniai faktoriai, kaip lytis, paciento amžius, kai pasireiškė pirmieji ligos

1 lentelė. **Gerybinės IS prognostiniai veiksniai (santykinė rizika (SR) >1 nurodo galimą gerybinę ligos eigą)** (Ramsaransing, 2001) [7]

Kriterijus	SR (95% PI)
Gerybinę ligos eigą prognozuoja	
Pirmosios remisijos trukmė > 1 m.	2,66 (1,88–3,77)
Ligos pradžia iki 40 m. amžiaus	2,04 (1,07–3,89)
Liga prasideda regos nervo neuritu	1,73 (1,27–2,35)
Vienas paūmėjimas per pirmuosius 5 ligos metus	1,62 (1,20–2,18)
Gerybinės ligos eigos prognozei įtakos neturi	
Moteriška lytis	1,28 (0,94–1,73)
Pirmieji ligos simptomai – sensoriniai	1,04 (0,71–1,53)
Pirmieji ligos simptomai – kamieniniai / smegenėliniai	0,96 (0,67–1,39)
Gerybinės ligos eigos prognozei prieštarauja	
Pirmieji ligos simptomai – piramidinė simptomatika	0,48 (0,32–0,71)

simptomai, pirmųjų simptomų pobūdis (optinis neuritas, piramidinė, kamieninė, smegenėlinė, sensorinė simptomatika), pirmosios remisijos trukmė, gali numatyti gerybinę ligos eigą ateityje.

Apžvalgos autoriai nurodytose duomenų bazėse aptiko aprašytus 53 originalius klinikinius tyrimus, nagrinėjusius IS prognostinius faktorius. Iš visų šių tyrimų tik 9 atitiko atrankos kriterijus (kituose tyrimuose buvo nepakankamai tiksliai apibrėžta gerybinės eigos IS sąvoka, nelyginama gerybinės eigos liga su ne-gerybine eiga, duomenys nepateikiami ar pateikiami nepakankamai tiksliai) – iš viso 2204 pacientai. Iš jų 589 pacientai (26,7%) sirgo gerybinės eigos IS. Nustatyta, kad gerybinę eigą prognozuoja: pirmosios remisijos trukmė > 1 m.; ligos pradžia < 40 m.; jei liga prasideda regos nervo neuritu; buvo vienas paūmėjimas per pirmuosius 5 metus. Tuo tarpu piramidinė simptomatika ligos pradžioje yra susijusi su blogesne, linkusia progresuoti ligos eiga (1 lentelė).

Apžvalgos autoriai teigia, kad ligos eigą galima būtų **tiksliau prognozuoti praėjus 5 metams nuo ligos pradžios**. Vienintelis paūmėjimas per 5 metus nuo ligos pradžios yra susijęs su geresne IS prognoze. Kurtzke ir bendraautorijų [9] atliktas klinikinis tyrimas patvirtina, kad minimali negalia (EDSS 2) praėjus 5 metams nuo ligos pradžios, taip pat piramidinių ir smegenėlinių simptomų nebuvimas galimai yra geresnės IS eigos prognostiniai faktoriai.

Autoriai pabrėžia, kad nei klinikinių duomenų, nei paraklinikinių tyrimų nepakanka, kad būtų galima numatyti gerybinę IS eigą.

S. J. Pittock ir bendraatoriai Olmstedo apygardoje 1991 metais tyrė IS sergančius pacientus, kurie šia liga sirgo jau 10 metų. Iš viso ištirti 162 IS sirgę pacientai, iš kurių 49 buvo gerybinės eigos (EDSS 4, kai liga trunka >10 metų). 2001-ųjų metų tyrimo tikslas [10] buvo įvertinti gerybine ligos eiga sergančių pacientų fizinę būklę dina-

mikoje po 10 metų (t. y. minimali ligos trukmė >20 metų). Vertinta ligos trukmės įtaka negalios vystymuisi. Tyrėjai nustatė, kad kuo *ilgesnė ligos trukmė ir kuo mažesnė fizinė negalia, tuo didesnė tikimybė, kad paciento būklė liks stabili ir neprogrsuos*. 4/14 pacientų (29%), kurių EDSS buvo 2 ir ligos trukmė < 5 metų 1991 m., 2001 m. tapo EDSS 6. Ir priešingai, nė vienam iš 39 pacientų, kurių EDSS buvo 2 ir ligos trukmė ilgesnė nei 5 m., 2001 metais neprireikė invalido vežimėlio, o vienas vaikščiojo pasiremdamas lazdele. 10/27 pacientų, kurių EDSS 1991 metais buvo 2,5–4 ir liga truko > 5 metų, po 20 stebėjimo metų EDSS tapo > 6. Todėl autoriai daro išvadą, kad gerybine IS vadintina tokia ligos eiga, kai EDSS yra < 2 praėjus 10-čiai ir daugiau metų nuo ligos pradžios. Jie turi mažesnę nei 10% tikimybę ryškiai negaliai išsivystyti.

Autoriai pabrėžia, kad *nėra įmanoma kliniškai nustatyti IS eigos pobūdį ankstyvajame ligos etape – per pirmuosius 5 ligos metus*. Tačiau manoma, kad, jeigu remituojančia-recidyvuojančia ligos eiga sergantis pacientas nurodo pirmą ligos ataką prieš 5 metus ir jo EDSS dabartiniu metu 2, yra > 90% tikimybė, jog per ateinančius 10 ir daugiau metų jo fizinė negalia bus neryški, o gyvenimo kokybė gera.

Sayao ir bendraautoriai [7] 2007 metais atliko retrospektyvinį ir prospektyvinį tyrimą, kuriame vertinama kohortos, sudarytos iš gerybinės IS kriterijus atitinkančių pacientų, ligos eigos dinamika. Pacientai atrinkti iš Britų Kolumbijos (Kanados provincija) IS klinikų duomenų bazės (200 pacientų, atitikusių Poserio kriterijus, kurių liga prasidėjo 1978–1984 metais). 98% pacientų diagnozuota remituojanti-reidyvuojanti ligos eiga. 10,5% pacientų liga prasidėjo motoriniais simptomais, 48,5% – sensoriniais, 17,5% – optine neuropatija, 17,5% – smegenėline, kamienine simptomatika ar ataksijos reiškiniais. Ligos eiga buvo pakartotinai įvertinta 2000–2006 m., t. y. praėjus 20 metų (± 2 metai). 46-iesiems tyrime dalyvavusiems pacientams (23%) buvo skiriamas imunomoduliuojantis gydymas. Visų pacientų EDSS, praėjus 10 metų (± 1 metai) nuo ligos pradžios, buvo 3 (gerybinė ligos eiga). Univariantinė statistinė tyrimo rezultatų analizė rodo, kad vyriška lytis, vyresnis amžius, kada prasidėjo liga, ir didesnis EDSS, nuo ligos pradžios praėjus 10 metų, yra blogesnės prognozės požymiai. Tuo tarpu, multivariantinės analizės duomenimis, vienintelis statistiškai patikimas prognostinis IS eigos rodiklis yra EDSS vertė, nuo ligos pradžios praėjus 10 metų. Tyrimo metu nustatyta, kad pacientai, kurių EDSS išlieka 3 per 10 metų nuo ligos pradžios, turi 50% tikimybę, jog liga išliks gerybinės eigos po 20 metų nuo ligos pradžios: 52,1% eiga išlieka gerybinė, EDSS 3, o 21,3% eiga progresuoja, EDSS tampa 6, jei po 10 metų ligos pradžios EDSS išlieka 2, tai po 20 metų nuo ligos pradžios yra 68% tikimybė, kad liga neprogrsuos ir liks gerybinės eigos; jeigu po 10 metų nuo ligos pradžios EDSS yra 1, tai esama net 89% tikimybė, kad liga liks gerybinės eigos (2 lentelė).

Nenustatyta ryšio tarp ligos manifestavimo simptomų ir ligos eigos ateityje. Dauguma pacientų (43/46), kuriems buvo skiriamas imunomoduliuojantis gydymas, pradėjo jį

vartoti jau po to, kai buvo priskirti gerybinės IS eigos grupei, t. y. praėjus > 10 metų nuo ligos pradžios. Šioje grupėje 19 pacientų (41,3%) ligos eiga išliko gerybinė ir po 20 metų stebėjimo, o 27-ųjų pacientų (58,7%) liga progresavo.

Tyrimo autoriai siekė išsiaiškinti, ar EDSS 2 rodiklis, praėjus 10 metų nuo ligos pradžios, yra patikimesnis ligos eigos prognostinis faktorius nei EDSS 3. Visgi, statistiškai patikimos tendencijos šiame tyrime nepastebėta.

Vienas iš naujausių 2008 metų gegužės mėnesį *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* publikuotas L. Costelloe ir bendraautorių atliktas tyrimas, kuriame nagrinėjamos gerybinės IS išeitys ilgalaikio stebėjimo metu [11]. Tyrėjų tikslas buvo įvertinti IS sergančių pacientų kohortos, iširtos 1985 metais, ilgalaikes išeitis ir numatyti galimus IS eigos prognostinius faktorius. 1985 metais iširti 436 pacientai, sergantys galima IS, iš kurių 53 pacientai (38%) atitiko gerybinės IS kriterijus (EDSS 3, o nuo ligos pradžios praėjus daugiau nei 10 metų), o 30-ies pacientų (21%), praėjus daugiau nei 10 metų nuo ligos pradžios, EDSS buvo 2. Iš šių 53 gerybinės eigos pacientų keturi nutraukė dalyvavimą tyrime, o dviem buvo nustatytos kitos ligos.

Lyginant 53 gerybinės eigos pacientus su 88-iais, kurių ligos eiga nebuvo gerybinė, 1985 metų duomenimis, pastebima, kad gerybinės IS grupėje yra daugiau moterų ($p = 0,07$). Gerybinės eigos pacientai IS suseraga ankstyvesniame amžiuje ir jų laikas tarp pirmojo ir antrojo ligos paūmėjimo yra daug ilgesnis. Pritaikius daugiavariantinę statistinę analizę, paaiškėjo, kad tik moteriška lytis (SR 0,4, 95% PI: 0,17–0,91) ir ilgesnis laikotarpis tarp paūmėjimų (SR 0,98, 95% PI: 0,98–0,99) prognozuoja geresnę ligos prognozę 10-ies pirmųjų ligos metų laikotarpiui.

Šie pacientai stebėti 21 metus (iki 2006 m.), jų būklė vertinta pagal EDSS skalę.

Iš 1985 metų kohortos, pakartotinai vertintos 2006 metais, 40 iš 356 (11%) pacientų atitiko gerybinės IS kriterijus (EDSS 3, praėjus daugiau nei 20 metų nuo ligos pradžios). Iš šių 40 pacientų, 7 atitiko gerybinės ligos eigos kriterijus ir 1985 m. (15%), kitiems 33 pacientams IS požymiai per 10 stebėjimo metų nepasireiškė. 1985 m. nagrinėtų prognostinių faktorių univariantinė ir multivariantinė analizė parodė, kad su *ilgalaike palankia ligos prognoze susijusi moteriška lytis, jaunesnis amžius, kada pasireiškė*

2 lentelė. Tikimybės, kad IS išliks gerybinės eigos po 20 metų, priklausomybė nuo EDSS vertės 10-aisiais ligos metais (pagal Sayao, 2007) [7]

EDSS (10 m.)	Dalis pacientų, kurių ligos eiga išlieka gerybinė (20 m.)
2,5 (168)	56%
2 (126)	68%
1,5 (92)	73%
1 (41)	89%
0 (19)	94%

kė pirmieji ligos simptomai ir motorinių simptomų nebuvimas ligos pradžioje.

Taigi, tai yra ilgiausias iki šiol publikuotas 47 gerybinės IS atvejų kohortos stebėjimas. Tik 15% (95% PI: 6–26%) visų gerybinės IS pacientų eiga liko gerybinė stebėjimo pabaigoje. Stebėjimo laikas yra 31 metai. Autoriai lygina savo duomenis su A. Sayao ir bendraautorių duomenimis (88 iš 169 (52%) pacientų liga išliko gerybinės eigos praėjus 20 stebėjimo metų) ir S. J. Pittock duomenimis (34 iš 47 (72%) pacientų liga išliko gerybinės eigos praėjus 20 stebėjimo metų) ir teigia, kad šiuos skirtumus galima paaiškinti ilgesne jų tyrimo metu vykusio stebėjimo trukme – kuo ilgiau pacientai stebimi, tuo didesnė tikimybė, kad liga progresuos, ir mažesnė tikimybė jai išlikti gerybinės eigos. Autoriai pripažįsta tyrimo trūkumus – 1985 metais buvo tiriami *galima (įtariama)* IS sergantys asmenys, kuriems tyrimo eigoje diagnozuotos kitos ligos; dalis pacientų mirė ir jų nepavyko pakartotinai iširti 2006 m., nėra žinoma, kiek pacientų stebėjimo laikotarpiu vartojo imunomoduliuojantį gydymą, kuris reikšmingai galėjo iškreipti tyrimo rezultatus.

GERYBINĖS IS KOGNITYVINIAI IR PSICHOSOCIALINIAI ASPEKTAI

IS yra liga, kuri ne tik fiziškai suluošina, tačiau turi įtakos ir psichosocialiniam ligonių aktyvumui. Kalbant apie IS ir gerybinę jos eigą, dažniausiai pabrėžiama ligos įtaka motorinėms funkcijoms ir tarsi užmirštami kiti ne mažiau svarbūs ligos aspektai, tokie kaip kognityviniai sutrikimai. Pripažįstama, kad kognityviniai sutrikimai, sergant IS, yra labai svarbi ligos sudėtinė dalis, pasireiškianti net 40–65% ligonių. Klinikinių tyrimų, nagrinėjusių kognityvinių sutrikimų dažnį sergantiems IS, duomenys nėra vienareikšmiai. Šie sutrikimai nustatomi ir pacientams su kliniškai izoliuotais klinikiniais sindromais (CIS), ir pačioje ligos pradžioje, ir pacientams, kuriems neseniai nustatyta remituojanti-recidyvuojanti ligos eiga ir neišreikšta fizinė negalia. Esama patikimų įrodymų, kad kognityviniai sutrikimai mažiau išreikšti remituojančia-recidyvuojančia IS sergantiems pacientams, palyginus su sergančiais antrine progresuojančia ligos eiga. Amato ir bendraautoriai [12] 2006 metais *Journal of Neurology* aprašė gerybinės eigos IS psichologinius ir socialinius aspektus klinikinėje kohortoje, sudarytoje iš 163 gerybine IS sirgusių pacientų (nuo ligos pradžios praėjus 15 metų, EDSS vertė išliko 3). Šie pacientai lyginti su 111 savo demografinėmis charakteristikomis atitinkančiais sveikais kontroliniais asmenimis. Nustatyta, kad IS sergančių asmenų neuropsichologinių testų rezultatai buvo daug blogesni nei sveikų kontrolinių asmenų ($p < 0,001$). 45% pacientų nustatyti kognityviniai sutrikimai, 49% – išreikštas nuovargis ir 54% pacientų – depresinė simptomatika. Lyginant pacientus su kognityviniais sutrikimais ir be jų, paaiškėjo, kad pacientų su kognityviniais sutrikimais ESS (*Environmental Status Scale*) vertė yra didesnė. Taikant regresinę statistinę anali-

zę, paaiškėjo, kad tik EDSS vertės statistiškai reikšmingai siejosi su kognityviniais sutrikimais: SR 1,8, 95% PI 1,2–2,6. Autoriai, įvertindami natūralios IS eigos įvairovę, teigia, kad galimi ligos variantai, kai fizinė negalia yra neišreikšta, tačiau išreikšti kognityviniai sutrikimai lemia socialinę disadaptaciją, todėl šiuolaikinis gerybinės IS apibrėžimas, kuris remiasi tik EDSS vertinimu, nėra teisingas.

IŠVADOS

Gerybinė IS – ne mitas, ji iš tiesų egzistuoja. Tačiau tai nėra stabili būklė, tai – tiesiog ligos tranzitorinė fazė. Manoma, kad apie vieno ketvirtadalio visų IS sergančių pacientų ligos eiga yra gerybinė, t. y. po 10 metų nuo ligos pradžios jų EDSS išlieka 3, vėliau dalies pacientų būklė lieka stabili, negalia minimali ar lėtai progresuojanti, neribojanti kasdienės veiklos, kitų būklė ima progresuojančiai blogėti. Svarstyтина, kad galbūt patikimesnis gerybinės ligos eigos rodiklis yra EDSS 2, praėjus >10 metų nuo ligos pradžios.

Gerybinę ligos eigą galima prognozuoti: moteriška lytis; pirmosios remisijos trukmė > 1 m.; ligos pradžia iki 40 m. amžiaus; liga prasideda regos nervo neuritu; buvo vienas paūmėjimas per pirmuosius 5 metus. Tuo tarpu, piramidinė simptomatika ligos pradžioje yra susijusi su blogesne, linkusia progresuoti ligos eiga. Nėra įmanoma kliniškai patikimai nustatyti IS eigos pobūdį ankstyvajame ligos etape – per pirmuosius 5 ligos metus. Vienintelis statistiškai patikimas prognostinis IS eigos rodiklis yra EDSS vertė, nuo ligos pradžios praėjus 10 metų. Kuo ilgesnė ligos trukmė ir kuo mažesnė fizinė negalia, tuo didesnė tikimybė, kad paciento būklė liks stabili ir neprogresuos. Tačiau vienbalsiai sutariama, kad nei klinikinių, nei paraklinikinių duomenų neužtenka neabejotinai ligos eigai prognozuoti.

Vertinant natūralią IS eigą, neabejotinai iškyla kitų išiečių vertinimo priemonių poreikis, kadangi visuotinai priimta EDSS vertinimo skalė nepakankamai jautriai atspindi kognityvinius ir psichosocialinius ligos aspektus.

Tobulėjant diagnostikos technologijoms, tikslinga nustatyti papildomus paraklinikinius ir genetinius kriterijus, padėsiančius prognozuoti individualią ligos eigą ateityje.

Gauta:
2008 09 07

Priimta spaudai:
2008 09 11

Literatūra

1. Confavreux C, et al. In: Compston A, ed. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 2006.
2. McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis: results of a long-term study. *Brit Med J* 1964; 2: 1029–32.
3. Engell T. A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1989; 79(5): 428–30.
4. Gilbert JJ, Sadler M. Unsuspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983; 40(9): 533–6.

5. Tremlett H. Mild/benign MS: myth or reality? In: Serono Symposia International: The changing face of MS: understanding populations, treating individuals. 23–24 February 2008.
6. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(2): 148–52.
7. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007; 68(7): 496–500.
8. Ramsarasing G, Maurits N, Zwanikken C, De Keyser J. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Mult Scler* 2001; 7(5): 345–7.
9. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis–8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977; 30(12): 819–30.
10. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinschenker BG, Noseworthy J, Rodriguez M. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56(2): 303–6.
11. Costelloe L, Thompson A, Walsh C, Tubridy N, Hutchinson M. Long term clinical relevance of criteria for designating Multiple Sclerosis as benign after ten years of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 May.
12. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, Siracusa G, Masini M, Sorbi S, Trojano M. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006; 253(8): 1054–9.

J. Liutkienė, V. Budrys, R. Kizlaitienė

BENIGN MULTIPLE SCLEROSIS: MYTH OR REALITY? (BASED ON CLINICAL TRIALS DATA)

Summary

There is no doubt that benign MS exists. But benign MS is not a fixed state. It's a transitory phase of the disease. The true prevalence of benign MS is unknown. It has been reported that about a quarter of patients have benign MS. There are over ten different definitions of benign MS in literature. The most common is an EDSS (Expanded Disability Status Scale) score 3 in those 10 years from disease onset. One part of patients remain stable many years, the others progress to marked disability. The main prognostic factors of benign MS are: duration of first remission more than 1 year; onset before 40 years; onset with optic neuritis; only one exacerbation in first 5 years; female sex. Pyramidal tract signs at onset were associated with a non-benign course. It is not possible to predict the outcome with certainty within the first 5 years from onset. The only predictive factor associated with the 20-year EDSS score was the EDSS score at 10 years. The long disease duration and low EDSS score and low disability predicts better outcome and possibility that the disease will remain stable. In addition, paraclinical and genetic studies are required to investigate further the benign MS and individual prognosis of MS course.

Keywords: multiple sclerosis, benign course, prognostic factors, EDSS.