
Paūmėjimo ir imunomoduliuojančio gydymo įtaka išsėtine skleroze sergančių ligonių negaliai

N. Giedraitienė*
K. Gencevičiūtė**
R. Kizlaitienė*
G. Kaubrys*

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Neurologijos
ir neurochirurgijos klinika;
Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Neurologijos centras*

***Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

Santrauka. Įvadas. Didžiajai daliai ligonių, sergančių išsėtine skleroze, liga prasideda recidyvuojančia remituojančia eiga, kuriai būdingi ligos paūmėjimai, lydimi remisijos epizodų. Paūmėjimas, jo klinikinė išraiška, sunkumas ir dažnis laikomi vieni svarbiausių ligos aktyvumo ir gydymo efektyvumo vertinimo rodiklių, tačiau jo ryšys su ilgalaikė negalia, jos sunkumu, progresavimo greičiu ir kitais rodikliais iki šiol lieka diskusijų objektu.

Darbo tikslas. Įvertinti išsėtine skleroze sergančių ligonių ligos paūmėjimų ir imunomoduliuojančio gydymo įtaką neurologinei negaliai.

Tiriamieji ir tyrimo metodai. Į tyrimą įtraukta 60 išsėtine skleroze sergančių ligonių, gydytų dėl ligos paūmėjimo Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje, bei 30 išsėtine skleroze sergančių ligonių remisijos stadijoje. Visiems ligoniams įvertinta neurologinė būklė pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę. Ligos paūmėjimai gydyti vadovaujantis tarptautinėmis paūmėjimo gydymo rekomendacijomis.

Rezultatai. Ligonų, gydytų dėl ligos paūmėjimo, vidutinis EDSS balas po paūmėjimo gydymo, vertinant jį 3-ią mėn. po paūmėjimo ir iki paūmėjimo, padidėjo 0,49 balo. 48,3 % ligonių paūmėjimui gydyti skirta metilprednizolono pulsinė terapija, 41,7 % – metilprednizolono pulsinė terapija su plazmafereze, 10,0 % – tik plazmaferezės. Ligonų, kuriems buvo skirta pulsterapija metilprednizolonu, EDSS paūmėjimo metu buvo $0,92 \pm 0,31$ balo žemesnis nei ligonių, gydytų metilprednizolono pulsterapija kartu su plazmafereze ($p < 0,05$). Paūmėjimui gydyti skiriant 5 g metilprednizolono, reikšmingai $1,75 \pm 0,26$ balo sumažėjo vidutinis EDSS, o skiriant tik 3 ir 4 g metilprednizolono, EDSS sumažėjo $0,85 \pm 0,08$ ir $0,67 \pm 0,21$ balo ($p < 0,05$). Ligonų, nevartojusių imunomoduliuojančio gydymo iki paūmėjimo, vidutinis EDSS balas paūmėjimo metu padidėjo $1,91 \pm 1,24$ balo, o vartojusių – $1,28 \pm 0,61$ balo ($p < 0,05$). Vidutinis EDSS balas iki ligos paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo nesiskyrė biologiškai aktyvų ir iš dalies aktyvų / neaktyvų beta interferoną turinčių ligonių grupėse ($p > 0,05$).

Išvados. VULSK kliniškai lengvesniems paūmėjimams gydyti buvo skirta tik metilprednizolono pulsinė terapija, sudėtingesniais atvejais – kombinuota terapija metilprednizolonu ir plazmafereze. Gydant paūmėjimus didesnėmis metilprednizolono dozėmis, negalia regresavo labiau. Paūmėjimai buvo lengvesni ligonių, iki tol vartojusių imunomoduliuojantį gydymą. Biologinis beta interferono aktyvumas neturėjo įtakos paūmėjimo sunkumui ir negalios atsistatymo laipsniui po paūmėjimo.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, paūmėjimas, negalia, beta interferonas, imunomoduliuojantis gydymas, MxA tyrimas.

Neurologijos seminarai 2016; 20(70): 212–220

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė demielinizuojanti ir degeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kylanti dažniausiai jauniems žmonėms ir pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinių sutrikimų simptomais. IS simptomų įvairovė yra labai plati, priklaus

so nuo IS plokštelių lokalizacijos galvos ir nugaros smegenyse, tačiau daugybiniai IS pažeidimai gali sutrikdyti visas CNS funkcijas [1]. Apie 80–85 % ligonių liga prasideda recidyvuojančia remituojančia eiga, kai ūminius recidyvus (paūmėjimus) keičia remisijos epizodai, kurių metu neurologinis defektas būna stabilus [1, 2]. IS recidyvu (paūmėjimu, ataka) laikomas (-i) naujai atsiradęs (-ę) arba sustiprėjęs (-ę) anksčiau buvęs (-ę) neurologinis (-iai) simptomas (-ai), trunkantis (-ys) ilgiau nei 24 val., kuris (-ie) nėra lydimas (-i) karščiavimo, infekcijos ar kitų galimų provokuojančių veiksnių. IS paūmėjimams visame pasaulyje skiriama ypač daug dėmesio, nes jų klinikinė išraiška, sunkumas ir dažnis laikomi vieni svarbiausių ligos aktyvumo rodiklių. IS paūmėjimas – tai vienas svarbiausių imunomodu-

Adresas:

*Nataša Giedraitienė
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,
Nervų ligų skyrius
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas natasa.giedraitiene@gmail.com*

liuojančio gydymo efektyvumo vertinimo kriterijų tiek kasdienėje klinikinėje praktikoje, tiek daugelio randomizuotų klinikinių IS tyrimų. Nors paūmėjimas ir laikomas pagrindiniu RRIS nozologiniu vienetu ir gydymo efektyvumo žymeniu, tačiau jo ryšys su vėlyvais IS rezultatais – ilgalaike negalia, jos sunkumu, progresavimo greičiu ir kitais rodikliais, iki šiol lieka diskusijų objektu [2].

IS eigos variantai. Dar 1996 m. Lublin ir Reingold pateiktoje IS ligos eigų (arba ligos fenotipų) klasifikacijoje buvo išskirti keturi IS eigos variantai: recidyvuojanti remituojanti IS (RRIS), antrinė progresuojanti IS (APIS), pirminė progresuojanti IS (PPIS) ir progresuojanti recidyvuojanti IS (PRIS). Tačiau, kuriant IS fenotipų klasifikaciją prieš 20 metų, nebuvo žinomi šios ligos biožymenys, nebuvo taip plačiai prieinamos magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) diagnostinės galimybės, o nuolatiniai ir vis tobulėjantys šios ligos patofiziologiniai tyrimai, naujų diagnostikos metodų įdiegimas paskatino pakartotinai peržiūrėti šios ligos fenotipus. 2013 m. buvo paskelbta nauja, peržiūrėta IS ligos eigų klasifikacija. Esminiai šios klasifikacijos pakeitimai – klasifikaciją papildė kliniškai izoliuotas sindromas (KIS) ir buvo pašalinta PRIS forma. Remiantis naująja klasifikacija, visos ligos eigos skirstomos į aktyvias arba neaktyvias. Aktyvią ligos formą arba eigą lemia paūmėjimo buvimas ir (arba) naujų T2 židinių arba aktyvių kontrastinę medžiagą kaupiančių židinių atsiradimas per tam tikrą laikotarpį, dažniausiai per vienerius metus (1 lentelė).

Progresuojančios IS (PPIS ir APIS) atveju, atsižvelgiant į negalios progresavimą ir ligos aktyvumą, išskiriamos keturios subkategorijos. Negalios progresavimas turi būti vertinamas mažiausiai vienerius metus (2 lentelė) [3]. Detaliau klasifikuoti progresuojančias IS formas, išskiriant ligos aktyvumo ir progresavimo komponentus, priverė klinikinės studijos, kurios tyrė ir aprašė ligonius, sergančius PPIS, patiriančius ligos paūmėjimams artimus neurologinės būklės pablogėjimus, kurių metu taip pat buvo aptinkami aktyvūs kontrastinę medžiagą kaupiantys židiniai galvos smegenų MRT [4, 5].

Išsėtinės sklerozės metinis paūmėjimų dažnis dažnai vertinamas ir skaičiuojamas daugelyje klinikinių studijų ir neretai laikomas vienu iš pagrindinių gydymo efektyvumo rodiklių. Randomizuotų, placebo kontroliuojamų klinikinių studijų, publikuotų 1980–2008 m., duomenimis, metinis IS paūmėjimų dažnis svyruoja nuo 0,27 iki

1 lentelė. **Ligos eigos tipų, kuriems būdingi paūmėjimai, fenotipų apibrėžimas**

Kliniškai izoliuotas sindromas	→	Neaktyvi
	→	Aktyvi*
Recidyvuojanti remituojanti ligos eiga	→	Neaktyvi
	→	Aktyvi*

***Aktyvumas** – ligos paūmėjimai ir (ar) pakitimai MRT tyrime (kontrastą kaupiantys židiniai, nauji ar padidėję anksčiau buvę T2W židiniai)

1,66 paūmėjimo per metus. Tačiau pastarąjį dešimtmetį nustatomas ilgalaikis ir reikšmingas IS paūmėjimų dažnio nuosmukis, kuris siekia vos 0,36 paūmėjimo per metus [6]. Nors IS populiacijoje, be imunomoduliuojančio gydymo, matoma ryški paūmėjimų dažnio mažėjimo tendencija, visgi labiau tikėtina, kad šį ryškų nuosmukį lėmė pasikeitę įtraukimo į randomizuotus klinikinius tyrimus kriterijai. Neabejojama, kad dėl etinių apribojimų vis didesnė sunkios ligos eigos ligonių dalis neįtraukiama į klinikinius tyrimus, bet nedelsiant pradedama gydyti ypač agresyviais IS preparatais. Todėl IS paūmėjimų dažnio pasikeitimus gali lemti santykinai „lengvesnių“ ir mažiau „aktyvių“ ligonių įtraukimas į tyrimus. Kiti galimi paūmėjimų dažnio mažėjimo veiksniai galėtų būti Vilo Rodžerso fenomenas, ilgėjanti IS ligonių gyvenimo trukmė ir amžius, ilgėjanti ligos trukmė ir atitinkamai didėjanti RRIS eigos konversija į APIS, kai paūmėjimai tampa retesni arba visiškai išnyksta [7, 8].

Paūmėjimų įtaka liekamajai negaliai. Yra nemažai studijų, analizuojančių IS paūmėjimų įtaką atokiems ligos rezultatams, tokiems kaip liekamoji negalia, jos progresavimas, RR ligos eigos konversija į AP eigą. Tačiau moksliniai duomenys, susiję su negalios progresavimu, ligos eiga ir jos konversija, yra labai prieštaringi. Jei vienos studijos įrodo neigiamą paūmėjimų įtaką neurologinės negalios progresavimui, ligos konversijai, tai kitos neranda ryšių tarp paūmėjimų ir negalios progresavimo, ligos konversijos [9–11]. Tačiau visos studijos rodo, kad dažniausiai po IS paūmėjimo visiško pasveikimo nebūna – lieka pastovus dalinis neurologinis deficitas, 42–49 % atvejų vidutiniškai padidinantys EDSS skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, išplėstinė negalios vertinimo skalė) 0,5 balo ir 28–33 % atvejų – 1,0 balu [12, 13]. Įrodyta, kad labiausiai

2 lentelė. **Ligos eigos tipų, kuriems būdingas progresavimas, fenotipų apibrėžimas**

Pirminė progresuojanti (nuo ligos pradžios progresuojantis negalios kaupimas) ↑ Progresuojanti ligos eiga ↓ Antrinė progresuojanti (progresuojantis negalios kaupimas po recidyvuojančios IS eigos)	Aktyvi*, su negalios progresavimu**
	Aktyvi*, be negalios progresavimo**
	Neaktyvi, bet su negalios progresavimu
	Neaktyvi ir be negalios progresavimo (stabili liga)

***Aktyvumas** – ligos paūmėjimai ir (ar) MRT pakitimai (kontrastinę medžiagą kaupiantys židiniai, nauji ar padidėję anksčiau buvę T2W židiniai)

****Progresavimas** – vertinamas stebint neurologinę būklę. Negalios progresavimas turi būti stebimas mažiausiai vienerius metus.

EDSS balo didėjimas koreliuoja su paūmėjimų dažniu, vertinamu per pirmuosius 2–5 metus nuo pirmųjų IS simptomų pasireiškimo [14–17], o po 5 metų paūmėjimų dažnio įtaka ligonio EDSS būklei labai sumažėja [17]. Daug tyrimų rodo, kad dalinis pasveikimas po IS paūmėjimo yra siejamas labiau su vyriškąja lytimi, vyresniu ligonių amžiumi, progresuojančiomis IS formomis ir sunkesniais ligos paūmėjimais [15, 18–21].

Išsėtinės sklerozės gydymas. IS gydymas skirstomas į paūmėjimų gydymą, ligos eigą modifikuojantį gydymą ir simptominių gydymą. Paūmėjimų ir simptominių gydymai skiriami siekiant sumažinti funkcinę negalią, pagerinti gyvenimo kokybę, tačiau neturi įtakos atokioms ligos išeišims ir ilgalaikiai prognozei. Vadovaujantis tarptautinėmis IS paūmėjimų gydymo rekomendacijomis, IS paūmėjimui gydyti skiriama metilprednizolono pulsine terapija [22–24]. Dažniausiai skiriama 1 g metilprednizolono, kurį leidžia 1 kartą per dieną į veną mažiausiai 3 dienas. Ūmiam regimojo nervo neuritui gydyti rekomenduojama intraveninė steroidų pulsterapija, po kurios toliau skiriamas peroraliai vartoti prednizolonas, mažinant dozes. Ligoniams, kurių paūmėjimo gydymas nurodytomis metilprednizolono dozėmis yra neefektyvus, gali būti skiriamos dar didesnės intraveninio metilprednizolono dozės, didinant iki suminės 5–7 g metilprednizolono, leidžiamo po 1 g 1 kartą per dieną į veną, dozės [25, 26]. Esant sunkiems IS paūmėjimams, metilprednizolonui atspariems paūmėjimams arba netoleruojant metilprednizolono, skiriamos plazmaferozės procedūros su steroidų terapija ar be jos [27, 28].

Priešingai nei paūmėjimui gydyti skiriami vaistai, ligos eigą modifikuojantys (LEM) arba imunomoduliuojantys (IMG) vaistai, kaip ir nurodo jų pavadinimas, – tai ligą modifikuojantys preparatai, kurie pakeičia ligos eigą. Imunomoduliuojantys vaistai „moduliuoja“, t. y. keičia, sutrikusius IS imuninius procesus ir pasižymi koreguojančiu imuninę sistemą poveikiu. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad šie preparatai reikšmingai mažina paūmėjimų dažnį ir naujų demielinizacijos židinių formavimąsi galvos ir nugaros smegenyse, todėl pasižymi ilgalaikiu poveikiu ligos progresavimui ir reikšmingai sumažina negalios išsivystymo tikimybę ateityje [29–31].

Vieni seniausiai žinomų ir plačiausiai skiriamų imunomoduliuojančių preparatų IS gydyti – beta interferonai (IFN). Klinikinėje praktikoje ligoniai jau daugiau kaip 20 metų gydomi IFN, todėl preparatų efektyvumas ir ilgalaikis gydymo saugumas yra įrodyti ir nekelia abejonių. Tačiau viena iš pagrindinių problemų, taikant imunomoduliuojantį gydymą IFN, – gydymo atsako mažėjimas, besivystantis rezistentiškumas vaistui dėl **neutralizuojančių antikūnų** prieš beta interferoną gamybos. Keletas klinikinių studijų ir mokslinių publikacijų, nagrinėjančių neutralizuojančių antikūnų prieš IFN- (NAK-IFN) arba biologinio IFN- aktyvumo įtaką ligos paūmėjimams, jų sunkumui ir dažniui, aktyvių ar naujų demielinizuojančių židinių atsiradimui galvos smegenų MRT tyrimuose, aprašo, kad susiformavę NAK-IFN turi neigiamą įtaką INF- klinikiniam efektyvumui. Įrodyta, kad ligoniai, kuriems

nustatomi NAK-IFN, trečiaisiais–ketvirtaisiais imunomoduliuojančio gydymo metais patiria daugiau ligos paūmėjimų, jų negalia progresuoja greičiau, o galvos smegenų MRT tyrime nustatomas didesnis naujų T2 židinių, gadolinio kontrastą kaupiančių židinių skaičius ir didesnis bendras T2 židinių plotas, nei ligoniams, kuriems NAK-IFN neaptinkami [32–35].

TYRIMO TIKSLAS

Įvertinti išsėtine skleroze sergančių ligonių ligos paūmėjimų ir imunomoduliuojančio gydymo įtaką neurologinei negaliai.

TYRIMO UŽDAVINIAI

1. Įvertinti IS sergančių ligonių negalios laipsnį ligos paūmėjimo metu ir jos atsistatymą po paūmėjimo gydymo.
2. Išanalizuoti IS sergančių ligonių paūmėjimui gydyti skirtas gydymo priemones VULSK ir veiksnius, turėjusius įtakos pasirenkant gydymo taktiką.
3. Apskaičiuoti IS sergančių ligonių, gydytų dėl ligos paūmėjimo, metinių paūmėjimų dažnį, palyginti su kontrolinės grupės IS sergančių ligonių remisijos laikotarpiu ir kitų klinikinių studijų publikuojamais duomenimis.
4. Nustatyti imunomoduliuojančio gydymo vartojimo paplitimą tarp IS paūmėjimus patiriančių ligonių ir įvertinti šio gydymo ryšius su negalios laipsniu.
5. Nustatyti beta interferono biologinį aktyvumą, naudojant MxA indukcijos tyrimą, ir jo ryšius su paūmėjimo sunkumu.

TYRIMO METODAS IR TIRIAMIEJI

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje 2013–2015 m. Jam atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Asmenys, vyresni nei 18 m. amžiaus;
2. IS diagnozuota ir patvirtinta VULSK, remiantis peržiūrėtais 2010 m. McDonaldo kriterijais;
3. Recidyvuojanti remituojanti, antrinė progresuojanti IS eiga arba kliniškai izoliuotas sindromas;
4. Nesergantys gretutinėmis ligomis, galinčiomis turėti įtakos neurologinei fizinei negaliai, psichinėmis (išskyrus su IS susietus nuotaikos, asmenybės ar elgesio sutrikimus) arba kitomis centrinės nervų sistemos ligomis;
5. Visi IS ligoniai mažiausiai 3 mėn. negydyti intraveninio metilprednizolono pulsine terapija ir (ar)

plazmaferezės procedūromis ir mažiausiai 3 mėnesius nuolat nevartoję geriamųjų kortikosteroidų;

6. IS lignonai ištirti remisijos stadijoje, mažiausiai 3 mėn. neturėjo ligos paūmėjimų.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijais laikyti bet kokie radiniai, neatitinkantys išvardytų įtraukimo į tyrimą kriterijų.

Tiriamąją grupę sudarė 60 IS sergantys lignonai, gydyti VULSK Nervų ligų skyriuje arba Konsultacijų poliklinikoje dėl išsėtinės sklerozės paūmėjimo.

Kontrolinę grupę sudarė 30 IS sergančių lignonų, kuriems IS buvo remisijos stadijoje, o paskutinis ligos paūmėjimas buvo diagnozuotas daugiau nei prieš 3 mėn. Kontrolinę grupę įtraukta, siekiant apskaičiuoti ir palyginti metinį paūmėjimų dažnį lignonų, kuriems įvyko arba neįvyko ligos paūmėjimas.

Išsėtinės sklerozės paūmėjimu buvo laikyti atsiradę nauji arba sustiprėję buvę neurologiniai simptomai, trukę ilgiau nei vieną parą, o išsėtinės sklerozės remisija – ligos stabilizacijos laikotarpis, kai neurologiniai simptomai, buvę paūmėjimo metu, išnykdavo arba atslūgdavo iki stabilaus lygio [1, 36]. Išsėtinės sklerozės trukmę laikytas laikas nuo pirmųjų IS simptomų atsiradimo iki lignonio dalyvavimo tyrime. IS eigos variantai buvo išskirti remiantis Lublino ir Reingoldo 2013 m. atnaujinta IS eigų klasifikacija [1]. Ištirtos IS tiriamųjų grupės buvo suskirstytos į tris diagnostines grupes pagal ligos eigą: sergančių recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS), antrine progresuojančia IS (APIS) ir pirmąjį ligos paūmėjimą patyrusių tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas kliniškai izoliuotas sindromas (KIS). Fizinė sergančiojo IS negalia vertinta taikant išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) [37]. IS sergančių lignonų, gydytų dėl ligos paūmėjimo, fizinė negalia vertinta paūmėjimo metu ir 3-ią mėn. po paūmėjimo. Lignonų, gydytų ir stebėtų VULSK Neurologijos centre iki ligos paūmėjimo, fizinė negalia įvertinta retrospektyviu būdu iš medicininės dokumentacijos – EDSS balas įvertintas 3-ią mėn. iki ligos paūmėjimo.

Ligoniams, vartojusiems beta interferoną daugiau nei 1,5 metų, nustatytas IFN- biologinis aktyvumas. IFN- biologinis aktyvumas vertintas naudojant MxA indukcijos tyrimą. Remiantis MxA ekspresijos / indukcijos slenkstinėmis vertėmis, IFN- biologinis aktyvumas buvo įvertintas kaip visiškai aktyvus, iš dalies aktyvus arba neaktyvus. Slenkstinė MxA mRNA santykinė ekspresijos vertė buvo 0,586 karto prieš beta IFN injekciją ir slenkstinė MxA mRNA indukcijos vertė – 3,84 karto po IFN injekcijos. Viršijant abi slenkstines vertes, IFN- vertintas kaip visiškai aktyvus, viršijant tik vieną – iš dalies aktyvus, neviršijant nė vienos – neaktyvus [38–40].

Statistinis duomenų apdorojimas. Duomenų analizei naudotas statistinių programų paketas SPSS 20.0 (version for Windows). Kokybinių (diskrečių) kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant absoliutų vertinimą (N) ir procentinę analizuojamos imties dalį (%). Normaliojo pasiskirstymo taisyklės atitinkančių kiekybinių kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant kiekybinių kintamųjų vidurkį (m) ir standartinį nuokry-

pį (SN), kitu atveju pateikiama mediana (M) bei 25 ir 75 procentiliai (IQR). Kokybiniais kintamiesiems tarpusavyje palyginti buvo taikomas chi kvadrato nepriklausomumo (χ^2) kriterijus. Dviejų nepriklausomų grupių normaliojo pasiskirstymo taisyklės atitinkančių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti buvo taikomas Studento (*Student*) t testas. Kiekybinių kintamųjų skirstinių normalumui tikrinti naudotas Kolmogorovo ir Smirnovo (*Kolmogorov-Smirnov*) suderinamumo kriterijus. Koreliacijos ryšiai tarp skirtingų kintamųjų vertinti skaičiuojant Pearson Chi-Square koreliacijos koeficientą. Skirtumas tarp grupių laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Iš 90 tyrime dalyvavusių tiriamųjų 60 buvo dėl IS paūmėjimo gydyti lignonai (ISp), 30 – IS lignonai remisijos laikotarpiu (ISr). Abi tiriamųjų grupės patikimai nesiskyrė pagal demografines charakteristikas: amžių, lytį, išsilavinimo trukmę, ir pagal daugelį klinikinių charakteristikų: ligos trukmę, ligos eigą, negalios laipsnį, vertinamą pagal EDSS (ISp grupės EDSS įvertintas 3-ią mėn. iki ligos paūmėjimo ir 3-ią mėn. po paūmėjimo), pagal vidutinį paūmėjimų skaičių, remisijos laikotarpį ir IMG trukmę (3 lentelė).

Vidutinis EDSS balas ISp grupėje, vertintas 3-ią mėn. iki paūmėjimo, buvo $3,59 \pm 1,29$ balo, paūmėjimo metu (vertintas iki pirmos metilprednizolono dozės arba plazmaferezės procedūros) – $5,03 \pm 1,00$ balas ir 3-ią mėn. po paūmėjimo – $4,08 \pm 1,14$ balo. Lignonų, gydytų dėl ligos paūmėjimo, vidutinis EDSS balas, vertinant jį 3-ią mėn. po paūmėjimo ir iki paūmėjimo, padidėjo 0,49 balo.

Vidutinė IS sergančių lignonų paūmėjimo trukmė (iki paūmėjimo gydymo) buvo $47,77 \pm 43,38$ d. 62 % lignonų paūmėjimo gydymas pradėtas per 21 d. nuo pirmųjų simptomų atsiradimo pradžios. Ilgesnė trukmė patikimai koreliavo su vyresniu amžiumi ($r = 0,296$, $p = 0,022$) ir žemesniu išsilavinimu ($r = -0,260$, $p = 0,045$). Taip pat ilgesnė paūmėjimo trukmė buvo teigiamai susijusi su sunkesniu paūmėjimu ir blogesniu atsistatymu po paūmėjimo: vidutinio EDSS balo pokytis paūmėjimo metu buvo patikimai didesnis ($r = 0,287$, $p = 0,045$), o po paūmėjimo – patikimai mažesnis ($r = -0,320$, $p = 0,013$).

IS sergantiems ligoniams, gydytiems dėl paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu, apskaičiuotas metinis paūmėjimų dažnis pagal formulę: metinis paūmėjimų dažnis = vidutinis paūmėjimų skaičius / ligos trukmė. Abiejų IS grupių metinis paūmėjimų dažnis patikimai nesiskyrė: ISp grupės metinio paūmėjimų dažnio mediana (IQR) buvo 0,67 (0,40 – 0,92), ISr grupės – 0,54 (0,31 – 1,00) ($p = 0,438$).

Paūmėjimų gydymas, jo ryšys su negalios laipsniu. 29 (48,3 %) tiriamiesiems paūmėjimui gydyti skirta metilprednizolono pulsine terapija, 6 (10,0 %) tiriamiesiems – plazmaferezės (centrifuginės arba pakaitinės) ir 25 (41,7 %) tiriamiesiems – metilprednizolono pulsine te-

3 lentelė. Demografinės ir klinikinės IS ligonių charakteristikos

	ISp grupė	ISr grupė	Testas
Tiriamųjų skaičius (n)	60	30	-
Vyrų / moterų (n)	21/39	13/17	$\chi^2 = 0,635$ $p = 0,728$
Amžius (metais)	38,43 ± 9,6 m. (18–61 m.)	37,47 ± 10,3 (22–59 m.)	$p = 0,883$
Išsilavinimas (metai)	14,80 ± 2,3	14,88 ± 2,8	$p = 0,419$
Ligos trukmė (metai)	8,94 ± 7,2	8,30 ± 7,5	$p = 0,697$
EDSS (ISp – 3-ią mėn. iki paūmėjimo)	3,59 ± 1,3 (N49)	3,25 ± 1,19	$p = 0,243$
EDSS (ISp – 3-ią mėn. po paūmėjimo, remisijos stadija)	3,78 ± 1,26	3,25 ± 1,19	$p = 0,061$
Remisijos laikotarpis (mėn.) PI [apatinė–viršutinė riba]	23,22 ± 23,80 [17,07–29,37]	30,2 ± 29,18 [19,31–41,10]	$p = 0,228$
IMG vartojimo trukmė (m.) PI [apatinė–viršutinė riba]	3,40 ± 3,42 [2,49–4,31]	3,33 ± 3,41 [2,06–4,61]	$p = 0,931$
Ligos eiga:			
RRIS	56 (93,3 %)	27 (90,0 %)	$\chi^2 = 2,62$ $p = 0,269$
APIS	2 (3,3 %)	3 (10,0 %)	
KIS	2 (3,3 %)	-	

ISp – išsėtine skleroze sergančių ligonių grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISr – išsėtine skleroze sergančių ligonių grupė remisijos laikotarpiu, EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė, IMG – imunomoduliuojantis gydymas, PI – pasikliautiniai intervalai, RRIS – recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė, APIS – antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė, KIS – kliniškai izoliuotas sindromas.

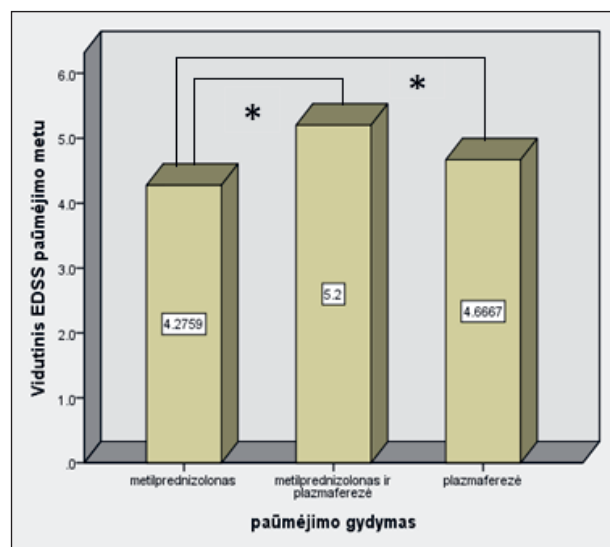
rapija su plazmafereze (centrifugine). Didžiajai daliai IS sergančiųjų – net 43 (71,6 %) ligoniams, gydytiems metilprednizolono pulsine terapija, skirta 3 g metilprednizolono, 6 (10,0 %) ligoniams – 4 g, 4 (6,7 %) ligoniams – 5 g ir 1 (1,7 %) ligoniui – 6 g metilprednizolono.

Ligonių, kuriems buvo skirta pulsine terapija metilprednizolonu, EDSS paūmėjimo metu buvo 0,92 ± 0,31 balo žemesnis nei ligonių, gydytų metilprednizolono pulsine terapija kartu su plazmaferezės procedūromis (ANOVA $F = 4,50$, $p = 0,012$). O ligonių, kurių IS paūmėjimui gydyti buvo skirtos tik plazmaferezės procedūros, EDSS buvo 0,39 ± 0,51 balo aukštesnis, nei pulsine terapija gydytų ligonių, ir 0,53 ± 0,51 balo žemesnis, nei sudėtinė terapija gydytų ligonių, tačiau šis skirtumas buvo nereikšmingas ($p > 0,05$) (1 pav.).

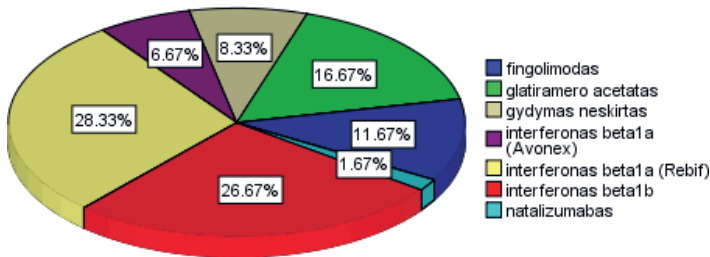
Įvertintas ir EDSS balo pagerėjimas po paūmėjimo, skiriant skirtingus metilprednizolono kiekius. Kadangi tik vienam ligoniui buvo skirta 6 g metilprednizolono, šis atvejis nebuvo analizuotas. Vertinant EDSS balo pagerėjimą po paūmėjimo gydymo ligonių, kuriems buvo skirta 3, 4 arba 5 g metilprednizolono, nustatyta, kad ligonių, kuriems paūmėjimui gydyti buvo skirta 5 g metilprednizolono, reikšmingai 1,75 ± 0,26 balo sumažėjo vidutinis EDSS, o ligonių, kuriems buvo skirta 3 g ir 4 g metilprednizolono, EDSS sumažėjo atitinkamai 0,85 ± 0,08 balo ir 0,67 ± 0,21 balo (ANOVA $F = 4,45$, $p = 0,008$). Tačiau vidutinis EDSS balas paūmėjimo metu skirtingu metilprednizolono kiekiu gydytų ligonių grupėse nesisikirė, nors 3 g gydytų ligonių grupėje jis buvo mažesnis nei 4 g ir 5 g gydytų ligonių (vidutinis EDSS balas buvo atitinkamai 4,49 ± 0,18, 5,42 ± 0,49 ir 5,50 ± 0,60 balo, $p = 0,104$).

Imunomoduliuojantis gydymas iki ir po IS paūmėjimo, ryšys su negalios laipsniu. ISp grupėje 37 (61,7 %)

ligoniai iki ligos paūmėjimo vartojo imunomoduliuojantį gydymą (IMG). Vidutinė IMG vartojimo trukmė buvo 3,40 ± 3,42 metų. Ilgesnis vartojimas patikimai nustatytas tarp labiau išsilavinusių ligonių ($r = 0,300$, $p = 0,025$). 19 (31,7 %) ligonių iki įvykusio paūmėjimo IMG nevertavo, o 4 (6,7 %) ligoniai savo nuožiūra buvo nutraukę IMG. Vartotų imunomoduliuojančių preparatų pasiskirstymas pavaizduotas 2 pav. 55 (91,7 %) ligoniams po paūmėjimo gydymo buvo naujai paskirtas, pakeistas arba toliau tęstas IMG. 5 (8,3 %) ligoniams IMG neskirtas – šiems ligoniams buvo diagnozuota KIS, APIS ligos eiga arba jie atsisakė gydymo.



1 pav. Vidutinis EDSS balas gydant steroidais, plazmafereze arba kombinuota terapija



2 pav. Ligonii, gydytų dėl ligos paūmėjimo, vartojami imunomoduliuojantys preparatai iki paūmėjimo

Nevartojusių IMG ligonių paūmėjimas buvo kliniškai sunkesnis, nei vartojusių IMG iki paūmėjimo: vidutinis EDSS balas vartojusių IMG padidėjo $1,28 \pm 0,61$ balo, o nevartojusių IMG – $1,91 \pm 1,24$ balo ($p < 0,05$).

Biologinis beta interferono aktyvumas, jo ryšys su negalios laipsniu, paūmėjimo gydymu. Tiriamiesiems, vartojusiems IFN- iki ligos paūmėjimo mažiausiai 1,5 metų (N=23), MxA indukcijos tyrimu nustatytas IFN- biologinis aktyvumas. Iš 23 atliktų MxA tyrimų:

- 11 (47,8 %) ligonių IFN- viršijo abi slenkstines MxA ekspresijos / indukcijos vertes, nustatytas pilnai aktyvus IFN- ,
- 10 (43,5 %) tiriamųjų viršyta viena iš MxA ekspresijos / indukcijos verčių, nustatytas dalinis IFN- aktyvumas,
- 2 (8,7 %) tiriamiesiems nebuvo viršytos abi MxA slenkstinės vertės, nustatytas visiškai IFN- blokas.

IFN- dalinis aktyvumas ir visiškai blokas buvo nustatyti tik tiems ligoniams, kurie vartojo dideles IFN- dozes.

Vertinant visiško ir dalinio IFN- aktyvumo grupių negalios sunkumo laipsnį pagal EDSS skalę, nustatyta, kad EDSS balas iki ligos paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo nesiskyrė biologiškai aktyvaus ir iš dalies aktyvaus / neaktyvaus IFN- grupėse (iš dalies aktyvi ir neaktyvi IFN- grupės buvo analizuotos kartu) ($p > 0,05$). EDSS balas paūmėjimo laikotarpiu padidėjo $1,18 \pm 0,64$ balo turinčių aktyvų IFN- grupėje ir $1,41 \pm 0,67$ balo – turinčių neaktyvų IFN- ($p > 0,05$), o sumažėjo po paūmėjimo – atitinkamai $0,77 \pm 0,47$ ir $0,96 \pm 0,62$ balo ($p > 0,05$) (3 pav.).

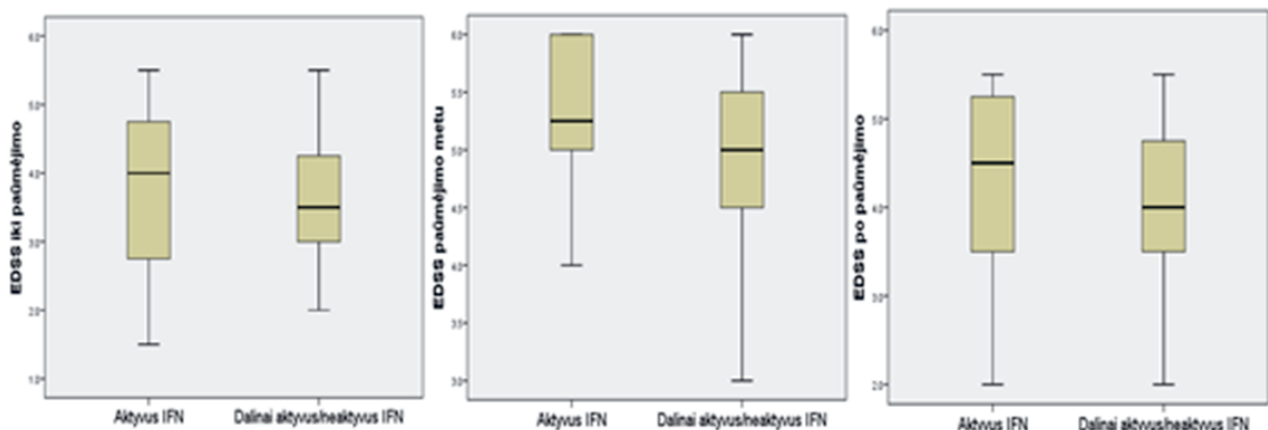
Nesiskyrė ir paūmėjimų skaičius bei metinis paūmėjimų dažnis ligonių, turinčių aktyvų ir iš dalies aktyvų / neaktyvų IFN- : vidutinis paūmėjimų skaičius aktyvaus IFN- grupėje buvo $6,00 \pm 3,49$, metinis paūmėjimų dažnis – $0,71 (0,43-0,75)$, o iš dalies aktyvaus / neaktyvaus IFN- grupėje vidutinis paūmėjimų skaičius – $6,25 \pm 3,60$, metinis paūmėjimų dažnis – $0,35 (0,25-0,86)$ ($p > 0,05$). Remisijos laikotarpis iki paūmėjimo, dėl kurio buvo gydoma ISp grupė, buvo ilgesnis tiriamųjų, turinčių iš dalies aktyvų / neaktyvų IFN- ($28,25 \pm 22,21$ mėn.), nei aktyvaus IFN- grupės tiriamųjų ($16,82 \pm 9,28$ mėn.), tačiau skirtumas buvo nepatikimas ($p > 0,05$).

Tiek aktyvaus IFN- , tiek iš dalies aktyvaus / neaktyvaus IFN- grupėse ligonius teko vienodai dažnai gydyti metilprednizolono pulsine terapija, plazmaferoze arba sudėtine terapija ($\chi^2 = 0,402$, $p = 0,818$).

REZULTATŲ APITARIMAS

Ištyrėme VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro 90 IS sergančių ligonių – 60 gydytų dėl ligos paūmėjimo ir 30 remisijos stadijoje. Į tyrimą buvo įtraukti ligoniai, kuriems buvo diagnozuotos tik RR, AP ligos eigos arba KIS, t. y. tie ligoniai, kuriems būdingi ligos paūmėjimai (RRIS, KIS) arba šalia ligos progresavimo dar išlieka ligos aktyvumo komponentas, pasireiškiantis paūmėjimu (APIS). Ištyrtos IS ligonių grupės nesiskyrė pagal demografines ir kliniškes charakteristikas, tad buvo lyginami homogeniškų grupių rezultatai.

Ligos paūmėjimai buvo diagnozuojami vertinant fizinę IS ligonio negalią pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS). Siekiant įvertinti paūmėjimo sunkumą, ISp grupės ligonių fizinė negalia iki paūmėjimo (3-ią mėn.) buvo įvertinta retrospektyviniu būdu (iš medicininės dokumentacijos). Mūsų atveju visiško pasveikimo po paūmėjimo gydymo arba visiško neurologinių simptomų išnykimo, regresavimo iki buvusio lygio nenustatyta – vidutinis EDSS balas po gydymo padidėjo 0,49. Panašų liekamąjį



3 pav. EDSS balas iki ligos paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo aktyvaus ir iš dalies aktyvaus / neaktyvaus IFN- grupėse

neurologinį deficitą aprašo ir daugelis kitų autorių [12, 13] – bent pusei ligonių po paūmėjimo EDSS vidutiniškai padidėja 0,5 balo, trečdaliui ligonių net 1,0 balu ir tik penktadaliui ligonių neurologiniai simptomai po paūmėjimo visiškai regresuoja. Todėl natūralu, kad, siekiant užkirsti kelią negaliai išsivystyti, didžiausios pastangos dedamos ligos paūmėjimams išvengti arba bent jau jiems palengvinti.

Mūsų ligonių IS paūmėjimo trukmė nuo pirmųjų paūmėjimo simptomų atsiradimo iki paūmėjimo gydymo buvo labai įvairi – ji svyravo nuo 4 iki 180 dienų (vidutiniškai apie 47,77 d.). Nustatėme, kad paūmėjimai buvo patikimai ilgesni vyresnio amžiaus ir mažiau išsilavinusiems IS ligoniams. Literatūroje aprašoma, kad IS paūmėjimai vyresniame amžiuje ir sergant ilgiau tampa lengvesni bei švelnesni nei jauname amžiuje ir tik susirgus [18–20, 42]. Todėl ir mūsų tiriami vyresnio amžiaus ligoniai pagalbos dėl palyginti lengvesnių ir vangesnių paūmėjimo simptomų kreipėsi vėliau nei jauni asmenys. Be to, besikartojantys paūmėjimai linkę pasireikšti panašiais į prieš tai buvusius simptomais [43, 44]. Todėl, esant vėlesnėms ligos stadijoms, vyresnio amžiaus ligoniai, turintys mažesnę ar didesnę liekamąją neurologinį deficitą, sunkiau sugeba atpažinti naujus ligos simptomus ir atskirti juos nuo liekamųjų simptomų, kurie buvo iki ligos paūmėjimo. Žemesnę išsilavinimą turinčių asmenų didesnę paūmėjimo trukmę galima sieti su tuo, kad jie prasčiau sugeba atpažinti retesnius, mažiau būdingus IS simptomus, todėl vėliau, tik ligai paūmėjus, kreipiasi pagalbos. Mūsų tyrime paūmėjimo trukmė teigiamai koreliavo su paūmėjimo sunkumu (didesniu EDSS pokyčiu, prasidėjus paūmėjimui) ir mažesniu negalios laipsnio kitimu po paūmėjimo. Rezultatai patvirtino daugelyje mokslinių straipsnių aprašomus ir jau seniai žinomus teiginius, kad IS paūmėjimai, pradėti gydyti vėliau, yra sunkesni, o simptomų remisija būna tik dalinė.

Mūsų IS ligonių metinis paūmėjimų dažnis buvo 0,67 – paūmėjimą turėjusių ligonių, ir 0,54 – paūmėjimo neturėjusių ligonių. Kitų klinikinių studijų, vertinančių imunomoduliuojančių preparatų efektyvumą, metinis ligos paūmėjimų dažnis registruojamas ne aukštesnis nei 0,36, o neretai siekia tik 0,25. Tai parodo, kad kasdieniame gydytojo darbe IS sergantis ligonis yra neretai kliniškai sudėtingesnis, su gausesnėmis gretutinėmis patologijomis, reikalaujantis priimti sudėtingesnius sprendimus.

Paūmėjimų gydymas, ryšys su negalios laipsniu. Mūsų tiriamiesiems dažniausiai – net 48,3 % ligonių, paūmėjimui gydyti buvo skiriama trumpalaikė steroidų terapija, o retesniais ir sudėtingesniais atvejais buvo pasirenkamas gydymas plazmaferozės procedūromis arba sudėtine terapija, kas atitinka tarptautines paūmėjimų gydymo rekomendacijas. Kombinuotos terapijos taikymą nulėmė aukštesnis negalios laipsnis paūmėjimo metu arba, kitaip tariant, sunkesnis ligos paūmėjimas. Tas pat rašoma ir literatūroje: ligoniai, turintys didesnę negalios laipsnį paūmėjimo laikotarpiu arba sunkesnę, didesnę invalidumą sukeliantį paūmėjimą, dažniau gydomi sudėtine terapija – metilprednizolonu ir plazmaferozės procedūromis, nei ligoniai, turintys mažiau luošinančių paūmėjimų. Vertinant mūsų ligoniams skirtą metilprednizolono kiekio įtaką

EDSS balo pagerėjimui, gautas nuo vaisto dozės priklausomas efektas – skiriant didesnę metilprednizolono kiekį (5 g), negalios regresavimas po paūmėjimo buvo didesnis, tačiau vidutinis EDSS balas paūmėjimo metu nebuvo lemiamas rodiklis, dėl kurio skirtas didesnis metilprednizolono kiekis.

Imunomoduliuojantis gydymas, ryšys su negalios laipsniu. Didžioji mūsų ligonių dalis iki paūmėjimo vartojo imunomoduliuojantį gydymą, o po paūmėjimo net 91,7 % ligonių buvo paskirtas, atnaujintas arba toliau tęstas IMG. Galima būtų teigti, kad ligos paūmėjimas buvo pagrindinis faktorius, leidęs gydytojui skirti IMG, o ligoniui padėjęs apsispręsti jį vartoti arba atnaujinti. Daugelis studijų, lyginančių imunomoduliuojančių preparatų efektyvumą su placebo, įrodo šių preparatų klinikinę naudą paūmėjimams – mažinamas paūmėjimų skaičius, jų sunkumas [29–31]. Mūsų atveju pavyko įrodyti ir patvirtinti kitų studijų duomenis, kad ligonius, vartojančius imunomoduliuojantį gydymą, patikimai išrinkta kliniškai lengvesni paūmėjimai, nei šio gydymo nevartojančius.

Imunologinių IFN- tyrimų ryšys su negalios laipsniu. Ligoniams, bent 1,5 m. vartojusiems IFN- , nustatėme INF- biologinį aktyvumą, kuris rodo susidariusius NAK-IFN. IFN- biologinis aktyvumas nustatytas tiriamiesiems, kurie vartojo IFN- iki ligos paūmėjimo mažiau nei 1,5 metų. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad trumpiausias laikotarpis, kai pradeda formuotis NAK-IFN, yra vieneri metai, o vartojant IFN- 1,5 metų, jau pavyksta nustatyti NAK-IFN ligoniams, vartojantiems tiek mažas, tiek dideles IFN- dozes. Mūsų atveju, ligoniai, kuriems buvo nustatytas neaktyvus arba iš dalies aktyvus IFN- , turėjo tokio pat sunkumo ligos paūmėjimus, tokį pat negalios regresavimo laipsnį po ligos paūmėjimo, kaip ir ligoniai, kuriems nustatytas biologiškai aktyvus IFN- . Galima priežastis, dėl kurios neradome negalios sunkumo skirtumų dviejose INF- grupėse, gydymo sunkumo poreikio (skirta vien metilprednizolono pulsine terapija arba kartu su plazmaferozės procedūromis) – tai santykinai maža tiriamųjų imtis, kadangi tiriamųjų, vartojusių IFN- daugiau nei 1,5 metų, grupę sudarė tik 23 asmenys. Galbūt didesnės tiriamųjų grupės galėtų duoti tikslesnių ir aiškesnių duomenų apie galimą NAK-IFN įtaką IS paūmėjimų sunkumui, metiniam paūmėjimų dažniui.

IŠVADOS

1. Visiško pasveikimo po išsėtinės sklerozės paūmėjimų nenustatyta. Daugeliu atvejų, net skiriant agresyvių paūmėjimų gydymą, liko liekamasis neurologinis deficitas.
2. Kliniškai lengvesniems paūmėjimams gydyti VULSK buvo pasirenkama izoliuotai metilprednizolono pulsine terapija, sudėtingesniais atvejais buvo skiriama kombinuota terapija.
3. Metinis paūmėjimų dažnis ligonių, gydomų dėl paūmėjimo ir remisijos stadijoje, nesiskyrė, tačiau jis buvo

akivaizdžiai aukštesnis, lyginant su kitų klinikinių studijų duomenimis.

4. Didžioji dalis IS sergančių ligonių, gydytų dėl ligos paūmėjimo, vartojo imunomoduliuojantį gydymą, o paūmėjimas buvo vienas iš gydymui atnaujinti arba naujai pradėti vartoti lemiančių veiksnių.
5. Biologiškai aktyvus ir neaktyvus beta interferonas vienodai dažnai nustatytas tarp IS ligonių, tačiau beta interferono biologinis aktyvumas neturėjo įtakos paūmėjimo sunkumui ir negalios po paūmėjimo atsistatymo laipsniui.

Literatūra

1. Kaubrys GF, Kizlaitienė R. Demielinizuojančios centrinės nervų sistemos ligos. Išsėtinė sklerozė. Klinikinė neurologija. Red. V. Budrys. 2-asis leidimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2009.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–11.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
4. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials. *Ann Neurol* 2007; 61: 14–24.
5. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–71.
6. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1414–21.
7. Steinworth SM, Rover C, Schneider S, et al. Explaining temporal trends in annualised relapse rates in placebo groups of randomised controlled trials in relapsing multiple sclerosis: systematic review and meta-regression. *Mult Scler* 2013; 19: 1580–6.
8. Sormani MP, Tintorè M, Rovaris M, et al. Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64: 428–33.
9. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354(1390): 1649–73.
10. Hutchinson M. Relapses do not matter in relation to long-term disability: commentary. *Mult Scler* 2011; 17: 1417.
11. Hutchinson M. There is no such thing as a mild MS relapse. The mild relapse is an Anglo-Saxon delusion – commentary. *Mult Scler* 2012; 18: 930–1.
12. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430–8.
13. Hirst C, Ingram G, Pearson O, et al. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 280–7.
14. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1528–32.
15. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133(7): 1914–29.
16. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012; 7: e50101.
17. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1900–13.
18. West T, Wyatt M, High A, et al. Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology* 2006; 67: 809–13.
19. Fay AJ, Mowry EM, Srober J, et al. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(7): 1008–12.
20. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, et al. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(1): 45–54.
21. Leone MA, Bonisani S, Collimedaglia L, et al. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14: 485–93.
22. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12(4): 264–72.
23. Bevan C, Gelfand JM. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17(4): 345.
24. Kes VB, Zavoreo I, Serić V, et al. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat* 2012; 51(1): 117–35.
25. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349(9056): 902–6.
26. Morrow SA, Stolan CA, Dmitrovic J, et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(6): 1079–80.
27. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 1143.
28. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76: 294.
29. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013; 40(3): 307–23.
30. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, et al. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(6): 351–67.
31. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 3): 808–17.
32. Sorensen PS. Neutralizing antibodies against interferon-beta. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1(2): 62–78.
33. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362(9391): 1184–91.
34. Polman C, Kappos L, White R, et al. European Study Group in Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Neutral-

- izing antibodies during treatment of secondary progressive MS with interferon beta-1b. *Neurology* 2003; 60(1): 37–43.
35. Goodin DS, Hartung HP, O'Connor P, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: a clinico-radiographic paradox in the BEYOND trial. *Mult Scler* 2012; 18(2): 181–95.
 36. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: McAlpine, ed. *Multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006; 183–346.
 37. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Ann Neurol* 1983; 13: 227–31.
 38. Pachner AR, Narayan K, Pak E. Multiplex analysis of expression of three IFNbeta-induced genes in antibody-positive MS patients. *Neurology* 2006; 66(3): 444–6.
 39. Gilli F, Marnetto F, Caldano M, et al. Biological responsiveness to first injections of interferon-beta in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005; 158(1–2): 195–203.
 40. Giedraitienė N, Kaubrys G, Kizlaitienė R, et al. Therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis patients with abolished interferon-beta bioavailability. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1512–9.
 41. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11): 1511–22.
 42. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, et al. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler* 2012; 18(8): 1152–8.
 43. Deen S, Bacchetti P, High A, et al. Predictors of the location of multiple sclerosis relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(10): 1190–3.
 44. Mowry EM, Deen S, Malikova I, et al. The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4): 400–3.

N. Giedraitienė, K. Gencevičiūtė, R. Kizlaitienė,
G. Kaubrys

THE IMPACT OF RELAPSE AND IMMUNOMODULATORY TREATMENT ON THE NEUROLOGICAL DISABILITY IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Introduction. Most of patients with multiple sclerosis are initially diagnosed with relapsing-remitting form of the disease. It is characterized by clearly defined attacks that are followed by periods of partial or complete recovery (remissions). The presence of a

relapse, its clinical presentation, severity, and occurrence rate of relapses are the main indicators of the disease activity as well as the effectiveness of the treatment whereas the relationship between the relapse and its severity, rate of progression, and other indicators of long-term disability is still debatable.

Aim of the study. To evaluate the effect of relapses and immunomodulatory treatment on the neurological disability in multiple sclerosis patients.

Materials and methods. We investigated 60 multiple sclerosis patients treated for a multiple sclerosis relapse in Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics and 30 multiple sclerosis patients in a remission stage. The disability was assessed using the Extended Disability Status Scale (EDSS). The choice of relapse treatment was based on the international recommendations.

Results. The relapse increased the mean EDSS score by 0.49 points assessing EDSS 3 months before the relapse and 3 months after its treatment. 48.3% of patients were treated with methylprednisolone, 41.7% with both methylprednisolone and plasmapheresis, and 10% only with plasmapheresis. Patients treated with methylprednisolone pulse therapy had EDSS score by 0.92 ± 0.31 points lower than patients treated with methylprednisolone pulse therapy and plasmapheresis ($p < 0.05$). A significant decrease of EDSS score was observed administering 5 g of methylprednisolone while the administration of 3 g and 4 g of methylprednisolone decreased EDSS score by 0.85 ± 0.08 and 0.67 ± 0.21 points respectively ($p < 0.05$). The increase of EDSS score in patients who had used immunomodulatory therapy before the relapse was 1.28 ± 0.61 points compared to 1.91 ± 1.24 points in patients who had not used immunomodulatory therapy ($p < 0.05$). No significant differences in EDSS scores before, during, and after the relapse were found between the patients who had biologically active interferon beta and the patients who had partly active/ inactive interferon beta ($p > 0.05$).

Conclusions. In Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics, clinically milder relapse episodes were treated only with methylprednisolone pulse therapy, while more severe cases were treated with methylprednisolone pulse therapy combined with plasmapheresis. More prominent disability regression was observed in patients treated with higher dosages of methylprednisolone. Relapses were milder in patients who had used immunomodulatory therapy before the relapse. Biological activity of interferon beta had no significant effect on the severity of the relapse and the rate of disability regression after the relapse.

Keywords: multiple sclerosis, relapse, disability, interferon beta, immunomodulatory treatment, MxA assay.

Gauta:
2016 11 21

Primta spaudai:
2016 12 02