



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Liene Elsonē

OPTISKĀ NEIROMIELĪTA
KLĪNISKĀS NORISES UN
ĀRSTĒŠANAS RAKSTUROJUMS

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2015

Promocijas darbs izstrādāts Valtonas Neuroloģijas un neiroķirurģijas centrā Liverpūlē, Lielbritānijā sadarbībā ar Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīniku “Gaiļezers”, MS vienību.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. profesors **Ardis Platkājis**, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnika “Gaiļezers”,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. docents **Guntis Karelis**, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnika “Gaiļezers”, Latvija

Darba zinātniskā konsultante:

Anu Jacob (FRCP), Valtonas Neuroloģijas un neiroķirurģijas centrs,
Liverpūle, Lielbritānija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Ināra Logina**, Latvija

Dr. med. profesors **Igors Aksiks**, Latvija

Dr. med. profesore **Katrin Gross-Paju**, Igaunija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2015. gada 7. decembrī plkst. 15.00 RSU Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



EIROPAS SAVIENĪBA

NHS



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei RSU” un Lielbritānijas NHS nacionālās NMO programmas atbalstu

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. **Simona Doniņa**

SATURS

SAĪSINĀJUMI	5
IEVADS	6
1. MATERIĀLS UN METODES	12
1.1. Pētījuma vispārējs raksturojums	12
1.2. Pētījuma materiāls	12
1.2.1. Pētījuma populācija un tās atlase	12
1.2.2. Latvijas multiplās sklerozes reģistra dati	13
1.3. Metodes	14
1.3.1. Datu ieguve	14
1.3.2. Neuroloģiskā stāvokļa novērtējums	15
1.3.3. Ārstēšanas efektivitātes izvērtējums	15
1.3.4. Diagnostiskie kritēriji	16
1.3.4.1. NMO diagnostiskie kritēriji	16
1.3.4.2. SPNMO kritēriji	16
1.3.5. Pētījumā izmantotās definīcijas	17
1.3.6. Laboratoriskie testi	18
1.3.7. Statistiskā apstrāde	18
2. REZULTĀTI	27
2.1. Optiskā neiromielīta klīniskais raksturojums	27
2.1.1. Paasinājuma sezonālitate	27
2.1.2. Pirmās klīniskās epizodes īpatnības	29
2.1.2.1. AQP4-IgG negatīvi gadījumi (n = 27)	30
2.1.2.2. AQP4-IgG pozitīvi pacienti (n = 94)	30
2.1.2.3. Pacienti ar pakāpenisku saslimšanas sākumu (n = 22)	31
2.1.3. Sekundāri progresīva norise	32
2.1.4. Neiropātiska nieze	34
2.1.5. Toniskas spazmas	37
2.1.6. MOG-IgG pozitīvu pacientu fenotips	38
2.2. Optiskā neiromielīta ārstēšanas raksturojums	39
2.2.1. Recidīvu ārstēšana ar IVIG	39
2.2.1.1. Pacientu raksturojums un IVIG indikācijas	39
2.2.1.2. Terapijas efektivitāte un blaknes	39
2.2.2. Ārstēšana ar azatioprīnu	44
2.2.2.1. Pacientu un terapijas vispārējs raksturojums	44

2.2.2.2. Efektivitātes raksturojums: paasinājumu skaits	45
2.2.2.3. Efektivitātes raksturojums: invaliditāte jeb funkciju zudums	54
2.2.2.4. Ārstēšanas nepārtrauktība	55
2.2.3. Latvijas MS reģistrā ievadāmo datu analīze	56
2.2.3.1. MS reģistra vispārēja analīze	56
2.2.3.2. Iespēja atklāt NMO un citu retu slimību variantus vai atipiskus simptomus	57
3. DISKUSIJA	59
3.1. Optiskā neiromielīta klīniskais raksturojums	59
3.1.1. Paasinājumu sezonālitate	59
3.1.2. Pirmās klīniskās epizodes īpatnības	61
3.1.3. Sekundāri progresīva norise	62
3.1.4. Neiropātiska nieze	63
3.1.5. Toniskas spazmas	65
3.1.6. MOG-IgG pozitīvu gadījumu fenotips	67
3.2. Optiskā neiromielīta ārstēšanas raksturojums	69
3.2.1. Recidīvu ārstēšana ar intravenoziem imūnglobulīniem	69
3.2.2. Ārstēšana ar azatioprīnu	70
3.3. Latvijas MS reģistrā ievadāmo datu analīze	73
4. SECINĀJUMI	76
5. REKOMENDĀCIJAS	77
5.1. Klīniski praktiskās rekomendācijas NMO / NMOS slimnieku diagnostikas un ārstēšanas uzlabošanai	77
5.2. Rekomendācijas Latvijas MS reģistra kvalitātes uzlabošanai	77
6. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	79
7. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	89
7.1. Zinātniskie raksti starptautiski citējamos žurnālos saistībā ar darba tēzēm (pirmais autors)	89
7.2. Konferenču tēzes publicētas starptautiski citējamos žurnālos saistībā ar darba tēzēm (pirmais autors)	89
7.3. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu	90
7.4. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu	92
7.5. Ziņojumi konferencēs par darba rezultātiem	94
8. PATEICĪBAS	96

SAĪSINĀJUMI

<p>ANMO – optiskais neiromielīts ar izteiktu slimības aktivitāti AQP4 – akvaporīns 4 AZA – azatioprīns BUS – Birmingemas universitātes slimnīca C – cervikāls CBA – uz šūnu analīzi balstīts tests (<i>cell based assay</i>) DS – demielinizējoša saslimšana EDSS – izvērstā invaliditātes statusa skala GU – gaismas uztvere IgG – imūnglobulīns G IVIG – intravenozi imūnglobulīni IVMP – intravenozs metilprednizolons IQR – iekšējais kvartīļu diapazons TPMT – tiopurīna metiltransferāze KCP – kraniocervikālā pāreja KI – konfidences intervāls KRS – kopējais recidīvu skaits KS – kortikosteroīdi LJMC – Latvijas Jūras medicīnas centrs LM – longitudināls mielīts MANMO – optiskais neiromielīts ar mazāk izteiktu slimības aktivitāti max – maksimālā vērtība min – minimālā vērtība MO – iegarenās smadzenes MOG – mielīna oligodendrocītu glikoproteīns MRC – medicīnas zinātniskās padomes vērtējuma sistēma MR – magnētiskā rezonanse MS – multiplā skleroze NGU – pilnīgs aklums, gaismas uztvere nav iespējama NMO – optiskais neiromielīts</p>	<p>NHS – Lielbritānijas Nacionālā veselības aprūpes sistēma NMOS – optiskā neiromielīta spektrs NN – neiropātiska nieze NZ – nav zināms OCB – oligoklonālās ķēdes ON – redzes nerva neirīts PKE – pirmā klīniskā epizode PLEX – plazmaferēze p/o – iekšķīgi jeb perorāli RAKUS – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca “Gaiļezers” RRRMS – recidivējoši remitējoša multiplā skleroze RS – Džona Radklifes slimnīca RSG – vidējais recidīvu skaits gadā S – sieviete SD – standarta deviācija Sm. st. boj. – smadzeņu stumbra bojājums SNNMO – smagi noritošs optiskais neiromielīts SP – sekundāri progresīva norise SPKC – slimību profilakses un kontroles centrs SPNMO – sekundāri progresīvs NMO SSK-10 – starptautiskā slimību klasifikatora 10. redakcija Th – torakāls TM – transversāls mielīts TS – toniskas spazmas T2 – T2 uzsvertie attēli magnētiskā rezonansē V – vīrietis VUS – Velsas Universitātes slimnīca VNNC – Valtonas Neiroloģijas un neiroķirurģijas centrs</p>
--	---

IEVADS

Problēmas aktualitāte

Optiskais neiromielīts (NMO) jeb Devika slimība ir salīdzinoši reta, tomēr otra biežākā (aiz multiplās sklerozes jeb MS) no demielinizējošām CNS slimībām. Augstas MS prevalences valstīs konstatē 1 gadījumu uz katriem 40–100 MS slimniekiem (*Wingerchuk, Lennon et al. 2006, Bichuetti, Rivero et al. 2008, Asgari, Lillevang et al. 2011*). Ilgus gadus NMO tika uzskatīts par MS variantu. Kopš specifisko patoģenētisko antivielu (NMO-IgG jeb AQP4-IgG) atklāšanas šiem slimniekiem (konstatē 70–90%), NMO tiek uzskatīts par atsevišķu slimību (*Lennon, Wingerchuk et al. 2004*). Savukārt salīdzinoši nesēn daļai AQP4-IgG negatīvu slimnieku serumā konstatētas citas specifiskas (iespējams patoģenētiskas) antivielas – anti MOG-IgG, kas pēc atsevišķu pētnieku domām, iespējams, reprezentē vieglāku slimības gaitu un monofāzisku norisi (*Kitley, Woodhall et al. 2012, Kitley, Waters et al. 2014, Saadoun, Waters et al. 2014*). Likumsakarīgi, ka tā rezultātā rodas jautājums, vai MOG-IgG līdzīgi kā AQP4-IgG var tikt izmantots kā biomarķieris slimības turpmākās prognozes noteikšanai?

Vairumā NMO gadījumu slimība izpaužas ar atkārtotiem paasiņājumiem, savukārt katrs jauns NMO uzliesmojums var novest līdz izteiktai invaliditātei vai pat nāvei (*Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999, Wingerchuk and Weinshenker 2003*). Tiek pieņemts uzskatīt, ka progresējoša slimības norise, kas ir viens no noteicošajiem faktoriem invaliditātes attīstībā MS slimniekiem, nav NMO raksturīga (*Trojano, Avolio et al. 1995, Bergamaschi, Berzuini et al. 2001, Confavreux, Vukusic et al. 2003, Leray, Yaouanq et al. 2010*). Līdz šim ir tikai viens pētījums (pirms 8 gadiem) par sekundāri progresējošas norises biežumu NMO slimniekiem; tā novērota tikai 2% gadījumu (*Wingerchuk, Pittock et al. 2007*). Arī progresējošs saslimšanas sākums (pirmā paasinājuma simptomu attīstība vairāku mēnešu garumā) līdz šim ir aprakstīts tikai vienā klīniskā gadījumā (*Woo, Chiu et al. 2014*). MS slimnieku slimības aktivitātē vērojamas sezonālas svārstības, nereti ar stacionēto slimnieku skaita pieaugumu tieši gada „siltajos” mēnešos (*Bamford, Sibley et al. 1983, Jin, de Pedro-Cuesta et al. 2000, Koziol and Feng 2004, Ogawa, Mochizuki et al. 2004, Abella-Corral, Prieto et al. 2005, Fonseca, Costa et al. 2009, Balashov, Pal et al. 2010, Meier, Balashov et al. 2010, Salvi, Bartolomei et al. 2010, Handel, Disanto et al. 2011, Damasceno, Von Glehn*

et al. 2012, Iuliano 2012, Hart and Gorman 2013, Muto, Mori et al. 2013, Spelman, Gray et al. 2014). Par NMO sezonālītātes tendencēm līdz šim ir tikai viens ziņojums, tomēr tā rezultāti ir vērtējami pretrunīgi (*Muto, Mori et al. 2013*).

NMO, līdzīgi optikospinālai MS, klasiski izpaužas ar redzes zudumu un mielītu, tomēr pēdējos gados ir daudz ziņojumu arī par smadzeņu stumbra bojājumu, kas nereti izpaužas ar profūzu vemšanu un žagošanos (*Kremer, Mealy et al. 2013*). Ir ziņojumi arī par simptomātisku narkolepsiju, hipotermiju, dzirdes traucējumiem, izteiktu sāpju sindromu, toniskām spazmām, neiropātisku niezi u. c. simptomiem (*Baba, Nakashima et al. 2009, Kanbayashi, Shimohata et al. 2009, Sato and Fujihara 2011, Iyer, Elson et al. 2014, Suzuki, Nakamura et al. 2012, Nakano, Dei et al. 2014, Jarius, Lauda et al. 2013, Kremer, Mealy et al. 2013, Gratton, Amjad et al. 2014, Takanashi, Misu et al. 2014, El Otmani, Dany et al. 2015, Wang, Qi et al. 2015, Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999, Kim, Go et al. 2012, Usmani, Bedi et al. 2012, Abaroa, Rodriguez-Quiroga et al. 2013*). Nereti šie ziņojumi (t. sk. par toniskām spazmām, neiropātisku niezi) aprobežojas tikai ar atsevišķu klīnisko gadījumu aprakstiem, tādēļ nav zināms, vai tie ir NMO slimību raksturojoši. Svarīgi atzīmēt, ka daudzas klīniskās, laboratoriskās un radioloģiskās pazīmes abām slimībām ir līdzīgas, tādēļ joprojām NMO nereti sākotnēji tiek kļūdaini diagnosticēti kā MS. Lai nodrošinātu agrīnu NMO diagnostiku, svarīgi ir izpētīt un noskaidrot NMO norises īpatnības un raksturīgus unikālus simptomus.

Ārstēšana abos gadījumos ir atšķirīga. NMO paasinājumu ārstēšanai jābūt savlaicīgai un agresīvai. To tipiski uzsāk ar augstām kortikosteroīdu devām un to nepietiekamas efektivitātes gadījumā – plazmaferēzi (*Palace, Leite et al. 2012, Jacob, McKeon et al. 2013*). Citu iekaisīgu un antivielu mediētu slimību (piemēram, miastēnijas, GBS u. c.) akūtā ārstēšanā efektīvi pielieto arī intravenozos imūnglobulīnus (IVIG), kas teorētiski varētu būt alternatīvs ārstēšanas līdzeklis arī NMO slimniekiem (*Jacob, McKeon et al. 2013, Mealy, Wingerchuk et al. 2014*). Līdz šim ir bijuši ziņojumi par IVIG lietošanu NMO slimniekiem tikai starpprecidīvu periodā, lai samazinātu turpmāku paasinājumu risku (*Bakker and Metz 2004, Okada, Tsuji et al. 2007, Magraner, Coret et al. 2013, Wingerchuk 2013*). Vai IVIG ir efektīvi un droši, pielietojot NMO paasinājumu akūtā terapijā, ziņojumu nav.

Arī savlaicīgi neuzsākot ilgstošu imūnmodulējošu terapiju vai lietojot medikamentus, kas paredzēti MS ārstēšanai, Devika slimība recidivē (*Palace,*

Leite et al. 2010, Jacob, Hutchinson et al. 2012, Palace, Leite et al. 2012). NMO imūnmodulējošas terapijas izvēle balstās uz atsevišķu gadījumu aprakstiem un klīnicistu iepriekšējo pieredzi. Randomizēti, placebo kontrolēti pētījumi, būtu neētiski slimības smagās norises un augstās invaliditātes un letalitātes dēļ. Azatioprīns ir lēts, plaši pieejams un tādēļ viens no plašāk lietotajiem imūnsupresīviem medikamentiem NMO slimības ārstēšanā ar jau iepriekš pierādītu efektivitāti (*Mandler, Ahmed et al. 1998, Bichuetti, Lobato de Oliveira et al. 2010, Costanzi, Matiello et al. 2011*). Tomēr tā pārtraukšanas iemesli un lietošanas ilgums, kā arī efektivitāte NMO slimniekiem ar dažādu slimības aktivitāti iepriekš nav pētīti. Pārlicinošu datu par to, vai azatioprīna lietošana tiek pārtraukta galvenokārt samazinātas efektivitātes vai arī blakņu profila un nešanasamības dēļ, literatūrā nav pieejami.

Atsevišķi autori ziņo par NMO gadījumu retrospektīvu atklāšanu, izmantojot lokālos DS vai MS reģistrus (*Cosburn, Tackley et al. 2012, Pandit, Mustafa et al. 2013*). Nereti MS un / vai NMO reģistru dati kalpo par materiālu NMO pētījumos (*Collongues, Marignier et al. 2010, Cosburn, Tackley et al. 2012, Simon, Schmidt et al. 2014*). Arī Latvijā darbojas MS reģistrs. Vai, izmantojot tā datus, iespējams atklāt NMO gadījumus arī Latvijā, līdz šim nav pētīts.

Darba mērķis

Šī darba mērķis ir padziļināti izpētīt un raksturot NMO / NMOS klīniskās norises īpatnības un ārstēšanas efektivitāti, kā arī Latvijas MS reģistrā ievadāmos datus, ar nolūku uzlabot NMO / NMOS pacientu diagnostiku, ārstēšanu un slimības iznākumu.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt un raksturot NMO / NMOS klīniskās norises īpatnības:
 - NMO paasinājumu sezonālītātes tendences;
 - progresējošas slimības norises biežumu un īpatnības;
 - neiopātiskās niezes un tonisku spazmu biežumu un īpatnības;
 - MOG-IgG antivielu pozitīvu pacientu fenotipu.
2. Noskaidrot NMO/NMOS ārstēšanas efektivitāti:
 - intravenozu imūnglobulīnu (IVIG) efektivitāti NMO paasinājumu ārstēšanā;

- azatioprīna (AZA) efektivitāti kā imūnmodulējošam medikamentam NMO / NMOS slimniekiem ar dažādu slimības aktivitāti.
3. Veikt Latvijas MS reģistrā iekļaujamo datu kvalitātes un kvantitātes analīzi NMO / NMOS gadījumu atklāšanā.

Darba hipotēzes

1. NMO / NMOS paasinājumiem, līdzīgi kā MS, ir sezonāls raksturs.
2. Neiropātiska nieze un toniskas spazmas ir bieži un raksturojoši simptomi NMO / NMOS slimniekiem, un var būt kā paasinājuma indikators, savukārt progresējoša slimības norise ir reta un nav slimību raksturojoša.
3. Pretēji iepriekš uzskatītajam, MOG-IgG pozitīviem NMO slimniekiem raksturīga gan monofāziska, gan recidivējoša norise ar dažādas pakāpes neiroloģisko funkciju zudumu.
4. Intravenozi imūnglobulīni un azatioprīns ir efektīvi medikamenti NMO / NMOS ārstēšanā, tomēr to efektivitāte atšķiras atkarībā no slimības iepriekšējās aktivitātes un / vai uzsākšanas savlaicīguma.
5. Latvijas MS reģistra datu kvalitāte un apjoms ir nepietiekami, lai retrospektīvi atklātu NMO gadījumus.

Darba zinātniskā novitāte un praktiskā nozīmība

NMO ir salīdzinoši reta CNS saslimšana, bet savlaicīgi nediagnosticēta un neārstēta – ar augstu letalitāti un invaliditātes risku. Lai no tā izvairītos, ir svarīgi atpazīt šīs slimības klīniskās īpatnības, apzināt potenciālus un efektīvus ārstēšanas līdzekļus. Īpaši nozīmīgi šķita noskaidrot un raksturot NMO klīniskās īpatnības un to nozīmi slimības diagnostikā, par kurām pašreizējā literatūrā informācija nav pieejama vai arī tā ir niecīga.

Tādējādi, apkopojot promocijas darbā iegūtos rezultātus:

1. Pirmreizēji raksturotas vairākas NMO klīniskās pazīmes, kas varētu ietekmēt agrīnu NMO gadījumu diagnostiku un līdz ar to savlaicīgu ārstēšanu:
 - pirmo reizi pasaulē izpētīta NMO / NMOS paasinājumu sezonālitate rietumu populācijā;
 - atklāts unikāls slimību raksturojošs simptoms – neiropātiska nieze un izpētīts tās biežums un īpatnības;

- pirmo reizi pasaulē noskaidrots, ka pirmās klīniskās epizodes simptomu attīstība var noritēt arī progresējoši vairāku mēnešu garumā, kā arī noskaidrots progresējoši noritošas pirmās klīniskās epizodes biežums;
 - pirmo reizi pasaulē raksturota MOG-IgG pozitīvu NMO gadījumu sērija ar recidivējošu norisi un izteiktu funkciju deficītu;
 - noskaidrots tonisku spazmu un sekundāri progresējoši noritoša NMO biežums un īpatnības.
2. Veikts līdz šim pasaulē lielākais pētījums par azatioprīna efektivitāti NMO / NMOS, t. sk. pētījuma rezultāti balstīti vienīgi uz AQP4-IgG pozitīviem gadījumiem. Pirmo reizi pasaulē izvērtēts tā lietošanas ilgums un ar medikamenta pārtraukšanu saistītie faktori, kā arī efektivitāte NMO / NMOS slimniekiem ar dažādu slimības aktivitāti.
 3. Pirmo reizi pasaulē izpētīta un aprakstīta intravenozo imūnglobulīnu efektivitāte un iespējamie riski NMO / NMOS pacientiem akūtu paasinājumu ārstēšanā, tādējādi paverot jaunas terapijas iespējas.
 4. Darba rezultātā izstrādātas arī klīniski praktiskās rekomendācijas NMO / NMOS diagnostikas un ārstēšanas uzlabošanai.
 5. Pirmo reizi Latvijā veikta detalizēta analīze par Latvijas MS reģistrā iekļaujamo datu kvalitāti un kvantitāti, lai noskaidrotu, vai tie ir pietiekami retrospektīvai potenciālu NMO / NMOS gadījumu atklāšanai, tādējādi aktualizējot jautājumu par MS reģistra pilnveidošanu, kā arī NMO pacientu atklāšanas iespējām Latvijā. Izstrādātas rekomendācijas Latvijas MS reģistra uzlabošanai.

Darba struktūra un apjoms

Darbs uzrakstīts latviešu valodā. Tam ir sekojošas daļas: ievads, darba aktualitāte, darba mērķis, darba uzdevumi, izmantotais materiāls un metodes, iegūtie rezultāti un to apspriešana ar literatūras datiem, galvenie izdarītie secinājumi un rekomendācijas. Literatūras sarakstā ietverti 334 darbu nosaukumi. Kopējais darba apjoms (neskaitot izmantotās literatūras sarakstu un pielikumus) ir 137 lappuses, darbā ir 33 tabulas un 15 attēli. Par disertācijas materiālu publicēti 8 darbi, kopējais publikāciju skaits par darba tēmu – 31.

Personiskais ieguldījums

Autore pastāvīgi izstrādājusi VNNC (Liverpūle, Apvienotā Karaliste) NMO pacientu datu bāzi, kā arī vākusi un apkopojusi tajā iekļaujamos datus par pacientiem ar NMO, NMOS un aizdomu NMO, t. sk. anketu izveidi, kā arī veikusi medicīniskās dokumentācijas analīzi, pacientu intervijas, objektīvu neiroloģisku izmeklēšanu. Autore piedalījies Apvienotās Karalistes nacionālā NMO pētījuma izpildē par pacientu klīnisko raksturojumu, laboratoriskām izmeklēšanas metodēm un izmantotās ārstēšanas efektivitāti. Autore ir iniciatore vairākiem apakšpētījumiem, piedalījies pētījuma dizaina izstrādē, kā arī pētījuma ietvaros ieguvusi, sistematizējusi, apstrādājusi un analizējusi iegūtos datus.

Autore patstāvīgi veikusi Latvijas MS slimnieku reģistra datu analīzi, vākusi, apkopojusi, sistematizējusi un analizējusi pacientu klīniskos datus, kā arī pati aktīvi piedalījies MS un NMO pacientu diagnostikā un ārstēšanā.

Ētiskie aspekti

Pētījums nav saistīts ar ētiska rakstura problēmām. Pacienti netika pakļauti nekādiem papildu eksperimentiem vai izmeklējumiem. Darbā tika izmantoti ikdienas praksē veikto izmeklējumu un ārstēšanas rezultātu dati, kā arī izmeklējumu metodes, kas dod papildu svarīgu informāciju diagnostikas un ārstēšanas rezultātu uzlabošanai. Pētījuma pirmā daļa (par NMO klīniskām pazīmēm un ārstēšanu) veikta Lielbritānijas nacionālā NMO pētījuma ietvaros, kas 2003. gadā reģistrēts reģionālā ētikas komitejā (MREC02/8/082) Mančestrā, Lielbritānijā, kā arī VNNC zinātniskās darbības pārraudzības komitejā (Liverpūle, Lielbritānija). Otrā daļa (Latvijas MS reģistra analīze) veikta pētījuma “Demielinizējošo saslimšanu epidemioloģisko, klīnisko un laboratorisko rādītāju raksturojums Latvijā” ietvaros, kas reģistrēts Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejā 25.10.2012.

Pētījuma daļā par NMO klīnisko raksturojumu un ārstēšanu izmantoti tikai to pacientu dati, kas devuši rakstisku pacientu informāciju piekrišanu. Tikai viens patients atteica dalību pētījumā, un tā dati turpmākā analīzē netika iekļauti.

1. MATERIĀLS UN METODEDES

1.1. Pētījuma vispārējs raksturojums

Šis pētījums veikts divās daļās. Pirmā daļa raksturo NMO klīnisko norisi (paasinājumu sezonālītāti, pirmās klīniskās epizodes, progresējošas norises, neiropātiskas niezes un tonisku spazmu īpatnības, MOG-IgG pozitīvu pacientu fenotipu) un ārstēšanas efektivitāti (IVIG efektivitāti paasinājumu akūtā ārstēšanā un azatioprīna efektivitāti kā imūnmodulējošam medikamentam turpmāku paasinājumu riska samazināšanai/novēršanai). Tā veikta nacionālās NMO programmas ietvaros Valtonas Neuroloģijas un neiroķirurģijas centrā (VNNC) Liverpūlē Lielbritānijā laika periodā no 2011. līdz 2014. gadam, darbojoties šajā centrā kā klīniskajam zinātniskajam līdzstrādniekam. VNNC ir terciārs veselības aprūpes pakalpojumu sniedzējs un NHS ietvaros pilda nacionālā NMO centra funkcijas. Uz centru nosūta pacientus no Lielbritānijas ziemeļu un rietumu daļas, Velsas ziemeļu daļas, kā arī no Skotijas. NMO pacientu aprūpi pārējā Lielbritānijas daļā nodrošina Džona Radklifes slimnīca Oksfordā. Velsas dienvidos aprūpi šiem slimniekiem piedāvā arī Velsas Universitātes slimnīca Kārdifā. Šie centri arī piedalījās pacientu rekrutēšanā.

Otrā pētījuma daļā ietilpst analīze par Latvijas MS reģistrā iekļaujamo datu kvalitāti un kvantitāti un to izmantošanu potenciālu NMO / NMOS gadījumu retrospektīvai atklāšanai. Šis pētījums veikts projekta “Demielinizējošo sasilšanu epidemioloģisko, klīnisko un laboratorisko rādītāju raksturojums Latvijā” ietvaros.

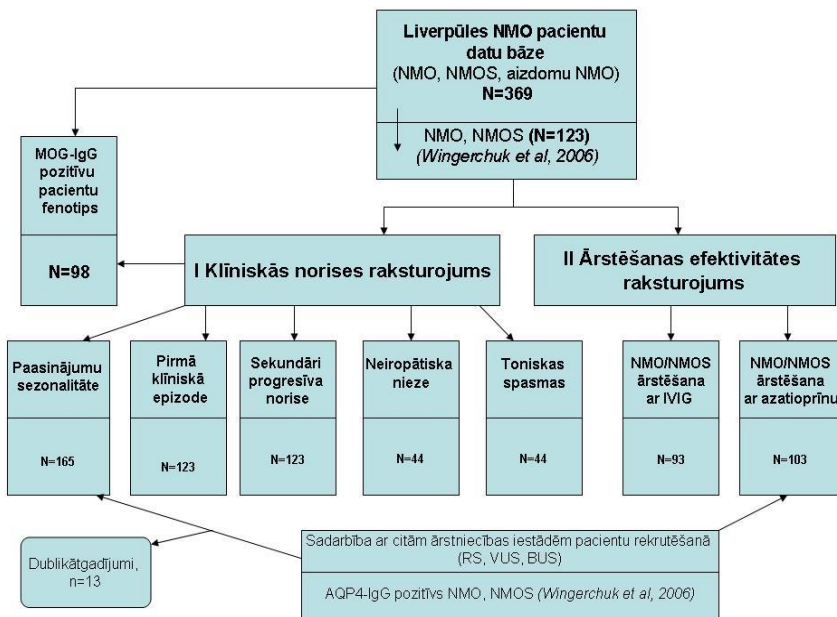
1.2. Pētījuma materiāls

1.2.1. Pētījuma populācija un tās atlase

Pētījuma pirmajā daļā analizēti NMO / NMOS slimnieki (diagnoze apstiprināta atbilstoši vispārpieņemtajiem kritērijiem (*Wingerchuk, Lennon et al. 2006*), kas reģistrēti kādā no lokālajām NMO datu bāzēm (Liverpūle, Oksforda vai Kārdifā).

Slimnieku atlases nosacījumi katra pētījuma uzdevuma izpildei ir atšķirīgi, detalizētāku aprakstu skat atsevišķi (1.1. tabula). Citos medicīniskos centros (RS, VUS, BUS) atlasīto pētījuma slimnieku dati, kā arī pacientu neiroloģiskā izmeklēšana (paasinājumu sezonālītātes un azatioprīna efektivitātes)

tātes pētījumam) veikta katrā lokālā medicīnas centrā atsevišķi, iesniegtā informācija apkopota un analizēta VNNC.



1.1. attēls. Pacientu plūsmas shematisks atspoguļojums

NMO – optiskais neiromielīts, NMOS – optiskā neiromielīta spektrs, N – gadījumu skaits, RS – Džona Radklifes slimnīca, VUS – Velsas Universitātes slimnīca, BUS – Birmingemas Universitātes slimnīca, IVIG – intravenozi imūnglobulīni, AQP4-IgG – antiakvaporīna 4 antivielas

1.2.2. Latvijas multiplās sklerozes reģistra dati

Latvijas MS reģistra analīzei izmantota Latvijas MS pacienta kartē iekļaujamā informācija (Ministru Kabineta 2008. gada 15. septembra noteikumi Nr. 746; 13. pielikums), kas ir par pamatu datu ievadei reģistrā, kā arī autores personīgā pieredze, strādājot kā neirologam Latvijas Jūras medicīnas centrā (līdz šim vienīgais MS datu operators) laika posmā no 2003. līdz 2010. gadam.

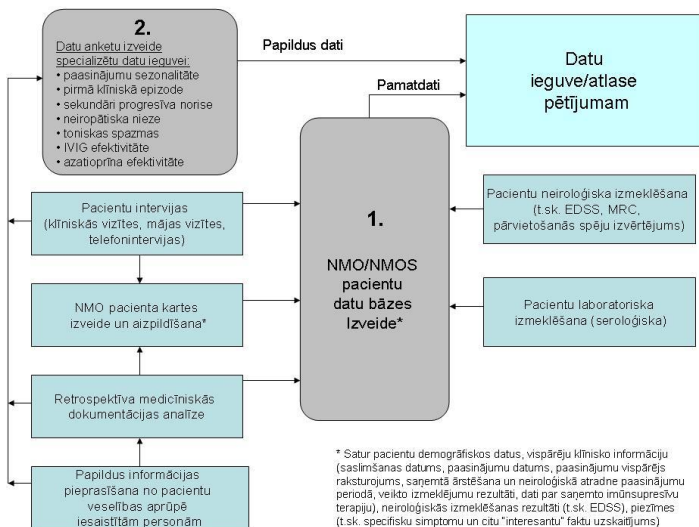
1.3. Metodes

1.3.1. Datu ieguve

Pētījumā izmantotas klīniskās (pacientu datu ieguve un analīze, neiroloģiska izmeklēšana) un laboratoriskās (seroloģiska izmeklēšana) metodes. Pētījumā iegūti šādi dati: demogrāfiskie rādītāji (vecums, dzimums, etniskā grupa); klīniskie dati (paasinājumu datums un raksturojums, t. sk. novērotie simptomi un to izteiktības pakāpe, attīstības ilgums, saņemtā ārstēšana, neiroloģiskās izmeklēšanas rezultāti, funkciju atjaunošanās pakāpe pēc recidīva (visi paasinājumi tika kategorizēti pa grupām atkarībā no to reģistrēšanas datuma precizitātes, respektīvi – precizitāte pa dienām, nedēļām, mēnešiem, gadiem, dekādes; tikai epizodes ar precizitāti 0–30 dienas iekļautas pētījumā); papildus klīniskie dati par specifiskiem simptomiem, t. sk. smadzeņu stumbra bojājuma simptomiem, neiropātisku niezi, toniskām spazmām; niezes raksturojums, t. sk. dati par blakus saslimšanām (lai izslēgtu gadījumus, kad nieze saistīta ar dermatoloģiskām problēmām vai sistēmisku saslimšanu), norises īpatnībām un pavadošām pazīmēm, niezes intensitāti (pēc numeroloģiskās sāpju skalas, 0–10), niezes saistība ar citām neiroloģiskām pazīmēm un MR atradni; tonisku spazmu raksturojums, t. sk., datums, kad TS attīstījās, spazmu lokalizācija, TS biežums un ilgums, pavadošās pazīmes, intensitāte diennakts laikā, izraisītājfaktori, saņemtā ārstēšana, saistība ar citiem mielīta simptomiem (izvērtēta TS savstarpējā saistība ar neiroloģiskām pazīmēm un MR atradni); dati par saņemto imūnmodulējošo / imūnsupresīvo terapiju, t. sk. IVIG efektivitāte un panesamība, uzsākšanas datums, AZA efektivitāte, panesamība, lietošanas ilgums, pārtraukšanas iemesli; laboratorisko izmeklējumu dati (t. sk. AQP4-IgG un MOG-IgG statuss, likvora izmeklējumi, hematoloģiskie rādītāji ārstēšanas periodā u. c.); radioloģisko izmeklējumu dati (izvērtēti kopā ar neiroradiologu VNNC radioloģijas nodaļā).

Visu pētījumā iekļauto pacientu dati (demogrāfiskie un klīniskie rādītāji, izmeklējumu rezultāti, kā arī dati par saņemto ārstēšanu) iegūti retrospektīvi vai prospektīvi, iztaujājot pacientus pēc iepriekš izstrādātām datu anketām. Iegūtā informācija salīdzināta ar ierakstiem medicīniskā dokumentācijā un ievadīta Liverpūles NMO pacientu datu bāzē. Nepieciešamības gadījumā informācija precizēta, un papildu dati iegūti no pacientu aprūpē iesaistītiem ģimenes ārstiem, neirologiem u. c. speciālistiem vai veicot pacientu intervijas kārtējās pieņemšanas, mājas vizītes apmeklējuma laikā vai telefoniski. Pētījuma datu

ieguves metožu vispārēju atspoguļojumu skat. 1.2. attēlā. Kopsavilkums par pētījuma materiālu un izmantotām metodēm atspoguļots 1.1. tabulā. Slimnieku atlases nosacījumi katra pētījuma uzdevuma izpildei ir atšķirīgi, detalizētāku aprakstu skat atsevišķi.



1.2. attēls. Pētījuma datū ieguves metožu vispārējs atspoguļojums

1.3.2. Neuroloģiskā stāvokļa novērtējums

- EDSS izvērtējums dinamikā: 0 – 10 (0 – nav invaliditātes pazīmju, 10 – *exitus letalis*)
- muskuļu spēka izvērtējums dinamikā pēc MRC klasifikācijas: 0 – 5 (5 – normāls muskuļu spēks, 0 – pilnīga pleģija)

1.3.3. Ārstēšanas efektivitātes izvērtējums

Ārstēšanas efektivitāte izvērtēta, ņemot vērā parametrus/rādītājus, kas izmantoti citos NMO pētījumos: vidējais recidīvu skaits gadā jeb RSG pirms un pēc ārstēšanas uzsākšanas (kopējais paasinājumu skaits slimības laikā izdalīts ar slimības ilgumu gados, slimnieku skaits (%), kas sasnieguši slimības remisiju, laika intervāls no ārstēšanas uzsākšanas brīža līdz nākamajam

recidīvam, neiroloģiskā stāvokļa izmaiņas (t. sk. EDSS dinamikā – uzsākot ārstēšanu un pēdējā novērošanas vizītē jeb ārstēšanas beigās), ārstēšanu pārtraukušo slimnieku skaits (%).

1.3.4. Diagnostiskie kritēriji

1.3.4.1. NMO diagnostiskie kritēriji

Pacientu atlasei un sistematizācijai izmantoti starptautiskā praksē vispārpieņemtie NMO / NMOS diagnostiskie kritēriji, kas izstrādāti Maijo klīnikā (ASV) 2006. gadā (*Wingerchuk, Lennon et al. 2006*). Šie kritēriji attiecas uz visām darba nodaļām.

Obligātie nosacījumi:

- anamnēzes dati par redzes nerva neirītu;
- anamnēzes dati par miēlītu;
- vismaz 2 no 3 apstiprinošie kritēriji:
 - longitudināls spināls perēklis MR izmeklējumā ≥ 3 vertebrālo segmentu garumā;
 - atradne galvas smadzeņu MR neatbilst MS diagnostiskiem kritērijiem;
- pozitīvas NMO-IgG antivielas (jeb AQP4-IgG) serumā.

Kritēriji NMO spektra apstiprināšanai: redzes nerva neirīts vai longitudināls miēlīts un pozitīvas akvaporīna 4 antivielas.

Aizdomu NMO / NMOS: idiopātisks monofāzisks vai recidivējošs redzes nerva neirīts, smadzeņu stumbra bojājums vai miēlīts, kas neatbilst NMO vai MS diagnostiskiem kritērijiem.

1.3.4.2. SPNMO kritēriji

Par sekundāri progresīvu NMO norisi līdz šim ir tikai viens ziņojums. (*Wingerchuk, Pittock et al. 2007*). Iepriekšējā ziņojumā pielietotie SPNMO kritēriji pielietoti arī šajā darbā un ir sekojoši:

Pakāpeniska nepārtraukta stāvokļa pasliktināšanās (vizuālā, motorā vai sensorā funkcija) > 6 mēnešus ilgi un vismaz 1 no sekojošiem rādītājiem, kas apstiprina progresiju:

- 1) redzes asuma samazinājums par ≥ 2 punktiem (0 – normāls, 7 – pilnīgs aklums; skat. 11.5. un 11.6. pielikumu);

- 2) muskuļu spēka samazinājums ≥ 1 locekļi par 2 punktiem (0 – plegģija, 5 – normāls), izvērtējot pēc MRC skalas (skat. 11.3. pielikumu) ≥ 2 antigravitātes muskuļos (augšējā ekstremitāte: deltveida, triceps, pirkstu atliecēji, apakšējā ekstremitātē: augšstilba saliecējs, augšstilba mugurējie muskuļi, pēdas dorsālie saliecēji);
- 3) EDSS pieaugums par ≥ 2 punktiem, salīdzinot ar pēdējo stabilo izvērtējumu pirms progresijas.

1.3.5. Pētījumā izmantotās definīcijas

- Paasinājums (recidīvs) – klīniskā epizode, kurai raksturīga simptomu akūta attīstība vai iepriekšējo simptomu pasliktināšanās, kas ilgst vismaz 24 stundas bez aktīvas infekcijas vai drudža pazīmēm ar vismaz 1 mēneša intervālu starp epizodēm, un ko apstiprinājis neirologs. Epizodes, kas attīstījās ar mazāk nekā 30 dienu starplaiku, vērtētas kā viens paasinājums.
- Pirmā klīniskā epizode jeb pirmais paasinājums (PKE) – pirmreizējs redzes nervu, smadzeņu stumbra vai muguras smadzeņu bojājumu raksturojošs simptomu komplekss, kas ilgst vismaz 24 stundas un ko apstiprinājis neirologs. Tādi izolēti nespecifiski simptomi kā slikta dūša, reibonis vai vemšana, nesekojoš citām pavadošām NMO raksturīgām klīniskām pazīmēm tuvāko dienu vai nedēļu laikā, netika vērtēti kā saslimšanas sākums.
- Klīniska remisija – laika posms starp recidīviem, kurā neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās nav novērojama (izņemot gadījumus, kad neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās saistīta ar infekcijas un / vai drudža klātbūtni u. tml.).
- Pakāpeniski jeb lēni noritošs NMO / NMOS saslimšanas sākums – pirmā paasinājuma simptomu attīstības laika periods, kas ilgst vismaz 1 mēnesi (4 nedēļas jeb 28 dienas).
- Pēdējais paasinājums pirms SP norises sākuma – pēdējais (akūts vai subakūts – dažu nedēļu laikā) iepriekšējo simptomu nozīmīgs pieaugums vai jaunu simptomu attīstība nesaistīti ar steroīdu devas samazināšanu vai nesenu infekciju.

- SP norises sākums – retrospektīvi noteikts laika punkts, kad saistīti vai nesaistīti ar pēdējo klīnisko paasinājumu, neskatoties uz saņemto ārstēšanu, novērota pakāpeniski progresējoša neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās, kas turpinās atbilstoši SPNMO kritērijiem.
- Medikamenta lietošanas ilgums – laika periods, kurā pacients turpina saņemt medikamentu un atspoguļo tā efektivitāti un panesamību.

1.3.6. Laboratoriskie testi

Asins paraugi akvaporīna-4 (AQP4-IgG) un anti-MOG (MOG-IgG) antivielu noteikšanai ņemti VNNC kārtējo klīnisko vizīšu apmeklējumu laikā un analizēti Oksfordas Radklifes slimnīcā neiroimunoloģijas laboratorijā, izmantojot metodi, kas ir ar augstāko specifitāti un sensitivitāti jeb imūnfluorescences metodi (CBA) pēc iepriekš aprakstītas metodikas (*Waters and Vincent 2008, Kitley, Woodhall et al. 2012, Woodhall, Coban et al. 2013, Kitley, Waters et al. 2014*).

AQP4-IgG noteiktas visiem Liverpūles NMO / NMOS pacientu datu bāzē reģistrētajiem slimniekiem.

MOG-IgG noteiktas tikai AQP4-IgG negatīviem pacientiem, kas apmeklēja VCNN klīnisko pieņemšanu laika periodā no 2012. gada janvāra līdz 2014. gada maijam. MOG-IgG noteiktas 98 slimniekiem: 21 no 24 datu bāzē reģistrētiem AQP4-IgG negatīviem NMO pacientiem, 77 pacientiem ar aizdomu NMOS saslimšana (AQP4-IgG negatīvs monofāzisks vai recidivējošs redzes nerva neirīts, mielīts, smadzeņu stumbra bojājums vai optikospinālas demielinizācijas sindroms, kas neatbilst NMO vai MS diagnostiskiem kritērijiem). Visi MOG-IgG pozitīvi gadījumi (NMO, redzes nerva neirīts, mielīts, smadzeņu stumbra bojājums) tika testēti atkārtoti, pielietojot modificētu analīžu metodiku, respektīvi, nosakot MOG-IgG1 subtipu. Gala rezultātā tikai gadījumi ar pozitīvu MOG-IgG1 tika vērtēti kā pozitīvi.

1.3.7. Statistiskā apstrāde

Pētījuma datu apstrāde un statistiskā analīze veikta pēc vispārējām medicīniskās statistikas metodēm, izmantojot aprakstošo un analītisko statistiku.

Visi paasinājumi tika kategorizēti pa grupām atkarībā no to reģistrēšanas datuma precizitātes (precizitāte pa dienām, nedēļām, mēnešiem, gadiem,

dekādes). Tikai epizodes ar precizitāti 0–30 dienas iekļautas pētījumā. Paasinājumi, kas attīstījās ar mazāk nekā 30 dienu starplaiku, vērtētas kā viena kopīga epizode. Grupu raksturošanai tika pielietotas aprakstošās statistikas metodes. Atkarībā no mainīgā lieluma veida tika aprēķināti centrālās tendences rādītāji: mediānais lielums (*median*) vai vidējais aritmētiskais (*mean*), mazākā (*min*) un lielākā (*max*) aritmētiskā vērtība. Vairums pētījuma datu ir izteikti asimetriski un normālam sadalījumam neatbilstoši, tādēļ par grupas centrālās tendences rādītāju pārsvarā izmantota mediāna (*median*), izkliedi atspoguļojot kā mazākā un lielākā aritmētiskā vērtība vai atsevišķos gadījumos kā iekšējo kvartīļu diapazons – IQR (*interquartile range*) jeb intervāls starp sadalījuma 25. un 75. percentili (1. un 3. kvartili). Savukārt, kā centrālās tendences rādītāju nosakot vidējo aritmētisko, norādīta izkliede vienas standartnovirzes (SD) apmērā. Pazīmes relatīvā izteiktība noteikta, pazīmes vērtību summu izdalot ar pazīmes biežumu (gadījumu skaitu), un izteikta procentuāli. Salīdzināšanai vienas grupas ietvaros (piemēram, paasinājumu biežumu gadā un EDSS pakāpi pirms un pēc ārstēšanas) izmantots Vilkoksona tests (*Wilcoxon matched-pairs signed rank test*), bet salīdzināšanai starp divām neatkarīgām izlasēm – Manna–Vitnija (*Mann–Whitney*) U tests. Lai spriestu par varbūtību, ka pacienti turpinās saņemt medikamentu (AZA) laika gaitā, izmantota Kaplana–Maijera analīze. Salīdzinot starp multipliem parametriem, korekcijas netika veiktas. Mirušie pacienti vērtēti kā galamērķi nerasnieguši (*right censored*). Dublikāta gadījumi analīzē netika iekļauti. Savukārt, veicot statistiskos aprēķinus, lai noskaidrotu paasinājumu sezonālītātes tendences, statistiskā apstrāde veikta 2 daļās, izmantojot R versiju 2.14.1. Pirmkārt, dati analizēti, izmantojot vienkāršotu analīzi (sadalojot kopējo paasinājumu skaitu ar 12 jeb mēnešu skaitu gadā), kā arī Puasona regresiju (koriģējot pēc mēnešu garuma), kas noteica kopējā paasinājumu skaita variācijas pa mēnešiem. Pēc tam veikta papildu analīze par paasinājumiem, kas fiksēti laika posmā no 2002. gada 1. janvāra līdz 2011. gada 31. decembrim. Pētījuma noslēgumā, izmantojot loģistisko regresiju, noteiktas asociācijas starp paasinājumu risku katrā gada mēnesī atsevišķi (koriģējot pēc saslimšanas vecuma un slimības ilguma). Pētījumā par statistiski ticamām pieņemtām p vērtības, kas ir mazākas par 0,05, t. i., $p < 0,0$.

Pētījumā izmantotās metodikas kopsavilkums

Pētījuma nosaukums un veids	Pētāmo cilvēku grupa un tās lielums	Analizējamie parametri	Metodes	Statistiskās analīzes metodes
<i>Paasinājumu sezonālitate</i> Retrospektīvs, aprakstošs novērošanas pētījums ar vēsturisko kontroles grupu	165 AQP4-IgG pozitīvi NMO / NMOS pacienti, kas pastāvīgi novēroti un reģistrēti NMO datu bāzē kādā no centriem (VNNC, RS, VUS) laika posmā no 2010. gada 1. jūnijam līdz 2012. gada 31. martam	Demogrāfiskie dati, visi klīniskie paasinājumi pēc to datuma (pa mēnešiem). Analīzē iekļauti tikai paasinājumi ar vismaz 1 mēneša (0–30 dienas) precizitāti	Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, nestrukturizētas pacientu intervijas (kārtējās pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas); datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude; publikātu izslēgšana	R versija 2.14.1; vienkāršota analīze (sadalot kopējo paasinājumu skaitu ar 12 jeb mēnešu skaitu gadā; Puasona regresija (korigējot pēc mēnešu garuma), kas noteica kopējā paasinājumu skaita variācijas pa mēnešiem; papildu analīze par paasinājumiem, kas fiksēti tikai laika posmā no 2002. gada 1. janvāra līdz 2011. gada 31. decembrim; loģistiskā regresija (nosakot asociācijas starp paasinājumu risku katrā gada mēnesī atsevišķi un korigējot pēc saslimšanas vecuma un slimības ilguma); vispārējās aprakstošās statistikas metodes
<i>Pirmās klīniskās epizodes īpatnības</i>	Visi (n = 123) NMO / NMOS slimnieki, kas reģistrēti VNNC datu bāzē laika posmā līdz 2014. gada 1. augustam	Demogrāfiskie dati, PKE simptomu raksturojums, t. sk. laika intervāls līdz simptomu kulminācijai,	Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, nestrukturizētas pacientu intervijas (kārtējās	Vispārējās aprakstošās statistiskās metodes; grupas centrālā tendence atspoguļota kā mediāna (<i>median</i>), un izklīede atspoguļota kā mazākā un lielākā aritmētiskā vērtība

1.1. tabulas turpinājums

Pētījuma nosaukums un veids	Pētāmo cilvēku grupa un tās lielums	Analizējamie parametri	Metodes	Statistiskās analīzes metodes
Retrospektīvs, aprakstošs novērošanas pētījums ar vēsturisko kontroles grupu		neiroloģiskā deficīta pakāpe simptomu kulminācijas laikā un pēc ārstēšanas, saņemtā ārstēšana; MR atradne	pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas); neiroloģiskā izmeklēšana (EDSS), datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude	
<i>Neiropātiska nieze</i> Retrospektīvs, aprakstošs novērošanas pētījums ar vēsturisko kontroles grupu	Visi (n = 44) AQP4-IgG pozitīvi NMO / NMOS slimnieki, kas apmeklēja VNNC laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 1. martam, anamnēzē konstatēts mielīts / sm. st. boj.	Demogrāfiskie dati, slimības vispārējs raksturojums, t.sk. paasinājumu raksturojums, MR atradne; niezes raksturojums; niezes saistība ar neiroloģisko atradni un MR izmeklējumu rezultātiem	Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, strukturizētas pacientu intervijas pēc iepriekš izveidotas anketas (kārtējās pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas); numeroloģiska niezes intensitātes izvērtēšana pēc sāpju skalas (0–0); neiroloģiskā izmeklēšana (EDSS), datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude	Vispārējās aprakstošās statistiskās metodes; grupas centrālā tendence atspoguļota kā mediāna (<i>median</i>), un izkliede atspoguļota kā mazākā un lielākā aritmētiskā vērtība

1.1. tabulas turpinājums

Pētījuma nosaukums un veids	Pētāmo cilvēku grupa un tās lielums	Analizējamie parametri	Metodes	Statistiskās analīzes metodes
<i>Toniskas spazmas</i>	Visi (n = 44) AQP4-IgG pozitīvi NMO/NMOS slimnieki, kas apmeklēja laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 1. martam, anamnēzē konstatēts mielīts / sm.st.boj.	Demogrāfiskie dati, slimības vispārējs raksturojums, t.sk. paasinājumu raksturojums, MR atradne; tonisku spazmu raksturojums; tonisku spazmu saistība ar neiroloģisko atradni un MR izmeklējumu rezultātiem	Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, strukturizētas pacientu intervijas (kārtējās pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas) pēc iepriekš izveidotas anketas; neiroloģiskā izmeklēšana (EDSS), datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude	Vispārējās aprakstošās statistiskās metodes; grupas centrālā tendence atspoguļota kā mediāna (<i>median</i>), un izkliede atspoguļota kā mazākā un lielākā aritmētiskā vērtība
<i>Sekundāri progresējoša norise</i> Retrospektīvs, aprakstošs novērošanas pētījums ar vēsturisko kontroles grupu	Visi (n = 123) NMO / NMOS slimnieki, kas reģistrēti VNNC datu bāzē laika posmā līdz 2014. gada 1. augustam	Demogrāfiskie dati, slimības vispārējs raksturojums, MR atradne, saņemta ārstēšana, SP norises raksturojums, neiroloģisko traucējumu atspoguļojums dinamikā, t. sk. EDSS, muskuļu spēks (MRC)	Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, strukturizētas pacientu intervijas (kārtējās pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas) pēc iepriekš izveidotas anketas, neiroloģiskā izmeklēšana (EDSS, MRC skala, ambulatorais indekss), datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude; pacientu izvērtēšana atbilstoši SPNMO kritērijiem	Vispārējās aprakstošās statistiskās metodes; grupas centrālā tendence atspoguļota kā vidējais aritmētiskais (<i>mean</i>), un izkliede atspoguļota vienas standartnovirzes diapazonā

1.1. tabulas turpinājums

Pētījuma nosaukums un veids	Pētāmo cilvēku grupa un tās lielums	Analizējamie parametri	Metodes	Statistiskās analīzes metodes
<p><i>MOG-IgG pozitīvu pacientu fenotips</i></p> <p>Retrospektīvs, aprakstošs novērošanas pētījums ar vēsturisko kontroles grupu</p>	<p>Visi (n = 98) AQP4-IgG negatīvi NMO un / vai aizdomu NMOS (ON, TM vai optikospināla demielinizācija, kas neatbilst NMO vai MS kritērijiem) slimnieki, kas laika periodā līdz 2014. gada maijam apmeklēja VNNC un kuriem tika noteikts MOG-IgG (asinīs)</p>	<p>Demogrāfiskie dati, slimības vispārējs raksturojums, t. sk. paasinājumu fenotips, MR atradne, laboratoriskie dati, saņemtā ārstēšana, neiroloģisko traucējumu atspoguļojums</p>	<p>Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, strukturizētas pacientu intervijas (kārtējās pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas) pēc iepriekš izveidotas anketas, neiroloģiskā izmeklēšana (EDSS); laboratorisko datu skrīnings, visu MOG-IgG pozitīvu pacientu un AQP4-IgG negatīvu NMO atkārtota testēšana, nosakot MOG-IgG1 subtipu; EDSS skala neiroloģiskā deficīta noteikšanai; datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude</p>	<p>Vispārējās aprakstošās statistiskās metodes; grupas centrālā tendence atspoguļota kā mediāna (<i>median</i>), un izkliede atspoguļota kā mazākā un lielākā aritmētiskā vērtība</p>

1.1. tabulas turpinājums

Pētījuma nosaukums un veids	Pētāmo cilvēku grupa un tās lielums	Analizējamie parametri	Metodes	Statistiskās analīzes metodes
<i>Ārstēšana ar IVIG</i> Retrospektīvs aprakstošs novērošanas pētījums	Visi (n = 93) NMO / NMOS slimnieki, kas ārstējušies VNNC laika periodā no 2003. gada augusta līdz 2012. gada 1. decembrim	Demogrāfiskie dati, slimības raksturojums, neiroloģisko traucējumu atspoguļojums dinamikā, (EDSS), IVIG efektivitātes un panesamības izvērtējums	Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, strukturizētas pacientu intervijas (kārtējās pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas) pēc iepriekš izveidotas anketas, neiroloģiskā izmeklēšana (EDSS), datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude	Vispārējās aprakstošās statistiskās metodes; grupas centrālā tendence atspoguļota kā mediāna (<i>median</i>), un izkliede atspoguļota kā mazākā un lielākā aritmētiskā vērtība
<i>Ārstēšana ar azatioprīnu</i> Retrospektīvs, aprakstošs novērošanas pētījums ar vēsturisko kontroles grupu	Visi (n = 103) NMO/NMOS slimnieki, kas ārstējušies kādā no 4 centriem (VNNC, RS, VUS, BUS) un slimības periodā (līdz 2013. gada maijam) saņēmuši AZA;	Demogrāfiskie dati, slimības vispārējs raksturojums, neiroloģisko traucējumu atspoguļojums dinamikā, (EDSS), AZA efektivitātes, lietošanas ilguma un panesamības izvērtējums	Datu anketas un datu bāzes izveide; sistematizēta medicīnisko dokumentu analīze, strukturizētas pacientu intervijas (kārtējās pieņemšanas laikā, mājas vizītes, telefonintervijas) pēc iepriekš izveidotas anketas, neiroloģiskā izmeklēšana (EDSS), datu salīdzināšana un kvalitatīva pārbaude; dublikātu izslēgšana	Vispārējās aprakstošās un analītiskās statistiskās metodes; apakšgrupu analīze; katras grupas centrālā tendence atspoguļota kā mediāna (<i>median</i>), un izkliede atspoguļota kā mazākā un lielākā aritmētiskā vērtība vai iekšējo kvartīļu diapazons (IQR); Vilkoksona ranga zīmju tests (<i>Wilcoxon Signed Ranks Test</i>) salīdzināšanai vienas grupas ietvaros,

1.1. tabulas turpinājums

Pētījuma nosaukums un veids	Pētāmo cilvēku grupa un tās lielums	Analizējamie parametri	Metodes	Statistiskās analīzes metodes
	72 slimnieki ar novērošanas ilgumu ≥ 6 mēneši, 36 slimnieki ar ≥ 2 paasinājumiem pēdējo 6 mēnešu vai ≥ 3 paasinājumiem pēdējo 12 mēnešu laikā (ANMO), 62 slimnieki ar izteiktu funkciju deficītu (SNNMO) jeb EDSS ≥ 6 mielīta gadījumā un EDSS ≥ 3 (vizuālā skala ≥ 4 ar maksimālo redzes asumu 6/36–6/60 sliktākajā acī) ON			Manna–Vītņija (<i>Mann-Whitney</i>) U tests – salīdzināšanai starp divām neatkarīgām izlasēm; Kaplana–Majera analīze. Mirušie pacienti vērtēti kā gala punktu nesasnējuši (<i>right censored</i>).
<i>Latvijas MS reģistrā ievadāmo datu analīze</i>	Latvijas MS pacienta karte (Ministru Kabineta 2008. gada 15. septembra noteikumi Nr. 746; 13. pielikums)	Anamnēzes dati par blakus saslimšanām (citām autoimūnām slimībām), klīnisko simptomu jeb paasinājumu vēsture (t. sk. izteiktības pakāpe, funkciju atjaunošanās), laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rezultāti, saņemtās specifiskās	Latvijas MS pacienta kartes datu kvalitatīva un kvantitatīva analīze; MS reģistra potenciālās lomas izvērtēšana retrospektīvai NMO / NMOS gadījumu atklāšanai; reģistra funkcionalitātes salīdzinājums ar literatūras datiem par vadošajiem DS/MS reģistriem	Vispārējās aprakstošās statistikas metodes

		ārstēšanas efektivitāte; vispārējie reģistru raksturojošie parametri: mērķpopulācija, minimālais standartizētu datu apjoms un moduļi, tehniskais nodrošinājums, datu aizsardzība un konfidencialitāte, paziņošanas kārtība un datu kvalitatīva kontrole, sistēmas nepārtrauktība, iespēja operēt ar iegūtajiem datiem, datu lietderīgums		
--	--	--	--	--

VNNC – Valtonas centrs, RS – Džona Radklifes slimnīca, VUS – Velsas Universitātes slimnīca, BUS – Birmingemas universitātes slimnīca, ANMO – optiskais neiromielīts ar izteiktāku slimības aktivitāti, SPNMO – sekundāri progresīvs optiskais neiromielīts, AZA – azatioprīns, EDSS – izvērsta invaliditātes statusa skala, IVIG – intravenozi imūnglobulīni, MRC – medicīnas zinātniskās padomes vērtējuma sistēma (*medical research council grading system*), MOG-IgG – antivielas pret mielīna oligodendrocītu proteīnu, PKE – pirmā klīniskā epizode

2. REZULTĀTI

2.1. Optiskā neiromielīta klīniskais raksturojums

2.1.1. Paasinājumu sezonālītāte

Kopā 3 centros atlasīti un sākotnēji analizēti dati par 165 AQP4-IgG pozitīviem NMO/NMOS pacientiem. Pēc dublikātu, kā arī pacientu ar neprecīzu paasinājumu vēsturi (piemēram, zināmi dati tikai par pirmo klīnisko epizodi) izslēgšanas, turpmāk aplūkoti un padziļināti analizēti dati par 150 pacientiem: 130 (86,7%) sievietes un 20 (13,3%) vīrieši. Slimnieku vidējais vecums (SD) saslimšanas sākumā bija 41,3 (\pm 17,12), bet vidējais slimības ilgums – 8,6 (0,3–37) gadi. Šajā periodā reģistrēti 772 paasinājumi, mediāni 4 (1 – 28) uz vienu pacientu; vidējais recidīvu skaits gadā (RSG) – 0,59. 11% (17/150) pacientu novēroja tikai vienu slimības recidīvu, savukārt 77% (115/150) – reģistrēti 3 un vairāk paasinājumu.

Precīzs simptomu attīstības sākums (kā minimums līdz mēneša precizitātei) nebija zināms 80 (10%) recidīviem, tādēļ aprēķinos iekļauti 692 no 772 (150 pacienti). Vienkāršotā analizē jeb kopējo paasinājumu skaitu (100%) izdalot ar 12 (mēnešu skaitu gadā), vidējais paredzamais paasinājumu skaits mēnesī būtu 57,6 (8,33%). Reālais kopējais paasinājumu skaits svārstās no 46 jeb 6,6% (jūnijā) līdz 69 jeb 9,8% (janvārī), un gada griezumā sadalījums pa mēnešiem bija samērā vienmērīgs. Būtiskas atšķirības starp abiem dzimumiem, kā arī, analizējot datus tikai par pirmo paasinājumu, nebija novērojamas. Puasona regresijas rezultāti (koriģējot pēc mēnešu garuma) bija līdzīgi, viszemāko aktivitāti uzrādot jūnijā, tomēr statistiski nozīmīgas paasinājumu skaita atšķirības, salīdzinot gada mēnešus, netika novērotas (skat. 2.1. tabulu).

Arī analizējot paasinājumus tikai par laika periodu no 2002. gada 1. janvāra līdz 2011. gada 31. decembrim, rezultāti bija līdzīgi. Lai noteiktu, vai gada mēnesis ir riska faktors paasinājumam, izmantota loģistiskā regresija (koriģējot pēc vecuma saslimšanas sākumā un slimības ilguma).

**Paasinājumu sadalījums pa mēnešiem, izmantojot vienkāršotu analīzi un
Puasona regresiju**

Metode	Vienkāršota analīze	Puasona regresija	
Mēnesis	Kopējais paasinājumu sadalījums pa mēnešiem (%)	Paasinājumu biežuma proporcija jeb koeficients (95% ticamības intervāls)	p vērtība
Janvāris	69 (9,8)	Atsauces mēnesis	Atsauces mēnesis
Februāris	54 (7,8)	1,05 (0,70–1,59)	0,81
Marts	57 (8,2)	0,89 (0,59–1,36)	0,59
Aprīlis	56 (8,1)	0,94 (0,62–1,43)	0,78
Maijs	68 (9,8)	1,04 (0,70–1,56)	0,84
Jūnijs	46 (6,6)	0,74 (0,47–1,16)	0,19
Jūlijs	53 (7,7)	0,87 (0,57–1,33)	0,52
Augusts	57 (8,2)	1,02 (0,68–1,53)	0,92
Septembris	58 (8,4)	1,12 (0,75–1,68)	0,57
Oktobris	58 (8,4)	1,02 (0,68–1,53)	0,92
Novembris	59 (8,5)	1,06 (0,70–1,59)	0,79
Decembris	57 (8,2)	1,07 (0,71–1,59)	0,76

Šajā aprēķinā ņemti vērā gan pacienti ar lielu paasinājumu skaitu, gan pacienti ar novērošanas jeb slimības periodu, kas bija īsāks par pētījuma kopējo laika periodu (2002.–2011. gadam), tādējādi, ja to saslimšanas sākums bija tikai 2005. gadā, viņu dati tika iekļauti analīzē tikai par laika periodu no 2005. līdz 2011. gadam, bet ne agrāk. Šīs analīzes rezultāti norādīja uz nedaudz lielāku varbūtību, ka paasinājumi attīstīsies novembrī ($p = 0,007$) vai oktobrī ($p = 0,04$), salīdzinājumā ar janvāri (skat. 2.2. tabulu).

Logistiskā regresija

Mēnesis	Rezultāti	p vērtība
Janvāris	Atsauces mēnesis	Atsauces mēnesis
Februāris	$1,5 \times 10^{-18}$	0,92
Marts	$2,0 \times 10^{-18}$	0,90
Aprīlis	$1,5 \times 10^{-18}$	0,93
Maijs	$2,6 \times 10^{-18}$	0,87
Jūnijs	$2,4 \times 10^{-18}$	0,89
Jūlijs	$2,1 \times 10^{-18}$	0,90
Augusts	$1,8 \times 10^{-18}$	0,91
Septembris	$3,3 \times 10^{-18}$	0,83
Oktobris	$3,3 \times 10^{-18}$	0,04
Novembris	$4,4 \times 10^{-17}$	0,007
Decembris	$1,0 \times 10^{-18}$	0,95
Slimības ilgums	$8,6 \times 10^{-19}$	0,06
Saslimšanas vecums	-1×10^{-19}	0,28

2.1.2. Pirmās klīniskās epizodes īpatnības

Pētījumam tika atlasīti 123 slimnieki, 2 no tiem klīniskā informācija attiecībā uz pirmo paasinājumu nebija pietiekama, tādēļ turpmākā analizē netika iekļauti. Tā rezultātā – padziļināti analizēti un turpmāk atspoguļoti dati par 121/123 (98%) slimniekiem (93 sievietes, 94 AQP4-IgG pozitīvi). Atsevišķos gadījumos nebija iespējams precizēt arī dienu skaitu līdz simptomu maksimumam, EDSS pakāpi, bojājuma precīzu lokalizāciju MR, PKE laikā saņemto ārstēšanu vai funkciju atjaunošanās pakāpi. Slimnieku mediānais saslimšanas vecums bija 40 (5–79) un slimības ilgums – 6,8 (0,2–10,8) gadi. PKE izpaudās ar vienpusēju ON – 24% (n = 29), abpusēju ON – 18,3% (n = 10), TM – 49,6% (n = 60), vienpusēju ON un TM – 5,8% (n = 7), abpusēju ON un TM – 5% (n = 6). Laika intervāls no simptomu sākuma līdz to

kulminācijai PKE laikā (zināms 93 slimniekiem) bija mediāni 9 dienas: dienas laikā – 13% (n = 12), dažu dienu (nesasniedzot 1 nedēļu) laikā – 27% (n = 25), vairāku nedēļu laikā (nesasniedzot 1 mēnesi) – 36,6% (n = 34) vai vairāku mēnešu (1–18) laikā – 23,7% (n = 22). Dati par AQP4-IgG negatīviem un AQP4-IgG pozitīviem pacientiem atspoguļoti katrs atsevišķi.

2.1.2.1. AQP4-IgG negatīvi gadījumi (n = 27)

AQP4-IgG negatīvu pacientu (15 sievietes, 12 vīrieši) mediānais saslimšanas vecums bija 37,92 (5,08–61,33) un slimības ilgums – 6,58 (0,17–26,58) gadi. PKE izpaudās ar vienpusēju ON – 15% (n = 4), abpusēju ON – 15% (n = 4), TM – 40,7% (n = 11), vienpusēju ON un TM – 18,5% (n = 5), abpusēju ON un TM – 11% (n = 3). Laika intervāls no simptomu sākuma līdz to kulminācijai PKE laikā (zināms 19 pacientiem) bija mediāni 12,5 (1–168) dienas: dienas laikā – 5,3% (n = 1), dažu dienu (nesasniedzot 1 nedēļu) laikā – 15,8% (n = 3), vairāku nedēļu laikā (nesasniedzot 1 mēnesi) – 42,1% (n = 8) vai vairāku mēnešu (1–18) laikā – 36,8% (n = 7).

Paasinājuma simptomu kulminācijā mediānā EDSS pakāpe (zināma 74% jeb 20/27 pacientiem) bija 5,75 (1,5–8). 80% (16/20) novēroja izteiktu funkciju deficītu (EDSS \geq 3 pacientiem ar ON un EDSS \geq 6 pacientiem ar mielītu). Terapiju paasinājuma akūtā periodā saņēma 22 pacienti: 86,4% (n = 19) – steroīdus, 9,1% (n = 2) – steroīdus kombinācijā ar plazmaferēzi, 4,5% (n = 1) – ciklofosfamīdu. Nozīmīgu neiroloģisko funkciju atjaunošanos (zināma 24/27 pacientiem) novēroja 33% (n = 8). Pārējos gadījumos, neskatoties uz nozīmīgu funkciju uzlabošanos, saglabājās izteikts funkciju deficīts (n = 12) vai arī stāvokļa uzlabošanās bija nenozīmīga (n = 4). Visiem pacientiem novēroja atkārtotus paasinājumus – mediāni pēc 5 (1–299) mēnešiem.

2.1.2.2. AQP4-IgG pozitīvi pacienti (n = 94)

AQP4-IgG pozitīvu pacientu (78 sievietes, 16 vīrieši) mediānais slimības ilgums bija 6,58 (0,5–38,3) un saslimšanas vecums – 40,6 (7,2–78,6) gadi. Pirmais paasinājums izpaudās ar vienpusēju ON – 26,6% (n = 25), abpusēju ON – 6,4% (n = 6), TM – 52,1% (n = 49), vienpusēju ON un TM – 2% (n = 2), abpusēju ON un TM – 3,2% (n = 3), cita veida klīnisko sindromu –

9,6% (n = 9). Līdz simptomu izteiktības maksimumam jeb kulminācijai (zināms 74 slimniekiem) bija mediāni 7 (1–126) dienas: 24 stundas – 15,7% (n = 11), dažas dienas, bet mazāk nekā nedēļa – 29,7% (n = 22), 1 līdz 4 nedēļas – 35,1% (n = 26), mēneši (≥ 1) – 20,3% (n = 15). Mediānais EDSS (zināms 67/94 pacientiem) bija 4 (1–8). 77,6% (n = 52) no šiem pacientiem novēroja izteiktus neiroloģiskus traucējumus (EDSS ≥ 3 pacientiem ar ON un EDSS ≥ 6 pacientiem ar TM). Terapiju akūtā periodā saņēma 61 (65%) pacients (steroīdus – 56, steroīdus kombinācijā ar plazmaferēzi – 3, plazmaferēzi – 1, citu – 1), ārstēšanu nesaņēma 23 (24,5%), savukārt 10 gadījumos dati par ārstēšanu nebija pieejami. 15,5% (n = 14) slimnieku funkciju atjaunošanās pēc PKE (zināms 90/94 slimniekiem) bija nenozīmīga un 52,2% (n = 47) laba. Savukārt atlikušai trešdaļai (n = 29), neskatoties uz funkciju uzlabošanos, saglabājās nozīmīgs neiroloģisks deficīts. 91,4% (n = 86) gadījumu, mediāni pēc 8 (1–278) mēnešiem, attīstījās jauns slimības recidīvs.

2.1.2.3. Pacienti ar pakāpenisku saslimšanas sākumu (n = 22)

Dati par laika periodu līdz simptomu izteiktības maksimumam pirmās klīniskās epizodes laikā bija zināmi 93 no 121 analizētajos gadījumos. PKE simptomi savu izteiktības maksimumu sasniedza ≥ 7 dienu laikā 60,2% (56/93) pacientu un 39% (22/56) no tiem subakūti jeb progresējoši – 4 un vairāk nedēļu laikā (mediāni 2,3 (1–18) mēnešos), kas sastāda 23,7% no visiem NMO/NMOS slimniekiem. AQP4-IgG antivielas bija pozitīvas 68,2% (15/22). Mediānais saslimšanas vecums bija 42,5 (18,2–67,5), bet slimības ilgums – 5,38 (0,17–28,6) gadi. PKE izpaudās ar: vienpusēju ON – 2, abpusēju ON – 1, TM – 12, smadzeņu stumbra bojājumu – 3, vienpusēju ON un TM – 1, abpusēju ON un TM – 3 gadījumos. Ārstēšanu akūtā periodā saņēma 19/22 slimnieki: kortikosteroīdus – 17, PLEX – 2, ciklofosfamīdu – 1. Labu funkciju atjaunošanos pēc terapijas novēroja tikai 41% (n = 9), savukārt 55% (n = 12) nebija vērojama nekāda uzlabošanās vai arī tā bija nepilnīga, bet 1 gadījumā ārstēšanas rezultāti nebija zināmi. Turpmākus slimības recidīvus novēroja 82% (18/22) slimnieku – mediāni pēc 5 (2–299) mēnešiem. 3/4 slimnieku ar monofāzisku slimības norisi slimības ilgums nepārsniedza 1 gadu, bet 1 atlikušajā gadījumā tas bija 5,1 gadi.

2.1.3. Sekundāri progresīva norise

Pētījumā analizēti dati par 123 slimniekiem (95 sievietes un 96 AQP4-IgG pozitīvi). To mediānais saslimšanas vecums bija 40 (5–79) un slimības ilgums 6,8 (0,2–38,3) gadi. No visiem analizētajiem slimniekiem 5/123 atbilda SPNMO kritērijiem (skat. 2.3. tabulu), kas sastāda 4% no visiem NMO / NMOS gadījumiem. Atradne galvas smadzeņu sākotnējā MR izmeklējumā bija normāla visos, izņemot 1 gadījumā, kurā konstatēja nespecifiskas baltās vielas izmaiņas. Visi pacienti bija saņēmuši imūnsupresīvu terapiju: azatioprīnu – 4, prednizolonu – 3, metotreksātu – 2, IVIG – 1. Slimnieku detalizētu aprakstu skat promocijas darba pilnajā versijā.

SPNMO slimnieku demogrāfiskie rādītāji un vispārējs raksturojums

Nr.p.k., dzimums	Pacienta vecums saslim- šanas sākumā (SP sākumā)	Diagnoze (atradne muguras smadzeņu MR izmeklējumā)	AQP4- IgG	OCB	Kopējais slimības ilgums (laiks no slimības sākuma līdz SP), gados	Progre sējoša neiroloģiskā deficīta ilgums, gados	Kopējais paasinājumu skaits (paasinājumu skaits pirms SP)*	EDSS pirms SP	EDSS pēdējā novē- rošanas vizītē
1. V	69 (71)	NMO (cervikāls LM)	+	–	6,7 (2,7)	4	5 (5*)	6,5	8,5
2. V	55 (58)	NMO (kakla un krūšu LM)	–	–	9,2 (3,9)	5	2 (2*)	4,0	6
3. V	32 (52)	NMO (cervikāls LM)	+	+	30,4 (19)	3,4	2 (2*)	4,0	6
4. S	74 (76)	NMOS (torakāls LM)	+	Nav zināms	8,6 (1,5)	7	3 (3*)	6,0/6,5	8
5. S	32 (50)	NMO (cervikāls LM)	+	Nav zināms	12 (7)	5	1 (1)	4,0	7,5
Vidējais	52,4 (61,4)	–	AQP4- IgG (+) 80%	–	13,38 (6,82)	4,88	2,6 (2,6*)	5	7

* pēdējais uzskaitītais paasinājums iespējams vērtējams kā SP norises sākums nevis paasinājums; EDSS – neiroloģiskā stāvokļa izmeklējuma skala,

MRC – *medical research council* skala muskuļu spēka noteikšanai,

V – vīrietis, S – sieviete, SP – sekundāri progresīva norise, MR – magnētiskā rezonanse, ‘+’ pozitīvs, ‘–’ negatīvs,

LM – longitudināls mielīts, IVIG – imūnglobulīni intravenozi, OCB – oligoklonālās ķēdes (*oligoclonal bands*)

2.1.4. Neiropātiska nieze

Pētījumā tika iekļauti 44 slimnieki, kas tika padziļināti intervēti vidēji 64 (4–444) mēnešus pēc NMO saslimšanas sākuma. Niezi anamnēzē (kopš pirmo NMO simptomu parādīšanās) atzīmēja 15/44 slimnieku. Neiropātisku niezi (NN) jeb niezi bez izsitumiem vai citiem pavadošiem sistēmiskiem simptomiem anamnēzē (kopš pirmo NMO simptomu parādīšanās) atzīmēja 27,3% (12/44: 2 vīrieši un 10 sievietes) no visiem NMO / NMOS pacientiem. Trīs citos gadījumos tā bija saistīta ar sistēmisku reakciju (alerģiska reakcija, hiperbilirubinēmija vai nieze kā izolēts simptoms bez pavadošiem citiem neiroloģiskiem simptomiem), tādēļ turpmākā analizē netika iekļauti. Vidējais NN slimnieku vecums bija 45 (33–77) gadi.

Mielīts vai stumbra bojājums anamnēzē, kas apstiprināts MR, bija konstatēts visiem 12 slimniekiem. 25% (3/12) gadījumu nieze izpaudās kā pirmais mielīta simptoms, citiem simptomiem (ietverot NN skartos segmentus) attīstoties mediāni 5 (2–28) dienas vēlāk. Vienā no šiem gadījumiem NN bija pirmās NMO paasinājuma pirmais simptoms. Tomēr vairums slimnieku (9/12) NN atzīmēja mediāni 7 (1–120) dienas pēc mielītam raksturīgo sensori-motoro simptomu parādīšanās. Niezes skartie segmenti atbilda pārējo sensori-motoro simptomu lokalizācijai (skat. 2.4. tabulu).

Visbiežāk NN skartās ķermeņa daļas bija: ekstremitātes (75%), rumpis (67%) un pakauša apvidus (25%). 91,7% (11/12) pacientu ziņoja par NN pavadošiem citiem jušanas traucējumiem: parestēzijas (n = 2), hiperestēzija (n = 1), nejutīgums (n = 7), sāpes (n = 7), kas attīstījās mediāni 8,5 dienu laikā. 50% (6/12) gadījumu nieze izpaudās paroksizmu veidā, mediāni 1–5 reizes dienā 240 (10–600) sekundes katrs. Savukārt, 41,67% (5/12) NN atzīmēja kā pastāvīgu – mediāni 3 (1–104) nedēļu garumā, bet vienā gadījumā tā ilga apmēram 60 minūtes. Mediānā NN izteiktības pakāpe bija 6/10 (2–9), un apmēram pusē gadījumu pieskārieni, karsts ūdens vai sāpes to pastiprināja. Trijos gadījumos skartās vietas kasīšana sniedza īslaicīgu atvieglojuma sajūtu, bet vienā gadījumā tā niezi pastiprināja. Citas fokālas pazīmes tādas kā pastiprinātu ādas svīšanu, apsārtumu vai hipertermiju niezes rajonā norādīja 2 slimnieki.

Neiropātiskas niezes slimnieku vispārējs raksturojums

Nr. p.k., dzimums, vecums	TM epizode ar NN	Laika intervāls starp NN un mielīta simptomiem	MR atradne	NN lokalizācija	NN intensitāte	Vidējais (kopējais) NN epizodes ilgums un biežums
1. S, 77	1, 4, 9	5 dienas pirms nejutīguma labajā rokā	C1–7	Labais plecs	4	3 min (dažas dienas)
2. S, 54	1	4 dienas pēc sāpēm, hiperestēzijas, parestēzijām labajā rokā	C2–4, Th2, Th8-9	Labā roka, pakauša rajons	5	3 min katrs, uznākot un pārejot visas dienas garumā (10 dienas)
3.V, 74	1	4 mēnešus pēc sāpēm, nejūtīguma, vājuma labās puses locekļos	C4, C7	Spranda, krūšu daļa, labais plecs, labais cirkšnis	5	10 min, maksimums 1–2 reizes dienā (nav zināms)
4. S, 43	2	1 nedēļu pēc nejutīguma kreisajā rokā un sēnā	KCP–C7	Muguras augšpuse, kreisā auss, kakls, vēdera rajons, abas rokas	5	5 min, 5 reizes dienā (1 mēnesi)
5. S, 39	2	10 dienas pēc sāpēm, parestēzijām krūšu daļā	KCP–Th7	Krūšu augšdaļa	8	4 min katrs, uznākot un pārejot visas dienas garumā, (6 mēneši)
6. V, 34	1	5 nedēļas pēc nejutīguma (tam sākot izzust) augšstilbos	Th1–12	Abi augšstilbi	7	3 min, 1–2 reizes dienā (1 gadu)
7. S, 33	2, 4	2 epizodes saistītas ar 2 atsevišķiem paasinājumiem: 1.) 2 nedēļas pēc TM; 2.) 4 nedēļas pirms TM	MO–Th12	Visi 4 locekļi un rumpis	8	Nepārtraukti (1 mēnesi)

2.4. tabulas turpinājums

Nr. p.k., dzimums, vecums	TM epizode ar NN	Laika intervāls starp NN un mielīta simptomiem	MR atradne	NN lokalizācija	NN intensitāte	Vidējais (kopējais) NN epizodes ilgums un biežums
8. S, 50	1	2 dienas pēc žagošanās, vemšanas, tetraparēzes	MO– <i>conus medullaris</i>	Abas rokas	8	Nepārtraukti (1 mēnesi)
9. S, 54	1,3	Dažas stundas pēc dubultošanās, vemšanas, sāpēm labajā plecā	MO–C1	Labais plecs, roka, rumpja augšdaļa	7	Nepārtraukti (dažas nedēļas)
10. S, 45	1	2 dienas pirms labās puses locekļu vājuma, parestēzijām, sāpēm, nejutīguma	C3–C5	Virš labās lāpstiņas	9	Nepārtraukti (2 nedēļas)
11. S, 45	1	2 nedēļu laikā kopš vājuma, nejūtīguma locekļos	C2–5	Pakauša rajons, kakls, labais augšdelms	5	Nepārtraukti (1 nedēļu)
12. S, 36	1	2 dienas pēc sāpēm, vājuma, spazmām labās puses locekļos	Sākot no iegarenām smadzenēm līdz muguras smadzeņu krūšu daļas vidum	Labā plauksta, sprandas kreisā puse	2	1 stundu katrs, 5 reizes dienā (1 nedēļu)

S – sieviete, V – vīrietis, LM – longitudināls mielīts, TM – transversāls mielīts, NN – neiropātiska nieze, MR – magnētiskā rezonanse, KCP – kraniocervikālā pāreja, MO – iegarenās smadzenes, C – muguras smadzeņu kakla daļas segmenti, Th – muguras smadzeņu krūšu daļas segmenti, *conus medullaris* – muguras smadzeņu konusa daļa

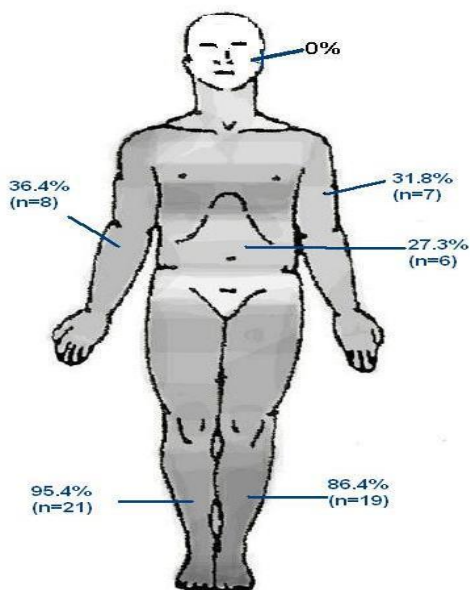
2.1.5. Toniskas spazmas

No 44 pētījumā iekļautajiem AQP4-IgG pozitīviem pacientiem par TS anamnēzē ziņoja 55% (24/44). Divos gadījumos klīniskie dati bija nepilnīgi, tādēļ tie padziļināti netika analizēti.

Padziļināti tika intervēti 22 pacienti: 20 sievietes un 2 vīrieši (vidēji 64 (4–444) mēnešus pēc NMO saslimšanas sākuma). Intervijas laikā slimnieku mediānais vecums bija 50 (14–76), bet saslimšanas sākumā – 43 (7–69) gadi. Mediānais slimības ilgums bija 79 (11–443) mēneši, bet no saslimšanas sākuma līdz TM, pēc kura novēroja TS – 14 (0–300) mēneši. 54,5% gadījumu TS parādījās PKE laikā vai pēc tās: 40,1% (n = 9) mēneša laikā, 59,9% (n = 13) – mediāni 2 (0,5–8) mēnešu laikā. Vienam pacientam (4,5%) TS izpaudās kā NMO paasinājuma pirmais simptoms, citiem sensori-motoriem traucējumiem attīstoties 2 nedēļas vēlāk.

TS biežums variēja robežās no 1 paroksizma dienā līdz pat spazmu epizodei ik pa 10 minūtēm. Mediānais katras TS epizodes ilgums bija 40 (10–240) sekundes. Pacienti ziņoja par TS attīstību jebkurā diennakts laikā, 54% – vienīgi rīta vai vakara stundās. Atsevišķos gadījumos pacienti spazmu dēļ atzīmēja arī traucētu miegu, bet 63,6% ziņoja par TS pavadošu izteiktu sāpju sajūtu. 57% pacientu spazmi bija ierobežoti tikai kājās un 4% tikai rokās, bet atlikušajiem 39% spazmas novēroja gan rokās, gan kājās. TS lokalizācija atspoguļota 2.1. attēlā. Spazmas provocējošus faktorus atzīmēja 63,6% (n = 14) pacientu: mehānisks spiediens jeb pieskāriens – 4,5% (n = 1), ķermeņa stāvokļa maiņa, kustība jeb fiziska aktivitāte – 50% (n = 11), stress – 4,5% (n = 1), aukstums – 4,5% (n = 1).

Saņemtā ārstēšana TS kupēšanai bija zināma 17 pacientiem. 12/17 pacienti saņēma karbamazepīnu, un 9 (75%) no tiem ar mērenu vai labu efektivitāti. Baklofēnu saņēma 6 pacienti, taču neviens no tiem neuzrādīja nozīmīgu uzlabojumu. Spazmu terapijā ar nelielu simptomu uzlabojumu tika pielietots arī klonazepāms, pregabalīns, gabapentīns, fenitoīns, lamotridžīns.



2.1. attēls. Tonisku spazmu lokalizācija

2.1.6. MOG-IgG pozitīvu pacientu fenotips

Kārtējo klīnisko vizīšu ietvaros līdz 2014. gada maijam MOG-IgG1 antivielas bija noteiktas 98 pacientiem ar sekojošām diagnozēm: 21 no 24 AQP4-IgG negatīvi NMO, 77 aizdomu NMOS saslimšana (AQP4-IgG negatīvs monofāzisks vai recidivējošs redzes nerva neirīts, mielīts vai stumbra bojājums, kas neatbilst NMO vai MS diagnostiskiem kritērijiem). MOG-IgG1 bija pozitīvas 11 no 98 testētajiem slimniekiem (5 sievietes un 6 vīrieši).

Starp MOG-IgG1 pozitīviem pacientiem bija: 8 AQP4-IgG negatīvi NMO (sastāda 38% jeb 8 no 21 AQP4-IgG negatīviem NMO), 1 monofāziska optikospināla demielinizācija, 1 monofāzisks mielīts, 1 recidivējošs mielīts ar smadzeņu stumbra bojājumu. Recidivējošu slimības norisi novēroja 64% (7/11), skat. 2.5. tabulu. To vidējais vecums saslimšanas sākumā bija 20 ± 9 , bet slimības ilgums – $7,9 \pm 5$ gadi, savukārt monofāzisku pacientu – $29,5 \pm 12$ un $1,3 \pm 0,7$ gadi. Atradne pirmreizējā galvas smadzeņu MR izmeklējumā: 9 – normāla, 1 – nespecifiskas baltās vielas izmaiņas, 1 – perēkli smadzeņu stumbrā.

2.2. Optiskā neiromielīta ārstēšanas raksturojums

2.2.1. Recidīvu ārstēšana ar IVIG

2.2.1.1. Pacientu raksturojums un IVIG indikācijas

Izanalizējot datus par 93 slimniekiem, pētījumā identificēti 15 NMO slimnieki, kas saņēmuši IVIG akūtu paasinājumu ārstēšanā. 5 gadījumos iegūt pilnvērtīgu klīnisko informāciju nebija iespējams, tādēļ turpmākajā analizē iekļauti dati par 10 pacientiem (8 sievietes un 2 vīrieši, 8 AQP4-IgG pozitīvi), tie apkopoti 2.6. tabulā.

Ārstēšanas brīdī mediānais pacientu vecums bija 41,9 (7,4–79,0) un slimības ilgums – 3,3 (0,5–16,6) gadi.

IVIG 2g uz kg ķermeņa svara 5 dienu kursa veidā saņēma 10 NMO / NMOS pacienti 11 recidīvu kupēšanai: 7 – TM un 4 – abpusējs ON. Desmit gadījumos pirms IVIG bija saņemti kortikosteroīdi 3–5 dienu intravenoza kursa veidā un 5 gadījumos arī PLEX. Visos gadījumos funkciju atjaunošanās, neskatoties uz saņemto terapiju, bija nepilnīga un tika uzsākti IVIG. Vienam NMO pacientam IVIG uzsāka kā pirmās līnijas terapiju, jo sākotnēji bija kļūdaini noteikta GBS diagnoze (GBS ārstēšanu nereti uzsāk ar IVIG). Citā gadījumā PLEX netika uzsākta iespējamu blakusefektu dēļ; pārējos gadījumos iemesli, kādēļ priekšroka dota IVIG, nevis PLEX, nav zināmi. Pēc akūtā terapijas kursa pabeigšanas visi pacienti saņēma turpmāku ārstēšanu: 1 – IVIG atkārtotu kursu veidā ik pa 6–8 nedēļām, 9 – kortikosteroīdus perorāli.

2.2.1.2. Terapijas efektivitāte un blaknes

IVIG ārstēšanu uzsāka mediāni 0,5 (0–6) mēnešus pēc paasinājuma sākuma. Izteikts funkciju zudums pirms ārstēšanas bija vērojams visos gadījumos.

Savukārt mediāni 2 (0–12) mēnešus pēc ārstēšanas kursa beigām, bija vērojams EDSS skalas uzlabojums par 0,5 punktiem, respektīvi, no EDSS 7,0 (4–7,5) uz EDSS 6,5 (3–9). Kopumā funkciju uzlabošanās bija reģistrēta 45,5% (5/11). Vienā no šiem 5 gadījumiem – slimniecei (2.6. tabula, gadījums Nr. 1) ar sākotnēju, kļūdaini noteiktu, GBS diagnozi un izteiktu neiroloģisko funkciju zudumu (guloša, sekundāra elpošanas mazspēja, EDSS 9) IVIG uzsāka agrīni. Pēc pozitīvu AQP4-IgG rezultātu saņemšanas viņa uzsāka arī kortikosteroīdus

perorāli; 2 mēnešus pēc IVIG terapijas kursa bija vērojams izteikts stāvokļa uzlabojums (EDSS 6,5). Arī kādai citai guļošai (EDSS 8,5) slimniecei ar sekundāru elpošanas mazspēju (2.6. tabula, gadījums Nr. 4), kam IVIG uzsāka 14 dienas pēc recidīva sākuma (4 mēnešus pēc iepriekšējā mielīta un izteiktiem reziduāliem kustību traucējumiem, EDSS 6,5) fiksēts nozīmīgs neiroloģisko funkciju uzlabojums.

MOG-IgG pozitīvu gadījumu raksturojums

Nr., Dz./ vecums PA	Slimības ilgums, (KRS)	Klīniskais fenotips (notikumu skaits)	Periods starp pirmo un otro paasinājumu (intervāls starp pirmo ON un TM)	Atradne muguras smadzeņu MR: longitudināls perēklis (perēkļa lokalizācija)	Likvors: OCB (citoze)	Funkciju atjaunošanās pēc pirmā paasinājuma	EDSS (redzes traucējumi) PA	Pašreizējā ārstēšana
1. S, 26	12,6 gadi (13)	ON (13) un TM (1)	4 gadi (7 gadi)	Longitudināls (KCP-C7, Th2-8)	Neg. (nav zināms)	Pilnīga	4 (6)	IVIG pulsa veidā ik pa 6 nedēļām un p/o prednizolons
2. V, 19	3,9 gadi (7)	ON (>7) un TM (2)	2 mēneši (vienlaicīgi)	Longitudināls (Th4-11)	Nav zināms (14)	Gandrīz pilnīga	3 (5)	Rituksimabs, IVIG pulsa veidā ik pa 6 nedēļām un p/o prednizolons
3. V, 26	7,4 gadi (3)	ON (2) un TM (1)	6 gadi (6 gadi)	Longitudināls (C6-conus medullaris)	Nav zināms (272)	Daļēja	4 (1)	Mikofenolāta mofetils
4. S, 20	15,6 gadi(2)	ON (1) un TM (1)	4 gadi (4 gadi)	Longitudināls (MO-C7)	Neg. (13)	Nav	9 (1)	Azatioprīns un p/o prednizolons

2.5. tabulas turpinājums

Nr., Dz./ vecums PA	Slimības ilgums, (KRS)	Klīniskais fenotips (notikumu skaits)	Periods starp pirmo un otro paasinājumu (intervāls starp pirmo ON un TM)	Atradne muguras smadzeņu MR: longitudināls perēklis (perēkļa lokalizācija)	Likvors: OCB (citoze)	Funkciju atjaunošanās pēc pirmā paasinājuma	EDSS (redzes traucējumi) PA	Pašreizējā ārstēšana
5. S, 21	13,6 gadi (3)	ON (2), TM (2), cerebrāls (1)	1 gads (1 gads)	Longitudināls (visā muguras smadzeņu garumā)	Neg. (264)	Gandrīz pilnīga	6 (0)	Azatioprīns un p/o prednizolons
6. V, 22	6,1 gadi (2)	ON (1), TM (1), cerebrāls (1)	3 mēneši (3 mēneši)	Longitudināls (Th3–7, Th9–11)	Neg. (nav zināms)	Gandrīz pilnīga	1 (1)	Azatioprīns un p/o prednizolons
7.V, 42	2,3 gadi (1)	ON (1) un TM (1)	Tikai 1 P (vienlaicīgi)	Longitudināls (C2–7, Th6, Th9–conus medullaris)	Neg. (161)	Gandrīz pilnīga	2 (1)	Nav
8.S, 41	1 (1)	ON (1) un TM (1)	Tikai 1 P (vienlaicīgi)	Longitudināls (Th8–12)	Neg. (189)	Daļēja	5,5 (2)	Nav
9.V, 20	1 (1)	ON (1) un TM (1)	Tikai 1 P (vienlaicīgi)	Īsi, nesaplūstoši plankumveida (visā m.sm. garumā)	Neg. (140)	Gandrīz pilnīga	1,5 (1)	Nav

2.5. tabulas turpinājums

Nr., Dz./ vecums PA	Slimības ilgums, (KRS)	Klīniskais fenotips (notikumu skaits)	Periods starp pirmo un otro paasinājumu (intervāls starp pirmo ON un TM)	Atradne muguras smadzeņu MR: longitudināls perēklis (perēkļa lokalizācija)	Likvora: OCB (citoze)	Funkciju atjaunošanās pēc pirmā paasinājuma	EDSS (redzes traucējumi) PA	Pašreizējā ārstēšana
10.V, 40	1,8 (2)	TM (1) un smadzeņu stumbra bojājums (1)	2 mēneši (optisks neirīts nav bijis)	Longitudināls (precīza lokalizācija nav zināma)	Neg. (35)	Pilnīga	6 (0)	Azatioprīns un p/o prednizolons
11. S, 19	0,8 (1)	TM (1)	Tikai 1 P (tikai mielīts)	Longitudināls (C2–Th12)	Nav zināms	Daļēja	6,5 (0)	Mikofenolāta mofetils un p/o prednizolons

Dz. – dzimums, S – sieviete, V – vīrietis, MR – magnētiskā rezonanse, C – cervikāls, Th – torakāls, MO – iegarenās smadzenes, KCP – kraniocervikālā pāreja, EDSS – izvērstā invaliditātes (neiroloģisko funkciju traucējumu) skala, IVIG – imūnglobulīni intravenozi, p/o –perorāli, ON – redzes nerva neirīts, TM – transversāls mielīts, Neg. – negatīvs, PA – pēdējā apmeklējumā, KRS – kopējais recidīvu skaits, P – paasinājums, m. sm. – muguras smadzenes, OCB – oligoklonālās ķēdes (*oligoclonal bands*)

Iepriekšējai ārstēšanai ar kortikosteroīdiem nebija klīniski nozīmīga efekta, taču 3 mēnešus pēc IVIG terapijas kursa viņa jau spēja pārvietoties bez atbalsta (EDSS 4,5). Līdzīgi bija arī 3 citos gadījumos (2.6. tabula, gadījumi Nr. 6, 7, 9), kad pēc ārstēšanas ar IVIG (7–9 dienu laikā kopš recidīva sākuma; pēc kortikosteroīdu neefektivitātes), novēroja ievērojamu uzlabojumu. Nozīmīga redzes atjaunošanās (no EDSS 4 uz EDSS 3) fiksēta arī AQP4-IgG negatīvai slimniecei (2.6. tabula, gadījums Nr. 9) ar izteiktu abpusēju redzes zudumu. Interessants ir fakts, ka, ārstējot iepriekšējos paasinājumus, viņa vairākkārt bija saņēmusi plazmaferēzi, taču bez klīniski nozīmīga efekta.

Blakusefekti, kas varētu būt saistīti ar IVIG, reģistrēti 2 gadījumos. Pacientei, kam 7 dienas pēc pēdējā IVIG infūza attīstījās pneimonija un miokarda infarkts (↑ T troponīns), sākotnēji tika novērota stāvokļa uzlabošanās un viņa tika izrakstīta no stacionāra turpmākai sociālai aprūpei, taču 3 nedēļas vēlāk iestājās *exitus letalis* (nāves cēlonis – pneimonija). Jāuzsver, ka pirms IVIG uzsākšanas šī slimniece bija ar izteiktu invaliditāti (tetraplēģija), kam ārstēšana ar steroīdiem izrādījās neefektīva, savukārt PLEX sakarā ar lielo vecumu un paaugstinātu trombotisku komplikāciju risku šķīta kontraindicēta.

2.2.2. Ārstēšana ar azatiopriņu

2.2.2.1. Pacientu un terapijas vispārējs raksturojums

AZA saņēma 103 slimnieki: 91 (88%) sieviete un 12 (12%) vīrieši. 60 no tiem ar apstiprinātu NMO diagnozi, bet 43 – NMOS. AZA uzsāka mediāni 2 (0–31) gadus pēc saslimšanas sākuma un pēc 3 (0–22) paasinājumiem. Divos gadījumos AZA uzsāka vēl pirms NMO/NMOS simptomu sākuma: pacientam ar sistēmisko vilkēdi (1 mēnesi pirms) un pacientam ar miastēniju (2,5 gadus agrāk). Uzsākot AZA, pacientu mediānais vecums bija 45,8 (3,7–79,0) un pēdējā novērošanas vizītē – 50 (5–80) gadi; 8 pacienti bija jaunāki par 16 gadiem un 11 – vecāki par 65 gadiem.

Mediānais ārstēšanas ilgums ar AZA bija 18 (0,01–256) mēneši. 91/103 (88%) slimnieku AZA uzsāka kā pirmās līnijas medikamentu (ar vai bez prednizolona), 9 – citu imūnsupresantu neefektivitātes dēļ pēc mediāni 5 (3–10) paasinājumiem, 3 – bija sākotnēji kļūdaini noteikta MS diagnoze un saņēma beta interferonu, glatiramera acetātu vai natalizumabu. Visi šie medikamenti, izņemot prednizolonu, pirms AZA uzsākšanas tika pilnībā pārtraukti. Trijos gadījumos AZA terapija bija iniciēta ar vienu ciklofosfamīda intravenozu

injekciju. Pēdējā novērošanas vizītē mediānā AZA deva bija 125 (25–275) mg; 63% (65/103) pacientu papildus saņēma prednizolonu perorāli mediāni 4,5 (1,25–45) mg dienā.

2.2.2.2. Efektivitātes raksturojums: paasinājumu skaits

Pacientu sadalījumam par pamatu ņemti atlasē kritēriji, kas izmantoti ekulizumaba (medikaments ar līdz šim augstāko uzrādīto efektivitāti NMO/NMOS ārstēšanā) pētījumā (*Pittock, Lennon et al. 2013*).

Visi pacienti (n = 103).

89% (92/103) novēroja RSG samazinājumu – no mediāni 1,5 (IQR, 0,6–4,0) pirms uz 0 (IQR, 0–0,27, $p < 0,00005$) pēc ārstēšanas, pilnīgu remisiju – 61% (63/103). Atlikušie 39% (40/103) turpināja recidivēt, trešdaļai ($n = 12$) jaunu paasinājumu novērojot jau pirmo 3 mēnešu laikā, pārējiem – mediāni pēc 21 (4–83) mēnešu ārstēšanas perioda. Tomēr, neskatoties uz turpmākiem recidīviem, fiksēts nozīmīgs RSG samazinājums (no 1,65 uz 0,27). Papildu prednizolonu saņēma divas trešdaļas pacientu (gan recidivējušie, gan klīniski stabilie); mediānā deva bija 4 (1,5–30) mg pirmajā un 5 (1,25–45) mg otrajā gadījumā. Slimniekiem ar neefektīvu iepriekšēju imūnsupresiju pēc AZA terapijas fiksēts RSG samazinājums mediāni no 1,7 (0,9–3,6) uz 0,27 (0–1,14). 24 pacienti AZA pārtrauca pirmo 6 mēnešu laikā, bet 7 – saņēma <6 mēnešiem, pārējiem (72 gadījumos jeb 70%) ārstēšanas kurss ar AZA bija ≥ 6 mēneši ar mediāno RSG ($n = 72$) samazinājumu no 1,6 (IQR 0,6–4) uz 0,1 (IQR 0–0,5), $p < 0,00005$, pilnīgu remisiju sasniedzot 49% ($n = 35$).

Pacientu, kas saņēmuši IVIG terapiju, raksturojums

Nr. p.k., vec./ Dz.	Ar IVIG ārstētā P fenotips)	AQP4-IgG	EDSS (f-ju deficīts pirms esošā paasin.)	IST pirms IVIG	Akūtā perioda ārstēšana pirms IVIG	Indikācija IVIG	Saņemtā Tx pēc IVIG	EDSS pirms IVIG	EDSS pēc IVIG (laiks starp Tx un nākamo paasin.)	Obj. f-ju uzlaboš anās	Blak- nes
1. 43, S	NMO (cervikāls mielīts, arefleksija, elpošanas mazspēja)	+	3 (kreisajā aci pilnīgs redzes zudums)	Nav	Nav	Kļūdaini diagnosticēts kā Gijēna-Barrē sindroms	Pred.	9	6,5 (2 mēneši)	Jā	Nav
2. 38, S	NMO (abpusējs ON (GU))	+	3 (NZ, spēj lasīt lielu druku)	Metotr eksāts kopā ar KS p/o	PLEX, pred.	Nav uzlabo- šanās no PLEX un pred.	Pred.	4	4 (0,5 mēneši)	Nē	Nav
3. 49, S	NMO (torakāls LM, muskuļu spēks kājās MRC 2-3/5)	+	NZ (spēj staigāt)	Rituksi mabs, ciklofo sfamīds	IVMP	Nav uzlabo- šanās no IVMP, kļūdaini diagnosticēts kā sistēmas sarkanā vilkēde	NZ	7	7 (5 mēneši)	Nē	Nav

2.6. tabulas turpinājums

Nr. p.k., vec./ Dz.	Ar IVIG ārstētā P fenotips)	AQP4-IgG	EDSS (f-ju deficīts pirms esošā paasin.)	IST pirms IVIG	Akūtā perioda ārstēšana pirms IVIG	Indikācija IVIG	Saņemtā Tx pēc IVIG	EDSS pirms IVIG	EDSS pēc IVIG (laiks starp Tx un nākamo paasin.)	Obj. f-ju uzlabošānās	Blaknes
4. 40, S	NMO (cervikāls LM, elpošanas mazspēja, muskuļu spēks rokās un kājās MRC 2-4/5)	+	6,5 (pārvietojas ar 2 krukņu atbalstu; atjaunošanās fāzē pēc nesena paasinājuma)	Nav	IVMP turpinot ar pred.	Nav uzlabošanās no IVMP un pred.	Pred.	8,5	4,5 (3 mēneši)	Jā	Nav
5. 79, S	NMO (cervikāls LM, tetraparēze, muskuļu spēks rokās un kājās MRC -3/5)	+	7 (paraplēģija, pārvietojas sēdus krēslā)	Pred. kopā ar azatiopriņu	IVMP turpinot ar pred.	Nav uzlabošanās no IVMP un pred.; PLEX nav ieteicama	Pred.	8	8 (1 mēnesis)	Nē	Miokarda infarkts (paaugstināts T troponīns), pneimonija

2.6. tabulas turpinājums

Nr. p.k., vec./ Dz.	Ar IVIG ārstētā P fenotips)	AQP4-IgG	EDSS (f-ju deficīts pirms esošā paasin.)	IST pirms IVIG	Akūtā perioda ārstēšana pirms IVIG	Indikācija IVIG	Saņemtā Tx pēc IVIG	EDSS pirms IVIG	EDSS pēc IVIG (laiks starp Tx un nākamo paasin.)	Obj. f-ju uzlabošānās	Blaknes
6. 57, M	NMO (cervikāls un torakāls LM, muskuļu spēks rokās un kājās MRC 0-3/5)	+	6,5 (pārvietojas ar 2 krukņu atbalstu)	Azatio prīns	IVMP	Nav uzlabošanās no IVMP	NZ	7	6,5 (12 mēn.)	Jā	Nav
7. 38, S	NMOS (cervikāls LM, muskuļu spēks rokās un kājās MRC 1-2/5)	+	7,5 (tetraparēze, atjaunošanās fāzē pēc nesena recidīva)	Nav	IVMP, PLEX turpinot ar pred.	Nav uzlabošanās no IVMP, PLEX un pred.	Pred.	8,5	7,5 (3 mēn.)	Jā	Nav
8. 55, V	NMO (abpusējs ON, 1/60)	+	7 (pārvietojas sēdus krēslā)	Pred., metotreksāts	Pred.	Nav uzlabošanās no pred.	Pred.	7	7 (0,5 mēn.)	Nē	Nav

2.6. tabulas turpinājums

Nr. p.k., vec./ Dz.	Ar IVIG ārstētā P fenotips)	AQP4-IgG	EDSS (f-ju deficīts pirms esošā paasin.)	IST pirms IVIG	Akūtā perioda ārstēša na pirms IVIG	Indikācija IVIG	Saņemtā Tx pēc IVIG	EDSS pirms IVIG	EDSS pēc IVIG (laiks starp Tx un nākamo paasin.)	Obj. f-ju uzlabošanās	Blaknes
9. 24, S	NMO (abpusējs ON, GU)	–	3 (labajā acī GU, kreisajā 6/18)	Mito-ksantrons, pred.	IVMP, PLEX	Nav uzlabošanās no IVMP un PLEX	Pred.	4	3 (4 mēn.)	Jā	Izteiktas galvas-sāpes ar pavadošu vemšanu, bezmiegu un spontānu remisiju dažu stundu laikā
10.1 * 7, S	NMO (abpusējs ON, GU)	–	Nav (pirmā klmiskā epizode)	PLEX ik pa 2 nedēļām hemolītiski urēmiskā sindroma ārstēšanai	IVMP, PLEX	Nav uzlabošanās no IVMP un PLEX	Pred.	4	4 (1 mēn.)	Nē	Nav

2.6. tabulas nobeigums

Nr. p.k., vec./ Dz.	Ar IVIG ārstētā P fenotips)	AQP4-IgG	EDSS (f-ju deficīts pirms esošā paasin.)	IST pirms IVIG	Akūtā perioda ārstēša na pirms IVIG	Indikācija IVIG	Saņemtā Tx pēc IVIG	EDSS pirms IVIG	EDSS pēc IVIG (laiks starp Tx un nākamo paasin.)	Obj. f-ju uzlabošanās	Blaknes
10.2 * 7, S	NMO (cervikāls LM, muskuļu spēks rokās un kājās MRC 0/5)	–	4 (GU abpusēji)		IVMP turpinot ar pred., PLEX	Nav uzlabošanās no IVMP un PLEX	Pred.	9	9 (1 mēn.)	Nē	Nav

IVIG – intravenozi imūnglobulīni, GU-gaismas uztvere, NGU – pilnīgs aklums, gaismas uztvere nav iespējama, p/o – perorāli, PLEX – plazmaferēze, IVMP – metilprednizolons intravenozi, NMO – optiskais neiromielīts, LM – longitudināls mielīts, S – sieviete, V – vīrietis, ON – optisks neiīts, KS – kortikosteroīdi, MRC – medicīnas zinātniskās padomes vērtējuma sistēma, P – paasinājums, Dz. – dzimums, Tx – terapija, f-ju – funkciju, obj. – objektīva, IST – imūnsupresīva terapija, pred. – p/o prednizolons, NZ – nav zināms, mēn. – mēnesis

Pacienti ar ≤ 2 paasinājumiem pēdējo 6 mēnešu vai 3 paasinājumiem pēdējo 12 mēnešu laikā (n = 67).

Mazāk nekā 2 paasinājumus pēdējo 6 mēnešu laikā vai 3 paasinājumus pēdējo 12 mēnešu laikā novēroja 67 pētījuma slimniekiem (mazāk aktīva slimības norise jeb MANMO); demogrāfiskos rādītājus un vispārējo slimības raksturojumu skat. 2.7. tabulā. RSG samazinājums bija nozīmīgāks nekā ANMO pacientiem ($p=0,0025$). Arī mediānais laika periods līdz pirmajam un otrajam recidīvam, salīdzinot ar ANMO, bija ilgāks ($p = 0,03$ un $p = 0,0097$), respektīvi, 52 (30) un 176 (62) mēneši attiecībā pret 24 un 84 mēnešiem (skat. 2.2. attēlu).

2.7. tabula

Vispārējs pacientu un ārstēšanas efektivitātes raksturojums pa grupām

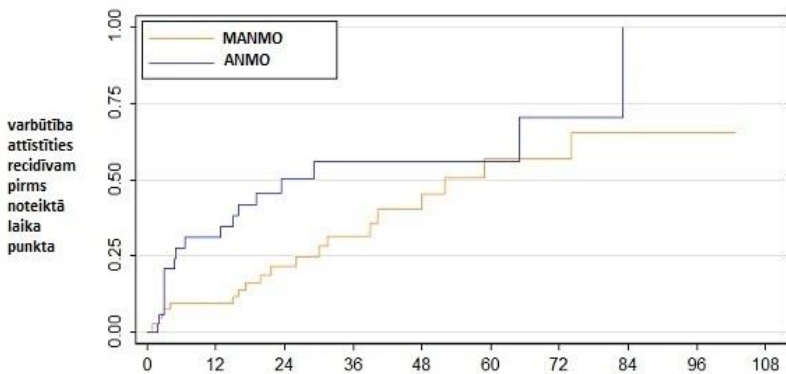
Rādītāji	ANMO (N = 36)	MANMO (N = 67)
Dzimums: Sievietes	33 (92%)	58 (87%)
Vīrieši	3 (8%)	9 (13%)
Mediānais vecums, uzsākot AZA, gadi	39,9 (3,7–75,8)	50,1 (17,2–79)
Mediānais vecums pēdējā novērošanas vizītē, gadi	45 (5–77)	52 (18–80)
Mediānais slimības ilgums, uzsākot AZA, gadi	1 (0,08–14,42)	43 (0–31,47*) mēneši
AZA kā pirmās līnijas medikaments	27/36 (75%)	63/67 (94%)
Mediānais AZA lietošanas ilgums (mēneši)	22 (0,03–256)	17 (0,01–254)
Mediānā AZA deva, mg dienā	100 (25–250)	150 (25–275)
Mediānā prednizolona deva (mg)	5 (3,75–40)	2,5 (1,25–45)
Mediānais kopējais recidīvu skaits pirms AZA	4 (2–12)	2 (0–22)*
Mediānais recidīvu skaits 12 mēnešus pirms AZA	3 (2–5)	1 (0–12)*

2.7. tabulas nobeigums

Rādītāji	ANMO (N = 36)	MANMO (N = 67)
Mediānais recidīvu skaits gadā (RSG) pirms AZA, kopējais	3,8 (0,28–12)	1 (0,06–25)
pirms AZA (novērošanas periods ≥ 12 mēneši)	3,6 (0,28–8)	–
12 mēnešus pirms AZA saņemot AZA (kopējā grupā)	3 (0,6–6,9)	1 (0,2–12)
saņemot AZA (novērošanas periods ≥ 12 mēneši)	0,21 (0–6,67)	–
	0,27 (0–156; IQR 0–0,84)	
Mediānais EDSS pirms AZA	5,5	6
pēc AZA	4,5 (p = 0,35)	6 (p = 0,59)
Neiroloģiskās funkcijas stabilizācija vai uzlabošanās, %	86	75 (50/67)
Klīniska remisija, %	44	70
Mediānais laiks līdz pirmajam recidīvam, mēneši	24	52
Mediānais laiks līdz otrajam recidīvam, mēneši	84	176

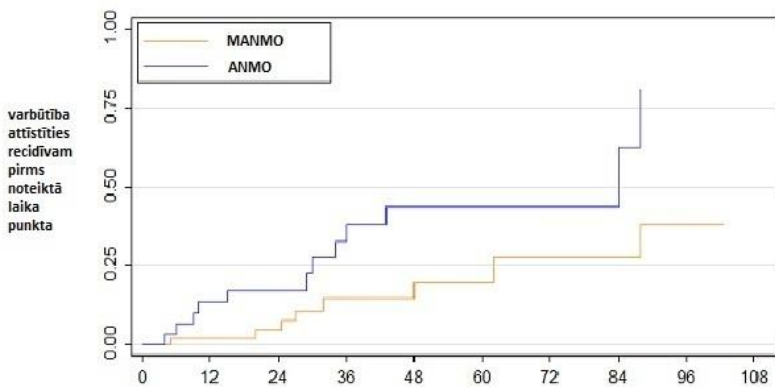
*2 pacienti sāka AZA pirms NMO sākuma

IST – imūnsupresīva terapija, AZA – azatioprīns, EDSS – izvērstā invaliditātes skala, ANMO – NMO ar izteiktu slimības aktivitāti (biežiem paasinājumiem), MANMO – mazāk aktīvs NMO



slimnieku skaits **LAIKS LĪDZ PIRMAJAM RECIDĪVAM (MĒNEŠI)**

MANMO	67	(6)	46	(5)	27	(3)	16	(2)	12	(3)	7	(0)	5	(1)	4	(0)	4	(0)	3
ANMO	36	(10)	20	(5)	10	(1)	8	(0)	6	(0)	3	(2)	1	(0)	0	(0)	0	(0)	0



slimnieku skaits **LAIKS LĪDZ OTRAJAM RECIDĪVAM (MĒNEŠI)**

MANMO	67	(1)	51	(1)	33	(3)	21	(0)	17	(1)	11	(1)	7	(0)	7	(1)	5	(0)	4
ANMO	36	(4)	25	(1)	17	(3)	13	(2)	9	(0)	4	(0)	3	(0)	3	(2)	1	(0)	1

2.2. attēls. **Kapšana–Majjera līkne. Varbūtība, ka pacientiem, kas saņem AZA, attīstīsies pirmais un otrais paasinājums laika gaitā**

Pacienti ar izteiktiem funkciju traucējumiem pirms ārstēšanas periodā (n = 63)

Izteiktu funkciju deficītu 6 mēnešu laikā pirms AZA uzsākšanas jeb maksimālo vai reziduālo neiroloģisko funkciju deficītu, kas vērtējams ar EDSS pakāpi ≥ 6 (pārvietojas ar vienpusēju atbalstu) mielīta gadījumā un/vai EDSS pakāpi ≥ 3 (vizuālā skala ≥ 4 ar maksimālo redzes asumu 6/36–6/60 sliktākajā acī) redzes nerva neirīta gadījumā, novēroja 62 pētījuma slimniekiem.

35 (57%) no tiem klīniski atbilda NMO fenotipam, pārējiem novēroja izolētu TM vai ON (vairumam recidivējošu): 15 (23,8%) recidivējošs TM, 4 (6,3%) recidivējošs ON un 8 (12,7%) monofāzisks TM. To mediānais slimības ilgums bija 20 un AZA ārstēšanas ilgums – 17,5 (0,02–256) mēneši. Mediānā AZA deva bija 150 (25–275) mg dienā. 39/63 (62%) papildus saņēma prednizolonu – 5 (1,25–45) mg dienā.

Ārstēšanas rezultātā 66% (41/62) novēroja klīnisku remisiju. Mediānais RSG samazinājās no 1,7 uz 0. Atlikušajiem 21 pacientam kopā reģistrēti 66 paasinājumi. 15% (10/66) no visiem paasinājumiem (9 pacientiem) izpaudās ārstēšanas pirmo 6 mēnešu laikā. Mediānais laiks līdz pirmajam paasinājumam bija 67 (IQR 17,.) mēneši. Nevienam no 21 pacientiem ārstēšanu pēc pirmā recidīva nepārtrauca un 71% novēroja atkārtotu recidīvu mediāni 5 (2–172) mēnešus vēlāk. Neiroloģiskā funkcija (pēc EDSS) saglabājās relatīvi nemainīga.

2.2.2.3. Efektivitātes raksturojums: invaliditāte jeb funkciju zudums

Neiroloģisko funkciju (pēc EDSS) bija iespējams izvērtēt 96/103 pacientu. 62% (59/96) tā saglabājās nemainīga, 23% (22/96) – vērojams funkciju uzlabojums par mediāni 2 (1–4,5) EDSS punktiem ($p = 0,02$), bet 16% (15/96) – pasliktinājums. Kopumā bija fiksēts EDSS uzlabojums, mediāni no 6 (IQR 3,5–6,5) uz 5 (IQR 3,5–6,5). Visiem pacientiem, izņemot 2, (tiem novēroja izteiktu funkciju pasliktinājumu), kas iepriekš bija saņēmuši citu imūnsupresīvu terapiju, EDSS vērtība saglabājās nemainīga. Pēc mirušo ($n = 9$, EDSS = 10) pacientu izslēgšanas no aprēķina, vēroja EDSS samazinājumu no 5,5 (IQR 3,5–6,5) uz 4,0 (IQR 3,5–6,0), $p = 0,03$. EDSS stabilizāciju vai funkciju uzlabošanu reģistrēja arī 86% (31/36) NMO gadījumos ar izteiktāku slimības aktivitāti (ANMO).

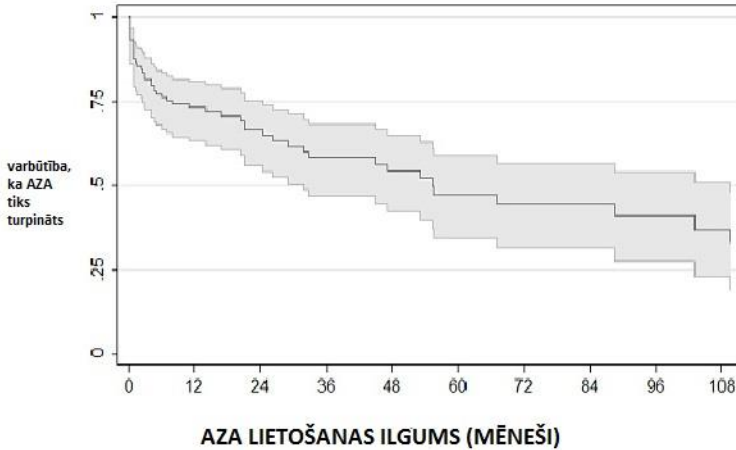
2.2.2.4. Ārstēšanas nepārtrauktība

Uzskaitot visus gadījumus, mediānais ārstēšanas ilgums ar AZA bija 18 (0,01–256) mēneši. Pēdējā novērošanas vizītē medikamentu turpināja 54% (56/103) slimnieku. 23% (n = 24) pacientu ārstēšanu pārtrauca pirmo 6 mēnešu laikā, pārējie (n = 72) – AZA turpināja mediāni 31,5 (7–256) mēnešus. Ārstēšana tika pārtraukta: 62% (n = 29) blakņu, 19% (n = 9) *exitus letalis*, 15% (n = 7) paasinājumu, 2% (n = 1) grūtniecības dēļ. Pārtraukšanas iemesls nebija precizēts vienā gadījumā (2%). AZA lietošanu blakņu dēļ pārtrauca mediāni 2 mēnešos, kas bija daudz agrāk, salīdzinot ar 16 mēnešiem (mediāni pēc 3 paasinājumiem) slimības aktivitātes dēļ. Izvērtējot AZA pārtraukšanas laiku dažādās apakšgrupās (ANMO, MANMO, SNNMO), statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām, kā arī to dažādām kombinācijām netika novērotas (p = 0,48, p = 0,956). Starp pacientiem, kas AZA saņēma vismaz 6 mēnešus (izslēdzot pacientus, kas AZA pārtrauca agrīni vai līdz iekļaušanai pētījumā saņēma medikamentu mazāk nekā 6 mēnešus), mediānais ārstēšanas ilgums bija 31,5 (7–256) mēneši.

Blakusefekti, ko novēroja 60% (62/103) pacientu, bija vadošais (62%, 29/47) iemesls AZA pārtraukšanai. 24,3% (n = 25) attīstījās gastro-intestināli traucējumi, 23,3% (n = 24) – hematoloģiski traucējumi, 5,8% (n=6)-kardiorespiratori traucējumi, 2,9% (n = 3) – infekcijas, 7,8%(8) – cita veida traucējumi. Gastrointestinālu traucējumu dēļ AZA pārtrauca 72% (n = 18), hematoloģisku traucējumu – 33% (n = 8), infekciju – 33% (n = 1), citu blakņu dēļ – 75% (n = 6). Ar detalizētāku blakņu sarakstu var iepazīties promocijas darba pilnajā versijā.

Analizējot mirušo pacientu datus, nozīmīgi funkcionāli traucējumi jau pirms terapijas sākuma (mediānais EDSS 7,5 (6-8)) bija fiksēti visiem pacientiem. To mediānais AZA lietošanas ilgums bija 31 (2-256) mēneši un slimības ilgums 6,25 (0,47-32,5) gadi. Nāves cēlonis bija zināms 5/9 slimniekiem: 1 – sepse, 1 – sirds mazspēja un plaušu embolisms, 3 – pneimonija, 1 – miokarda infarkts.

Varbūtība turpināt AZA laika gaitā (2.3. attēls) tika novērtēta, izmantojot Kaplana–Maijera analīzi. Pētījumā rezultātā aprēķināts, ka varbūtība, ka pacienti turpinās lietot AZA vismaz 1 gadu ir 73% (95% TI: 63,81), vismaz 3 gadus – 58% (95% TI: 47,68), vismaz 5 gadus – 47% (95% TI: 34,59) un vismaz 10 gadus – 33% (95% TI: 19,48).



slimnieku skaits 103 (27) 67 (5) 45 (5) 32 (2) 26 (3) 18 (1) 13 (0) 13 (1) 10 (1) 9

2.3. attēls. **Kapšana–Majjera līkne. Varbūtība, ka pacienti turpinās saņemt AZA (ar 95% ticamības intervāliem)**

2.2.3. Latvijas MS reģistrā ievadāmo datu analīze

2.2.3.1. MS reģistra vispārēja analīze

2.8. tabula

Vērtējamie parametri	Raksturojums
Mērķpopulācija	Nacionāls reģistrs. Sākotnēji (no 1997. gada) darbojās kā MS datu bāze – ar piekļuvi tikai LJMC ietvaros (valsts apmaksāta programma); pacienti tika nosūtīti no visas Latvijas.
Mīnīmāls standartizētu datu apjoms	Pēc Latvijas MS pacienta kartes (Ministru Kabineta 2008. gada 15. septembra noteikumi Nr. 746; 13. pielikums), kurā izmantoti standartizēti parametri, starptautiska nomenklatūra.

Vērtējamie parametri	Raksturojums
Datu aizsardzība, konfidencialitāte	Atbildīgā institūcija – SPKC (normatīvo pamatojumu nodrošina 15.09.2008. MK noteikumi Nr.746 “Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība”); personu datu operators – joprojām LJMC. Iespēja ievadīt datus – uz iepriekšēja iesnieguma pamata. Piekļuve datiem stingri kontrolēta un ierobežota; individualizēta drošības piekļuves sistēma, datu apjoms atbilstošs katras personas funkcijām. Konfidencialitāte nodrošināta atbilstoši likumdošanā noteiktām normām (<i>Fizisko personu datu aizsardzības likums</i>).
Reģistra tehniskais nodrošinājums	No MS kartes datus ievada sistēmā; datus var ievadīt un aktualizēt sistēmā arī centralizēti – tiešsaistes režīmā.
Ētikas pamatprincipu ievērošana	Pacientu rakstiska piekrišana un informēšana par to datu ievadi reģistrā nav prasīta.
Paziņošanas kārtība un datu kvalitātes kontrole	Personu apmācība par datu ievadi notiek pašmācības ceļā, iepazīstoties ar MS pacienta kartes datu ievades instrukciju. Datu reģistrēšana sistēmā notiek pēc godprātības principa. Kontroles mehānismi praksē nedarbojas.
Sistēmas nepārtrauktība	Reģistra darbību nodrošina stabils nepārtraukts finansējums.
Iespēja operēt ar iegūtajiem datiem, datu lietderīgums	Tieša piekļuve datiem nodrošināta SPKC atbildīgiem darbiniekiem, kā arī datu operatoram-LJMC. Informācija par pieteikšanās kārtību datu izmantošanai zinātniskiem mērķiem publiski nav pieejama. Šobrīd ir spēkā esoša MS karte, kuras pamatizstrāde veikta jau tālajā 1997. gadā un MK noteikumos apstiprināta 2008. gadā. Ievadāmo datu moduļu pārskatīšana un aktualizēšana atbilstoši mūsdienu aktualitātēm nav veikta.

2.2.3.2. Iespēja atklāt NMO un citu retu slimību variantus vai atipiskus simptomus

Datu modulis par MS anamnēzi nodrošina slimības simptomu detalizētu uzskaitījumu. Tas ietver arī klasifikāciju pēc slimības formas (cerebrālā, cerebrospinālā, spinālā) un norises.

Sākotnējā MS pacientu datu bāze (LJMC), kā arī datu karte paredz apkopot datus par citiem DS (ne MS) gadījumiem, respektīvi B grupu (aizdomu MS) un C grupu (apstiprināta cita ticamāka saslimšana), tomēr praksē tas tā nenotiek. Latvijas MS reģistra analīzes kopsavilkums attiecībā uz potenciālu NMO gadījumu retrospektīvu atklāšanu pēc klīniskiem anamnēzes datiem, laboratoriskiem un MR rezultātiem atspoguļots 2.9. tabulā.

2.9. tabula

Latvijas MS reģistra analīze pēc NMO raksturojošām pazīmēm

Vadošie parametri	Raksturojošā pazīme	Atradne
Klīniskie anamnēzes dati	Saslimšanas vecums	Ir nosakāms
	Recidīvu raksturojums: - anatomiskā lokalizācija - izteiktības pakāpe - iznākums	Daļēji nosakāms nav nosakāms nav nosakāms
	Specifisku klīnisko simptomu esamība/neesamība	Ir iespēja uzskaitīt
	Saņemtās ārstēšanas efektivitāte (slimības stabilizācija/ pasliktināšanās / bez izmaiņām)	Nav nosakāms
Laboratoriskie dati	Blakus saslimšanu anamnēze (citas autoimūnas saslimšanas)	Ir iespēja uzskaitīt
MR atradne	Perēkļu lokalizācija galvas smadzenēs	Nav nosakāms
	Perēkļu lokalizācija muguras smadzenēs	Nav nosakāms
	Perēkļu raksturojums muguras smadzenēs (vai ir iespējams noteikt perēkļu garumu?)	Nav nosakāms

3. DISKUSIJA

3.1. Optiskā neiromielīta klīniskais raksturojums

3.1.1. Paasinājumu sezonālītāte

Vairumā gadījumu NMO izpaužas ar recidīviem, radot izteiktu neatgriezenisku neiroloģisko funkciju zudumu. Vidējais paasinājumu skaits gadā ir 0,82 (*Kitley, Leite et al. 2012*). Lai gan izraisošie faktori joprojām nav noskaidroti, NMO/NMOS recidīvi visticamāk ir kā sekas imūnu reakciju kaskādei, kuras rezultātā rodas iekaisums centrālā nervu sistēmā ar tam sekojošu klīnisku pasliktināšanos. Ārējās vides loma MS u. c. iekaisīgu saslimšanu patogēnēzē pētīta jau vairākas dekādes. Ir novērots, ka MS aktivitāte un izplatība pieaug, attālinoties no ekvatora. Pētnieki to izskaidro ar solārās aktivitātes un D vitamīna sintēzes lomu MS etiopatogēnēzē (*Handel, Giovannoni et al. 2010, Handel, Handunnetthi et al. 2010, Spelman, Gray et al. 2014*). Interesants ir fakts, ka neskatoties uz ultravioleto staru imūnsupresīvo darbību, Ziemeļu puslodes indivīdiem ar MS vai ON augstākā saslimstība un slimības aktivitāte novērota “siltajos” mēnešos (ar dažām variācijām atšķirīgos gados). Atsevišķi autori ziņo par vairākiem aktivitātes pīķiem vienlaicīgi gan “aukstajos”, gan “siltajos” mēnešos (*Bamford, Sibley et al. 1983, Jin, de Pedro-Cuesta et al. 2000, Koziol and Feng 2004, Ogawa, Mochizuki et al. 2004, Abella-Corral, Prieto et al. 2005, Fonseca, Costa et al. 2009, Balashov, Pal et al. 2010, Meier, Balashov et al. 2010, Salvi, Bartolomei et al. 2010, Handel, Disanto et al. 2011, Damasceno, Von Glehn et al. 2012, Iuliano 2012, Hart and Gorman 2013, Muto, Mori et al. 2013, Spelman, Gray et al. 2014*).

Joprojām nav noskaidrots, vai arī NMO, līdzīgi MS un citām iekaisīgām CNS saslimšanām, kuru aktivitātei ir sezonāls raksturs, izpaužas, mijiedarbojoties ārējās vides un ģenētiskiem faktoriem. Pašreizējā literatūrā ziņojumi par paasinājumu sezonālītāti NMO slimniekiem rietumu populācijā nav atrodami. Salīdzinoši nesenā pētījumā no Japānas slimības aktivitātē sezonāls raksturs netika novērots (*Muto, Mori et al. 2013*). Tomēr jāatzīmē, ka tajā pētījumā bija iekļauti arī AQP4-IgG negatīvi slimnieki, kas varēja ietekmēt pētījuma negatīvu rezultātu. Kā zināms, tad Āzijas valstīs prevalējoši dominē optikospināla MS, kuras atdiferencēšana no NMO ne vienmēr ir vienprātīga.

Šis ir pirmais pētījums, kurš ziņo par NMO sezonālītāti rietumu populācijā un reprezentē datus no Apvienotās Karalistes. Lai izvairītos no

diagnostiskām kļūdām, pētījumā iekļauti dati tikai par AQP4-IgG pozitīviem pacientiem.

Sākotnējā vienkāršotajā analizē, izdalot paasinājumu skaitu ar 12 jeb mēnešu skaitu gadā, tika noskaidrots, ka salīdzinoši mazāk paasinājumu bija jūnija mēnesī (6,6% pret prognozētajiem 8,33%, paasinājumu proporcijas koeficients – 0,74) un, iespējams, jūlijā (7,7%, paasinājumu proporcijas koeficients – 0,87), taču gada griezumā – bez statistiski nozīmīgām atšķirībām ($p = 0,19$ un $0,52$). Tas, iespējams, izskaidrojams ar to, ka blakus esošajos mēnešos (maijā un augustā) vērojama paasinājumu skaits bija nedaudz augstāks. Savukārt, izmantojot loģistisko regresiju, nedaudz augstāks paasinājumu skaits bija oktobra ($p = 0,04$) un novembra ($p = 0,007$) mēnešos. Interesants ir fakts, ka šī pētījuma rezultāti, demonstrējot paaugstinātu slimības aktivitāti tieši “aukstajos mēnešos”, uzrāda pretēju tendenci kāda novērota MS slimniekiem rietumu populācijā (*Koziol and Feng 2004, Fonseca, Costa et al. 2009, Handel, Disanto et al. 2011, Damasceno, Von Glehn et al. 2012*). Tomēr jāatzīst, ka, lai gan p vērtība uzrāda statistiski ticamus rezultātus, analizētā pacientu grupa ir salīdzinoši neliela, tādēļ rezultāti jāvērtē piesardzīgi. Vienlaikus jāpatur prātā, ka dati no Japānas neuzrādīja NMO paasinājumu sezonālu raksturu. Tas savukārt veicina domāt, ka ārējo faktoru loma, ja vien tāda ir vispār, NMO gadījumā ir atšķirīga no MS. Iespējams, ka NMO fāzē, kad slimība jau ir pilnībā attīstījusies, patogenētiskie mehānismi nav sensitīvi pret sezonālām vai ārējo faktoru svārstībām. Šī pētījuma rezultāti, līdzīgi kā citu pētījumu rezultāti par klīniskām, laboratoriskām (citokīni utt.) un radioloģiskām īpatnībām, apstiprina hipotēzi, ka NMO un MS ir divas atšķirīgas slimības.

Pētījuma rezultātu interpretāciju ietekmē vairāki faktori. Katrs no pētījumā iesaistītiem centriem pārstāv lokālo terciārās veselības aprūpes centru, uz kuru nosūtāmi pacienti ar NMO, tomēr šis nav uz visu valsts populāciju balstīts pētījums, tādējādi pastāv iespēja, ka tiek nosūti iepriekš selektīvi atlasīti pacienti, kuri neatspoguļo visu NMO slimnieku populāciju valstī. Iespējams arī, ka retrospektīvs pētījuma dizains ir ietekmējis rezultātu akurātumu. Jāpiebilst, ka iekļautie paasinājumi tika apstiprināti galvenokārt klīniski, radioloģisks apstiprinājums netika pieprasīts. Paasinājuma datumu (līdz mēneša precizitātei) precizēt nebija iespējams 10% gadījumu. Vienlaicīgi, nelielā pacientu skaita dēļ netika nodalīti un atsevišķi vērtēti paasinājumi pirms un pēc imūnsupresīvas terapijas uzsākšanas, kuras ietekmē kopējais paasinājumu skaits ir mainījies vairumam pacientu. Iespējams arī, ka kāds no paasinājumiem netika ieskaitīts,

jo gadījumos, kad jaunu simptomu vai iepriekšējo simptomu būtiska pasliktināšanās bija vērojama tikai ar 30–60 dienu starpību, tie tika uzskatīti par vienu paasinājumu, respektīvi, kā iepriekšējā paasinājuma turpinājums nevis 2 atšķirīgi.

Ņemot vērā NMO recidīvu potenciālo komplikāciju smagumu, ir nepieciešami turpmāki prospektīvi pētījumi, kas, iespējams, palīdzētu noskaidrot potenciālos mehānismus, kas ir paasinājumu rašanās pamatā, tādējādi ietekmējot jaunu terapijas virzienu attīstību.

3.1.2. Pirmās klīniskās epizodes īpatnības

Vairākus gadu desmitus NMO uzskatīja par akūtu monofāzisku optikospinālas demielinizācijas sindromu, un vēl salīdzinoši nesen literatūrā bija aprakstīti tikai daži NMO slimības gadījumi. Zināšanas un izpratne par to krasi mainījās 1999. gadā, kad Vingerčuks pirmo reizi definēja NMO diagnostiskos kritērijus (*Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999*) un sniedza plašāku gadījumu raksturojumu, un atkārtoti – 2004. gadā, kad vairāku šo pacientu serumā atklāja specifiskas antivielas – NMO-IgG (*Lennon, Wingerchuk et al. 2004*), kas izrādījās unikālas tieši NMO slimniekiem. Vidējais NMO saslimšanas sākums ir 40–50 gadu vecumā, nereti pat pārsniedzot 50 gadu sliekšni (*Collongues, Marignier et al. 2013*). Pēc sākotnējā ziņojuma datiem, kur analizētas NMO klīniskās īpatnības 71 pacientam, PKE laikā novēroja: viopusēju ON – 26% slimnieku ar monofāzisku un 48% ar recidivējošu slimības norisi, abpusēju ON – 17% ar monofāzisku un 8% ar recidivējošu NMO, bet TM – 22% ar monofāzisku un 48% ar recidivējošu NMO (*Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999*).

Šajā pētījumā raksturotais NMO/NMOS slimnieku skaits ir viens no lielākajiem, kāds sastopams literatūrā. PKE fenotips (vairumam pacientu manifestējās kā mielīts), tās izteiktības pakāpe un novērotais laika intervāls līdz pirmajam recidīvam neatšķīrās no citu autoru ziņojumiem (*Bichueti, Oliveira et al. 2009, Cabrera-Gomez, Bonnan et al. 2009, Collongues, Marignier et al. 2010, Jarius, Ruprecht et al. 2012*) (*Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999, Bichueti, Oliveira et al. 2009, Bizzoco, Lolli et al. 2009, Collongues, Marignier et al. 2010, Asgari, Lillevang et al. 2011*). Vienlaicīgs redzes un muguras smadzeņu bojājums, līdzīgi kā iepriekšējos ziņojumos, biežāk bija novērojams AQP4-IgG negatīviem pacientiem (29% salīdzinot ar 5%) (*Jarius, Ruprecht et al. 2012*).

Literatūrā ir aprakstīts arī AQP4-IgG pozitīvs klīniskais gadījums ar sākotnējo simptomu (mielīta) attīstību progresējoši vairāku mēnešu garumā (*Woo, Chiu et al. 2014*). Progresējoši noritošu sākotnējo simptomu biežums nav zināms. Šis ir pirmais pētījums, kurā raksturots laika intervāls no PKE pirmo simptomu sākuma līdz to izteiktības maksimumam. Pētījuma rezultātā noskaidrots, ka akūtu simptomu attīstību dažu stundu līdz dienu laikā novēro tikai apmēram pusei pacientu, pārējos gadījumos tā var ielgt pat vairāku mēnešu garumā, raksturojot progresējošu (subakūtu vai hroniski noritošu) NMO sākumu. Vienā gadījumā sākotnējo simptomu attīstība noritēja progresējoši aptuveni 18 mēnešu garumā. Ņemot vērā to, ka AQP4-IgG antivielas šim slimniekam ir negatīvas, MS diagnoze joprojām ir iespējama, tomēr jāatzīmē, ka, pēc klīniskām un radioloģiskām pazīmēm viņš atbilda NMO diagnostiskiem kritērijiem (*Wingerchuk, Lennon et al. 2006*).

Iespējams, progresējošu NMO/NMOS sastop daudz biežāk, daudzi em līdzīgiem gadījumiem maskējoties aiz progresējošas mielopātijas, MS u. c. Patogēnētiskos procesus šādiem progresējošiem gadījumiem ir grūti izskaidrot, taču, iespējams, arī NMO patogēnēzē, līdzīgi kā MS, vienlīdz nozīmīgi ir gan iekaisīgi, gan deģeneratīvi procesi. Varētu argumentēt un uzskatīt, ka šie progresējošie gadījumi nav NMO, tomēr AQP4-IgG antivielas, kas ir ļoti specifisks NMO biomarķieris, bija nosakāmas 68% (15/22) gadījumos.

Šī pētījuma rezultātu interpretēšanu ierobežo galvenokārt tā retrospektīvs dizains; nereti informācija iegūta vairākus gadus pēc saslimšanas sākuma. Tos ietekmē arī citi ierobežojošie faktori, kas ir raksturīgi novērošanas pētījumam, kur darba materiāls ir gadījumu sērija ar nelielu slimnieku skaitu: pacientu atlase rada selekcijas novirzi, nejaušas sakritības iespēja, nav salīdzinošās kontroles grupas.

3.1.3. Sekundāri progresīva norise

80–90% NMO ir raksturīga recidivējoši remitējoša norise. Slimības iznākums ir atkarīgs no paasinājumu skaita un biežuma, neiroloģisko funkciju deficītam akumulējoties ar katru nākamo recidīvu. Tikai 10–20% slimnieku novēro monofāzisku norisi un turpmāku klīnisku remisiju.

Par sekundāri progresīvu norisi NMO slimniekiem ir tikai viens ziņojums pirms 8 gadiem, kurā SPNMO novēroja 2% (2 no 95) gadījumu (*Wingerchuk, Pittock et al. 2007*). Šajā pētījumā reģistrētais SPNMO slimnieku skaits bija līdzīgs (4%). Niecīgais procentuālais NMO slimnieku skaits ar SP

norisi ir, iespējams, saistīts ar lielāku vidējo saslimšanas vecumu un sliktākiem dzīvildzes rādītājiem, kas nereti ir krietni īsāka par vidējo laika periodu līdz SP norises sākumam slimniekiem ar MS (16 gadi). Interesants ir fakts, ka SP norise NMO slimniekiem, salīdzinot ar MS (65% 16 gadu laikā), neskatoties uz biežākiem paasinājumiem un izteiktāku audu bojājumu jeb aksonu zudumu, ir reta parādība (*Leray, Yaouanq et al. 2010*). Pētījumā iekļauto pacientu saslimšanas vecums bija samērā atšķirīgs un svārstās no 32 līdz 74 gadiem, bet SP norise visos gadījumos viennozīmīgi bija novērojama pēc 50 gadu sliekšņa sasniegšanas. Kopumā periods no slimības sākuma līdz SP norisei bija īsāks (vidēji $6,8 \pm 7$ gadi) nekā MS gadījumā (vidēji 16 gadi). Gados jaunākiem pacientiem (32 gadi) laiks no saslimšanas sākuma līdz SP norises sākumam bija salīdzinoši garāks (19 un 7 gadi), salīdzinot ar 69, 55 un 74 gadus veciem slimniekiem (2,7; 3,9 un 1,5 gadi). Iespējams, NMO / NMOS patoģenēzes procesi, līdzīgi kā MS gadījumā, ietver divas fāzes – iekaisuma un deģeneratīvo, un jāpiekrīt citiem pētniekiem, ka sekundāra slimības progresija attīstās neatkarīgi no aksonu zuduma pakāpes jeb iepriekšējās paasinājumu aktivitātes (*Wingerchuk, Pittock et al. 2007*) (*Confavreux, Vukusic et al. 2000, Scalfari, Neuhaus et al. 2011*).

Pētījumu ierobežojošie faktori: retrospektīvs dizains, gadījumu sērija nav pilnīga gadījumu uzskaitē, pacientu atlase rada selekcijas novirzi, nejaušās sakritības iespēja, nav pielīdzinātas salīdzinošās kontroles grupas, kā kontroles grupa izmantota vēsturiskā grupa jeb literatūras dati.

3.1.4. Neiropātiska nieze

Nieze (*pruritus*) ir “nepatīkama ādas sajūta, kas rada nepārvaramu vēlmi pakasīt” un ir raksturīgs dažādu dermatoloģisku saslimšanu simptoms, taču var izpausties arī sistēmisku, t. sk. neiroloģisku, slimību gadījumos. NN ir rets, bet skaidri definēts neiroloģisks simptoms, kas rodas sinaptiskās vadīšanas traucējumu dēļ centrālajā vai perifērā nervu sistēmā bez ādas kairinātāja jeb bojājuma (pruritogēna) klātbūtnes (*Twycross, Greaves et al. 2003, Oaklander 2011, Oaklander 2014*). NN var izpausties gan pēcherpētiskas neiralģijas, mono- un poli- neiropātiju, trigeminālas neiralģijas, traumatiska nervu bojājuma, kompleksa reģionāla sāpju sindroma, multiplās sklerozes, Kreicfelda-Jakoba slimības, insulta un pat NMO gadījumos (*Osterman 1976, Osterman 1979, Yamamoto, Yabuki et al. 1981, Yamamoto, Kawazawa et al. 1989, Koepfel, Bramont et al. 1993, Binder, Koroschetz et al. 2008, Alai, Skinner et al. 2010*) (*Oaklander 2012*). NN nav reta NMO / NMOS pacientu

problēma, tomēr aprakstīta tikai kā atsevišķi gadījumi (*El Otmani, Dany et al. 2015, Wang, Qi et al. 2015*). Tās biežums un īpatnības līdz pat šim nebija plašāk atspoguļotas.

Pruritoceptīvās niezes patoģenētisko mehānismu pamatā ir primārs ādas kairinājums pruritoģēnu ietekmē, kas izraisa nervu C šķiedru kairinājumu, kas tālāk pa muguras smadzeņu mugurējo saknīti tiek aizvadīts uz ganglija šūnām. Tās savukārt satur gastrīnu atbrīvojošo proteīnu (GAP) u. c., kas iesaistās niezes izraisīšanā. Tiek uzskatīts, ka muguras smadzenēs niezes fizioloģiskos procesos iesaistās gan histamīnerģiski, gan nehistamīnerģiski neironi (*Oaklander 2011, Oaklander 2014*). Muguras smadzeņu mugurējie ragi, savukārt, satur neironus, uz kuru virsmas izvietoti GAP, neiromedīna B u. c. receptori, kuru funkcija ir niezes pārvade (*Sun and Chen 2007, Sun, Zhao et al. 2009, Su and Ko 2011*). Tālāk aferentie impulsi no šiem neironiem pa spinalāmisko ceļu caur talāmu nokļūst smadzeņu garozas somatosensorā zonā. Līdzīgi procesi novērojami arī trigeminālā sensorā sistēmā. Tiek uzskatīts, ka sāpju ceļiem ir modulējoša ietekme uz niezi, t.i., sāpes niezi nomāc, t.sk. niezošās vietas kasīšana sniedz atvieglojumu. Lai gan neiropātiskas niezes fizioloģiskie procesi joprojām nav pilnībā noskaidroti, pētnieki uzskata, ka niezi var izraisīt bojājums jebkurā šo sensoro ceļu posmā nervu sistēmā (*Binder, Koroschetz et al. 2008, Jeffry, Kim et al. 2011, Oaklander 2011, Mochizuki and Kakigi 2014, Mochizuki, Papoiu et al. 2014, Oaklander 2014*).

MS slimniekiem niezi var izraisīt gan muguras, gan galvas smadzeņu bojājums (*Ostermann and Westerberg 1975, Yamamoto, Yabuki et al. 1981, Yamamoto, Kawazawa et al. 1989, Sandyk 1994, Oaklander 2012*). NMO mielīta gadījumā NN, visticamāk, izraisa iekaisuma un demielinizācijas procesi, kas skar niezes neironus muguras smadzeņu mugurējos ragos, savukārt smadzeņu stumbra bojājuma gadījumā – trigeminālā nerva spinālo kodolu vai pelēko vielu ap III un IV smadzeņu vēderiņiem (*Mochizuki, Tashiro et al. 2003, Liu, Berta et al. 2012, Mochizuki, Papoiu et al. 2014*). Interesanti, ka NMO slimniekiem (27,3%) salīdzinot ar MS (4,5%) NN bija novērojama daudz biežāk. NN kā pirmo neiroloģisko simptomu var novērot 6% MS slimnieku (*Matthews 1975*). Šajā pētījumā NN kā mielīta sākotnējais simptoms novērota 25% (3/12) NMO / NMOS gadījumā.

Iespējams, ka NN salīdzinoši augstā sastopamība NMO slimniekiem saistīta ar atšķirīgu spinālo perēkļu novietojumu. NMO slimniekiem muguras smadzeņu perēkļi pārsvarā ir lokalizēti centrāli, savukārt MS gadījumos –

izvietoti perifērijā. Kā zināms, tad muguras smadzeņu mugurējie ragi satur daudz GAP, kā arī neiromedīna B receptorus, kas pilda starpnieka funkciju niezes fizioloģiskos procesos (*Su and Ko 2011*). Iespējams, ka nervaudi, kas iesaistīti niezes patoģenēzē, ir bagāti ar akvaporīnu 4, kura loma NMO patoģenēzē ir vispārzināma. Lai to apstiprinātu, ir nepieciešami plašāki salīdzinoši pētījumi.

Agrāk aprakstītajiem MS pacientiem NN sākās pēkšņi, ilga no dažām sekundēm līdz dažām minūtēm, izpaudās labi norobežotā ādas apvidū ar pavadošiem jušanas traucējumiem vai sāpēm (*Matthews 1975, Yamamoto, Yabuki et al. 1981*). Paroksizmāla nieze šī pētījuma slimniekiem izpaudās līdzīgi.

Jāatzīst, ka šim pētījumam ir savi ierobežojumi. Kā viens no būtiskākajiem ir retrospektīvs dizains (dati iegūti mediāni 64 (4–444) mēnešus pēc NN). Iespējams arī, ka NN, kā neiroloģisks simptoms, ir nepietiekami atpazīta. Tomēr fakts, ka liela daļa NMO slimnieku paši ziņo par NN esamību, liek domāt par NN un NMO savstarpējo saistību. Citi ierobežojošie faktori: gadījumu sērija nav pilnīga gadījumu uzskaitē, pacientu atlase rada selekcijas novirzi, nejaušas sakritības iespēja, nav pielīdzinātas salīdzinošās kontroles grupas.

Jāuzsver, ka NMO, savlaicīgi neārstēts, ir strauji noritoša slimība ar augstu invaliditātes un mirstības risku, tādēļ jebkura pazīme, kas spētu norādīt par agrīnu slimības aktivitāti, ir ar potenciālu šo risku samazināt. Būtiski atcerēties, ka neizskaidrojama nieze atsevišķos gadījumos var būt kā pirmais brīdinājuma signāls par NMO paasinājuma sākumu.

3.1.5. Toniskas spazmas

TS dažreiz aprakstītas arī kā paroksizmāla distonija, ir pēkšņas, nekontrolētas, paroksizmālas, īsas un stereotipas kustības, kuru rezultātā locekļos rodas distoniskas, visbiežāk vienpusējas, pozas izmaiņas, bet bez paliekošiem funkcionāliem traucējumiem. Pacientam TS var būt ļoti mokoši un sāpīgi, bet nereti viegli koriģējami ar membrānu stabilizējošiem medikamentiem, tādiem kā karbamazepīnu. Lai uzlabotu dzīves kvalitāti šiem slimniekiem, ir ļoti svarīgi šo klīnisko sindromu atpazīt savlaicīgi. TS rodas, ja ir bojāti kustību ceļi (jebkurā CNS līmenī), bet visbiežāk – muguras smadzeņu bojājuma rezultātā. Tiek uzskatīts, ka TS, līdzīgi kā citi DS raksturīgi paroksizmāli stāvokļi, rodas pastiprinātas ektopisku impulsu darbības dēļ

pārmērīgas aksonu uzbudināmības rezultātā (*Matthews 1958*) (*Ostermann and Westerberg 1975*).

TS var veicināt apzināta kustība, emocijas vai hiperventilācija. CNS bojājuma rezultātā TS nereti pavada sensori vai motori traucējumi locekļos vai ķermenī. TS var izpausties dažādu DS gadījumos arī kā to pirmā klīniskā pazīme (*Matthews 1958, Zhao, Mutch et al. 2014, Muto, Mori et al. 2015*). TS sastopamība MS slimniekiem ir aptuveni 4–17% (*Matthews 1958, Kuroiwa and Araki 1963, Shibasaki and Kuroiwa 1974, Matthews 1975*). NMO / NMOS pacientiem TS novēro daudz biežāk (14–95%) (*Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999, Kim, Go et al. 2012, Usmani, Bedi et al. 2012, Abaroa, Rodriguez-Quiroga et al. 2013*).

Šī pētījuma rezultāti apstiprina, ka TS ir ļoti biežs (> 55%) invalidizējošs atlieku simptoms pēc pārciesta mielīta slimniekiem ar NMO / NMOS. Ir uzskatāmi, ka TS novēroja biežāk pētījumos ar prospektīvu (pacientu intervijas) ne retrospektīvu (medicīniskās dokumentācijas analīze) dizainu (*Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999, Kim, Go et al. 2012, Usmani, Bedi et al. 2012, Abaroa, Rodriguez-Quiroga et al. 2013*). TS ievērojami biežāk (38% salīdzinot ar 5%) novēro AQP4-IgG pozitīviem slimniekiem (*Iorio, Damato et al. 2013*). Šī un iepriekšējo pētījumu dati liek domāt, ka TS nav raksturojoša klīniskā pazīme NMO/NMOS slimniekiem.

Retos gadījumos (šajā pētījumā – 4,5%) TS var izpausties kā mielīta pirmais simptoms, tomēr vairumam slimnieku – atveseļošanās fāzē pēc pirmā TM. Tas, savukārt, vedina domāt par daļējas remielinizācijas lomu TS attīstībā (*Kim, Go et al. 2012*). Tādēļ, ja vien spazmi nav mielīta pirmā klīniskā izpausme, ārstēšana ar kortikosteroīdiem visticamāk būs neefektīva. Līdzīgi kā citu autoru ziņojumos, arī šajā pētījumā iesaistītie pacienti TS terapijā saņēma karbamazepīnu, gabapentīnu, fenitoīnu. Vispārliecinošāko efektivitāti uzrādīja karbamazepīns, kas liek domāt par pārejošu jonu kanālu disfunkciju kā primāro patoģenētisko mehānismu TS pacientiem ar aktīvu demielinizāciju (*Waubant, Alize et al. 2001*).

Šī pētījuma rezultātu interpretāciju ietekmē vairāki faktori. Viens no tiem – retrospektīvs pētījuma dizains. Nesenā literatūrā TS biežums MS slimniekiem nav atspoguļots, un, lai precīzi izvērtētu atšķirības starp abām slimībām, nepieciešams veikt salīdzinošu prospektīvu pētījumu. Citi ierobežojošie faktori: pacientu atlase rada selekcijas novirzi, nejaušas sakrītības iespēja, nav pielīdzinātas salīdzinošās kontroles grupas, kā kontroles grupa izmantota vēsturiskā grupa jeb literatūras dati, kas, iespējams, ir atšķirīga.

3.1.6. MOG-IgG pozitīvu gadījumu fenotips

Ir zināms, ka NMO slimniekiem, kuru serumā (līdz 90%) konstatē AQP4 – IgG antivielas, ir paaugstināts turpmāku paasinājumu risks (*Matiello, Lennon et al. 2008, Weinstock-Guttman, Miller et al. 2008, Akman-Demir, Tuzun et al. 2011, Etemadifar, Mollabashi et al. 2012*), un lai tos pasargātu no turpmākiem recidīviem un invaliditātes, nepieciešams savlaicīgi uzsākt ilgstošu imūnsupresīvu terapiju. Seronegatīvi NMO gadījumi (10–30%) gan klīniskiem, gan pētniekiem nereti ir kā mistērija.

Relatīvi nesen daļai AQP4-IgG negatīvu ON, TM un NMO slimnieku serumā izdevās noteikt anti-MOG antivielas (MOG-IgG), kas saistās ar specifisku mielīna oligodendrocītu olbaltumvielu. Analīžu sensitivitāte un specifitāte atkarīga no pielietotās metodoloģijas. Vienā no pētījumiem vairumam (3/4) MOG-IgG pozitīvu (AQP4-IgG negatīvu) NMO slimnieku novēroja monofāzisku slimības norisi, kas raksturojās ar mazāk izteiktu neiroloģisko funkciju zudumu. Tā rezultātā pētnieki secināja, ka MOG-IgG antivielas reprezentē ADEM tipa saslimšanu un relatīvi labvēlīgu iznākumu (*Kitley, Woodhall et al. 2012, Kitley, Waters et al. 2014*). Kādā citā laboratoriskā pētījumā ar pelēm novēroja MOG-IgG mediētu demielinizāciju (ar sekojošu remielinizāciju), bet bez AQP4-IgG pozitīvam NMO raksturīgā astrocītu bojājuma, komplementa aktivācijas vai izteiktas iekaisuma reakcijas, un klīniski izpauzoties bez izteikta funkciju deficīta (*Saadoun, Waters et al. 2014*), tādējādi apstiprinot iepriekšējās pētnieku grupas izvirzīto hipotēzi. Tomēr, neskatoties uz iepriekšējiem ziņojumiem, arvien biežāk tiek ziņots par MOG-IgG seropozitivitāti slimniekiem ar recidivējošu norisi (*Rostasy, Mader et al. 2012, Ramanathan, Reddel et al. 2014, Tsuburaya, Miki et al. 2015*). Interesants ir fakts, ka kādā nesenā pētījumā recidivējošo MOG-IgG pozitīvu ON slimnieku mediānais gada paasinājumu skaits (0,5) būtiski neatšķīrās no AQP4-IgG pozitīviem (0,7) vai AQP4-IgG negatīviem (0,9) NMO pacientiem (*Sato, Callegaro et al. 2014*). Līdzīgi arī šajā pētījumā – nozīmīgs paasinājumu skaits bija fiksēts 4/11 pacientiem, kuru novērošanas ilgums bija vairāk nekā 3 gadi. Četriem pacientiem, kam reģistrēts tikai 1 paasinājums, slimības ilgums bija mazāk nekā 2 gadi. Jāuzsver, ka šajā pētījumā apkopoti dati tikai par recidīviem, kas apstiprināti pēc neiroloģiskas pacientu izvērtēšanas un/vai radioloģiski. Divos gadījumos (skat. 2.5. tabulā 2., 9. gadījumu) tika novēroti pārejoši traucējumi, kas izpaudās, samazinot steroīdu devu vai saistībā ar infekciju, tādēļ tie netika ieskaitīti kā paasinājumi.

Šis pētījums raksturo 6 MOG-IgG (MOG-IgG1 subtips) pozitīvus (AQP4-IgG negatīvus) recidivējošus NMO gadījumus, tādējādi apgāžot hipotēzi par MOG-IgG kā biomarķieri ADEM tipa jeb monofāziskam NMO un mazāk izteiktam neiroloģisko funkciju deficītam. Kopumā šajā darbā aprakstīti 11 MOG-IgG1 pozitīvi NMO vai aizdomu NMOS gadījumi (8 AQP4-IgG negatīvi NMO un 3 pacienti ar klīniski limitētu formu). Pētījuma rezultātā jāsecina, ka MOG-IgG antivielas nav unikāls biomarķieris monofāziskai slimības norisei vai klīniski neizteiktam funkciju zudumam, un ir sastopamas arī recidivējošos NMO gadījumos ar izteiktu invaliditāti. Šī pētījuma pēdējā novērošanas vizītē izteikti redzes vai motorie traucējumi tika reģistrēti vairāk nekā pusei slimnieku. Turklāt, neskatoties uz to, ka funkciju atjaunošanās pēc PKE bija relatīvi laba.

Redzes nerva neirīts un mielīts vienlaicīgi, sekojot prodroma periodam, novērots gan monofāziska, gan recidivējoša NMO gadījumos. Interesants ir fakts, ka vidējais saslimšanas vecums bija lielāks slimniekiem ar monofāzisku norisi ($29,5 \pm 12$ salīdzinot ar 20 ± 9).

Pēc literatūras datiem vairumam NMO slimnieku, atšķirībā no MS, oligoklonālās ķēdes ir negatīvas, bet citoze nereti ir augstāka par 50. Arī šajā pētījumā rezultāti bija līdzīgi: oligoklonālās ķēdes bija negatīvas 8/8 gadījumos, savukārt pleocitoze >100 konstatēta 71% (5/7) gadījumu.

Lai izvairītos no viltus pozitīviem gadījumiem, pozitīvie paraugi tika testēti atkārtoti, izmantojot pašreiz labāko pieejamo metodiku un nosakot MOG-IgG1.

Ir būtiski ārstēt recidivējošus NMO (t. sk. AQP4-IgG negatīvus) slimniekus jau preventīvi, pielietojot imūnsupresīvus medikamentus (*Jacob, McKeon et al. 2013*). Neskatoties uz iepriekšējiem ziņojumiem, šī pētījuma rezultātā neradās pārliecība, ka MOG-IgG pozitīvos gadījumos neiroloģisko funkciju zudums ir viegls vai antiviēlu klātbūtne norāda uz monofāzisku slimību. Jāatzīmē, ka MOG-IgG loma joprojām nav pilnībā noskaidrota un vadīties tikai pēc MOG-IgG analīžu rezultātiem, lai izteiktu prognostiskos minējumus un izdarītu ārstēšanas izvēli šiem pacientiem, nebūtu ētiski. Kādā ziņojumā imūnsupresīva terapija – p/o steroīdi (9) kopā ar/bez azatioprīnu (4) vai mitoksantrons (1) tika uzsākta vairāk nekā pusei (10/16) pacientu, no kuriem 70% (7/10) pēc tam novēroja klīnisku remisiju (*Sato, Callegaro et al. 2014*).

Pētījumu ierobežojošie faktori: retrospektīvs dizains, gadījumu sērija nav pilnīga gadījumu uzskaitē, pacientu atlase rada selekcijas novirzi, nejaušas

sakritības iespēja, nav pielīdzinātas salīdzinošās kontroles grupas, kā kontroles grupa izmantota vēsturiskā grupa jeb literatūras dati, kas, iespējams, ir atšķirīga. Dažādos pētījumos, MOG-IgG antivielu noteikšanai, nereti izmantota arī atšķirīga metodika ar nevienlīdzīgu sensitivitāti un specifitāti.

3.2. Optiskā neiromielīta ārstēšanas raksturojums

3.2.1. Recidīvu ārstēšana ar intravenoziem imūnglobulīniem

NMO / NMOS slimniekiem funkciju deficīts akumulējas ar katru recidīvu, radot neatgriezenisku invaliditāti, tādēļ agresīva un savlaicīga paasinājumu ārstēšana ir vitāli svarīga. Lai arī NMO ārstēšanā ir pieejami vairāki medikamenti, tiem galvenokārt ir tikai preventīva ietekme, paasinājumu kupēšanai aprobežojoties ar kortikosteroīdu lietošanu vai to nepilnīgas efektivitātes gadījumā – ar plazmaferēzi (PLEX). Praksē IVIG lieto dažādu imūnsistēmas mediētu akūtu stāvokļu, piemēram, miastēnijas un Gijēna Barrē sindroma (GBS) gadījumā, kā arī NMO recidīvu preventīvai terapijai (*Bakker and Metz 2004, Okada, Tsuji et al. 2007, Magraner, Coret et al. 2013, Wingerchuk 2013*). To potenciāls NMO paasinājumu akūtā periodā līdz šim nav apzināts. Šis ir pirmais ziņojums par IVIG pielietojumu NMO paasinājumu ārstēšanā.

Šajā pētījumā nozīmīga neiroloģisko funkciju uzlabošanās pēc IVIG kursa bija novērojama gandrīz pusei (5/11 jeb 45,5%) slimnieku. Vairums no tiem (4/5), kas uzrādīja nozīmīgu klīnisku efektivitāti, bija AQP4-IgG pozitīvi. Atlikušajos gadījumos (6/11) bija vērojama stāvokļa stabilizācija.

Lai gan ir gandrīz neiespējami norobežot IVIG terapijas efektu no iepriekš saņemto steroīdu un PLEX potenciālā vēlīnā efekta (tipiskā gadījumā prednizolonu turpina vairāku mēnešu garumā pēc akūta terapijas kursa), tomēr jāatzīmē, ka nozīmīga neiroloģisko funkciju atjaunošanās ir vērojama tajos gadījumos, kad IVIG ārstēšana uzsākta agrīnāk: mediānais laiks – 1 (0–2) nedēļas kopš simptomu sākuma salīdzinājumā ar mediāno laiku – 3,5 (0,5–6) mēneši pārējos gadījumos. Visiem slimniekiem (izņemot vienā gadījumā), kam nozīmīgs funkciju uzlabojums netika novērots, jau bija izteikti neatgriezeniski reziduāli traucējumi pēc iepriekšējiem paasinājumiem, tādēļ nozīmīgs uzlabojums nebija sagaidāms.

Pētījuma rezultātā jāsecina, ka nopietnu blakņu risks, NMO paasinājumu akūtā periodā pielietojot IVIG, ir relatīvi zems. Vienā no gadījumiem pēc IVIG

kursa attīstījās miokarda infarkts un pneimonija, visticamāk multifaktoriālas etioloģijas. Jāpiebilst, ka šai pacientei jau bija paaugstināts komplikāciju risks lielā vecuma un izteiktā funkciju deficīta (tetraparēze, sekundāra hipoventilācija) dēļ, kā arī IVIG tika uzsākts vienlaicīgi ar azatioprīnu.

Būtiskākais šī pētījuma ierobežojošais faktors ir tā retrospektīvs dizains. Arī neliels slimnieku skaits un izteikta intervālu atšķirība starp saņemto ārstēšanu un funkciju izvērtēšanu (0–12 mēneši), kā arī citu medikamentu pielietošana liek būt piesardzīgiem, izdarot galējos secinājumus par IVIG efektivitāti NMO paasinājumu ārstēšanā. Citi ierobežojošie faktori: gadījumu sērija nav pilnīga gadījumu uzskaitē, pacientu atlase rada selekcijas novirzi, nejaušas sakritības iespēja, nav salīdzinošās kontroles grupas. Lai būtu skaidra pārliecība par klīniski nozīmīgu IVIG efektivitāti, pētījuma rezultātus nepieciešams apstiprināt randomizētā pētījumā ar lielāku slimnieku skaitu.

3.2.2. Ārstēšana ar azatioprīnu

Randomizēti pētījumi par NMO ārstēšanu līdz šim nav veikti, terapijas izvēle ir empīriskā un balstīta uz gadījumu sēriju aprakstiem. Vairums imūnsupresantu, ko izmanto NMO ārstēšanā, vidējo gada recidīvu skaitu samazina no 1,48–2,8 uz 0–0,93, slimības remisiju nodrošinot 37–74% pacientu (*Mandler, Ahmed et al. 1998, Cree, Lamb et al. 2005, Weinstock-Guttman, Ramanathan et al. 2006, Watanabe, Misu et al. 2007, Jacob, Weinschenker et al. 2008, Jacob, Matiello et al. 2009, Bichuetti, Lobato de Oliveira et al. 2010, Bedi, Brown et al. 2011, Costanzi, Matiello et al. 2011, Kim, Kim et al. 2011, Pellkofer, Krumbholz et al. 2011, Cabre, Olindo et al. 2013, Ip, Lau et al. 2013, Kim, Huh et al. 2013, Kitley, Elson et al. 2013, Pittock, Lennon et al. 2013, Elson, Kitley et al. 2014, Huh, Kim et al. 2014*). Salīdzinājumā ar citiem medikamentiem, azatioprīns (AZA) tā pieejamības, zemo izmaksu un blakņu profila dēļ ir viens no plašāk lietotiem imūnsupresantiem NMO ārstēšanā. AZA ir tiopurīns, un tā imūnsupresējošais efekts izpaužas kā endogēno purīnu, kas ir DNS, RNS un atsevišķu enzīmu sastāvā, antagonistam (*Sahasranaman, Howard et al. 2008*). AZA tiek metabolizēts ar tiopurīna metiltransferāzes (TPMT) palīdzību. Pacientiem ar iedzimtu TPMT deficītu vai samazinātu aktivitāti (apmēram 11% populācijas), ir paaugstināts AZA toksicitātes risks, t.sk. mielotoksicitātes. AZA sākotnējā deva NMO gadījumos parasti ir 25 mg p/o dienā, pakāpeniski paaugstinot līdz 2,5–3mg/kg/dienā. Nereti to uzsāk vienlaicīgi ar prednizolonu 0,5–1mg/kg/dienā, kas, sasniedzot AZA terapeitisko

devu, tiek lēnām samazināts līdz minimālai devai (galvenokārt 6 mēnešu laikā) (Palace, Leite et al. 2012, Jacob, McKeon et al. 2013). Neskatoties uz terapeitisko efektivitāti, AZA lietošanu nereti pārtrauc izteiktās nepanesamības vai turpmāko recidīvu dēļ. AZA efektivitāte bieži recidivējoša un/vai klīniski smagi noritoša NMO / NMOS ārstēšanā, kā arī tā pārtraukšanas riski un pielietojums ilgtermiņā pacientiem ar NMO/NMOS nav iepriekš pētīti.

Šis ir līdz šim plašākais pētījums par AQP4-IgG pozitīvu NMO / NMOS ārstēšanu, savukārt pirmais ziņojums par AZA efektivitāti bieži recidivējoša un smagi noritoša NMO / NMOS gadījumā. Pētījumā, lai izvairītos no iespējamām diagnostikas kļūdām, iekļauti tikai AQP4-IgG pozitīvi gadījumi. Pētījuma slimnieki AZA uzsāka mediāni 2 gadus pēc saslimšanas sākuma un 3 slimības paasinājumiem. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 89% no visiem slimniekiem novēroja paasinājumu skaita samazinājumu (mediānais RSG samazinājums no 1,6 līdz 0,1), kas ir līdzīgi kā iepriekšējos ziņojumos par AZA efektivitāti NMO slimniekiem (Costanzi – 76%, Bichuetti – 70%, Mandler – 100%).

Nozīmīgs recidīvu skaita samazinājums vērojams arī 86% ANMO gadījumos (mediānais RSG samazinājums no 3,8 līdz 0,21). Pilnīgu klīnisku remisiju novēroja 61% no visiem pētījumā iekļautiem pacientiem un 44% pacientu ar ANMO, neiroloģisko funkciju uzlabojumu vai stabilizāciju – 78% no visiem pacientiem. Analizējot tikai pacientus ar novērošanas periodu ilgāku par 6 mēnešiem (izslēdzot tos, kas AZA uzsākuši salīdzinoši nesen vai pārtraukuši agrīni), pacientu skaits, kam novēroja pilnīgu klīnisku remisiju, samazinājās līdz 49%. Vienlaicīgi rezultāti norāda uz AZA efektivitātes proporcionālu samazinājumu slimniekiem ar pirms ārstēšanas periodā paaugstinātu slimības aktivitāti un garāku novērošanas periodu. Svarīgi ir atzīmēt, ka, neskatoties uz nozīmīgu RSG samazinājumu un to, ka vairumam slimnieku novēroja slimības remisiju, šis pētījums viennozīmīgi demonstrē, ka AZA pacientiem ar ANMO ir salīdzinoši mazāk efektīvs kā pacientiem ar zemāku slimības aktivitāti.

Interesants ir fakts, ka gandrīz trešdaļai (12/40 jeb 30% kopējā grupā un 7/20 jeb 35% ANMO) recidivējošo slimnieku jauns paasinājums attīstījās pirmo 3–4 mēnešu laikā, kas, iespējams, saistīts ar lēnu medikamenta titrēšanu, tādējādi paildzinot nepieciešamo laiku pilnīgas efektivitātes sasniegšanai. Lai gan, jāpiebilst, ka slimniekiem ar ANMO laiks līdz nākamajam paasinājumam bija īsāks (24 salīdzinot ar 52 mēnešiem). Iespējams to daļēji ietekmēja zemāka medikamenta deva pacientiem ar ANMO. Būtiski ir atzīmēt, ka terapiju pēc pirmā recidīva pārtrauca tikai vienam no slimniekiem ar ANMO un 12 no 19

gadījumos novēroja atkārtotus klīniskus recidīvus. Mediānais laiks līdz otrajam paasinājumam (176 mēneši attiecībā pret 84 mēnešiem) arī bija garāks pacientiem ar zemāku slimības aktivitāti pirms ārstēšanas etapā.

Jāatzīmē, ka nozīmīgam slimnieku skaitam AZA lietošanas laikā reģistrēta vismaz viena medikamenta blakne, kuru dēļ ārstēšanu pārtrauca 47% (29/62) slimnieku. AZA blakusefekti izrādījās arī biežākais medikamenta pārtraukšanas iemesls – 62% (n = 29/47), salīdzinot ar 15% (7/47) paasinājumu, 2% (1/47) grūtniecības un 2% (1/47) neprecizētu iemeslu dēļ. Vēl 9 gadījumos medikaments pārtraukts, iestājoties *exitus letalis*, kas bija saistīts drīzāk ar slimības terminālu stāvokli kā medikamenta lietošanu (visos gadījumos bija vērojama nozīmīga invaliditāte jau pirms medikamenta uzsākšanas). Interesants ir fakts, ka blakņu dēļ ārstēšanu pārtrauca arī 38% (24/63) pacientu, kam vēroja klīnisku remisiju. Līdzīgs blakņu dēļ pārtraukušo slimnieku skaits (58%) bija arī citos ziņojumos par NMO, tomēr procentuāli augstāks kā citu slimību gadījumos (salīdzinoši līdz 22%) (*Pinto, Chebli et al. 2009, Prefontaine, Macdonald et al. 2010, Costanzi, Matiello et al. 2011, Timmer, McDonald et al. 2012, Chaparro, Ordas et al. 2013, Oglesby, Shaul et al. 2013*).

Viens no būtiskākajiem blakus efektiem, kuru dēļ tika pārtraukts AZA (trešdaļa gadījumu) bija hematoloģiski traucējumi (limfopēnija, neitropēnija vai pancitopēnija). Mērķtiecīgu limfopēniju un makrocitozi ar saglabātu neitrofilo skaitu nereti izmanto kā marķieri medikamenta efektivitātes izvērtēšanai, tādēļ medikamenta pastāvīgu pārtraukšanu daudzos gadījumos var novērst ar devas īslaicīgu korekciju. Līdzīgi ir ar aknu enzīmu paaugstinājumu, kas nereti ir tikai pārejošs un izzūd, īslaicīgi samazinot vai pārtraucot medikamenta lietošanu. Medikamenta pārtraukšana vai turpināšana šādos apstākļos nereti saistīta ar klīnicista pieredzi medikamenta lietošanā. Tomēr ir neiespējami noteikt un nodalīt, vai blaknes bija saistītas vienīgi ar AZA lietošanu. Visi pētījuma slimnieki blakus terapijā saņēma arī citus medikamentus, piemēram, steroīdus, pretsāpju, urīnpūšļa disfunkcijas, spazmu u.c. simptomu korekcijai. No visiem blakus efektiem, kas pētījumā tika atklāti, visticamāk ar AZA lietošanu saistāmi hematoloģiskie un gastrointestinālie traucējumi. Hematoloģisku izmaiņu dēļ AZA pārtrauca 8% (8/103) un gastrointestinālu traucējumu dēļ – 18% (18/103) pētījuma slimnieku. Rezultāti ir līdzīgi kā citā ziņojumā ar nākamo lielāko NMO/NMOS pacientu skaitu, kas bija ārstēti ar AZA: 9% (6/70) un vismaz 14% (10/70) (*Costanzi, Matiello et al. 2011*). Lielākos randomizēti kontrolētos pētījumos, kur AZA saņēma citu saslimšanu terapijā, hematoloģiskas blaknes

bija konstatētas 6–50%, bet gastrointestinālas – 3–21% pacientu, savukārt infekcijas ārstēšanas laikā attīstījās 42% gadījumu (*Chaparro, Ordas et al. 2013*).

Pētījuma rezultāti apstiprina, ka AZA kopā ar zemas devas prednizolonu ir efektīvs būtiskam NMO/NMOS slimnieku skaitam. To pašu gan nevar teikt par slimniekiem ar ANMO, kad jau ārstēšanas sākumā būtu svarīgi izvēlēties efektīvāko medikamentu.

Jāatzīmē, ka arī šī pētījuma rezultātu interpretēšanu ietekmē vairāki faktori. Viens no tiem ir pētījuma retrospektīvs dizains. Pastāv arī iespējamība, ka mazāk izteiktas blaknes nebija dokumentētas. Vienlaicīgi, nebija zināms katra individuālā pacienta ķermeņa svars ārstēšanas periodā, tādēļ AZA devu atbilstoši ķermeņa masai nebija iespējams aprēķināt. Pētījumā nebija zināmas arī precīzas medikamentu devas un MCV (vidējais eritrocītu tilpums) recidīvu laikā, ko nereti izmanto kā biomarķieri AZA efektivitātes izvērtēšanā (*Costanzi, Matiello et al. 2011*). Nebija zināms arī augstas devas kortikosteroīdu lietošanas ilgums pacientiem, kam attīstījās jauni paasinājumi. Citi ierobežojošie faktori: gadījumu sērija nav pilnīga gadījumu uzskaitē, pacientu atlase rada selekcijas novirzi, nejaušas sakritības iespēja, nav pielīdzinātas salīdzinošās kontroles grupas, kā kontroles grupa izmantota vēsturiskā grupa jeb literatūras dati, kas, iespējams, ir atšķirīga.

3.3. Latvijas MS reģistrā ievadāmo datu analīze

Ir zināms, ka NMO gadījumi nereti tiek sākotnēji kļūdaini diagnosticēti kā MS. Līdz 2009. gada decembrim Latvijas MS reģistrā bija iekļauti vairāk nekā 1600 gadījumi ar apstiprinātu MS diagnozi (A grupa) un vismaz vēl tikpat ar aizdomu MS diagnozi vai citu neprecizētu DS (B grupa). Ja pieņem, ka katrs 40-100 MS slimnieks ir neatpazīts NMO, tad Latvijā kopumā būtu jābūt reģistrētiem vismaz 40-160 NMO slimniekiem (*Wingerchuk, Lennon et al. 2006, Asgari, Lillevang et al. 2011*). Vadoties pēc literatūras datiem par NMO prevalenci (0,32–4,40 uz 100 000), minimālais Latvijā sagaidāmais NMO gadījumu skaits (pēc statistikas pārvaldes datiem kopējais reģistrētais iedzīvotāju skaits 2014. gada sākumā bija 2001500) ir 6 līdz 88. Interesants ir fakts, ka, lai gan līdz pat 2012. gadam slimniekus uz MS centru LJMC nosūtīja no visas Latvijas, laika periodā no 2003. gada septembra līdz 2009. gada decembrim ieskaitot NMO diagnoze netika apstiprināta nevienam slimniekam, bet 2 tika izteiktas aizdomas par NMO. Iespējams, tas izskaidrojams ar

nepietiekamu slimības atpazīstamību, kā arī to, ka Latvijā uz vietas specifisku antivielu (AQP4-IgG jeb NMO-IgG) noteikšana šajā periodā nebija pieejama, bet analīžu veikšana ārpus valsts robežām bija izpildāma vienīgi kā maksas pakalpojums.

Latvijas MS pacienta apsekošanas karte (turpmāk – MS karte) aptver lielu daļu biežāk starptautiskā praksē lietotos modeļus un datus, kas nepieciešami MS prevalences un incidences aprēķiniem. Iespējams pievienot arī datus par B (aizdomu MS) un C (apstiprināta cita saslimšana, kas izskaidro simptomus) grupu pacientiem t. sk. klīniski izolētu sindromu, aizdomu MS, NMO u. c. demielinizējošām saslimšanām, līdzīgi kā tas ir, piemēram, Dānijas, Zviedrijas, Itālijas, Lionas (*EDMUS*) u. c. MS reģistros vai datu bāzēs. Tomēr Latvijas MS reģistrā mērķtiecīgi dati tiek ievadīti tikai par pacientiem ar apstiprinātu MS diagnozi. Vairākās valstīs, tādās kā Dānija, Francija, Koreja, Indija u. c., kur MS vai aizdomu MS slimnieku datus ievada DS/MS reģistrā, pēc dažādām klīniskām un radioloģiskām pazīmēm izdevies retrospektīvi atlasīt pacientus ar iespējamu NMO diagnozi un nosūtīt laboratoriskai izmeklēšanai un diagnozes precizēšanai (*Cosburn, Tackley et al. 2012, Pandit, Mustafa et al. 2013, Viswanathan, Arip et al. 2014*).

Pie NMO slimnieku būtiskākajām raksturojošajām pazīmēm jāatzīmē: redzes nerva neiīts ar vienpusēju vai abpusēju izteiktu redzes zudumu un longitudināls miēlīts ar izteiktiem kustību, jušanas un mazā iegurņa orgānu darbības traucējumiem (vairāk nekā 3 vertebrālo segmentu garumā) un nepilnīgu funkciju atjaunošanos, neskatoties uz saņemto ārstēšanu. Tos nereti pavada vemšana, slikta dūša, ilgstoša žagošanās, nieze, sāpes vai toniskas spazmas. NMO raksturīga arī normāla atradne vai nespecifiski perēkļi sākotnējā galvas smadzeņu MR izmeklējumā, negatīvas oligoklonālās ķēdes, stāvokļa pasliktināšanās, saņemot MS ārstēšanai paredzētos medikamentus, piemēram, beta interferonus, natalizumabu, fingolimodu u. c. Savukārt MS raksturojas ar vieglu vai mēreni izteiktu vienpusēju redzes nerva neiītu, miēlītu (muguras smadzeņu perēkļi MR tipiski nepārsniedz viena segmenta garumu), ar labu funkciju atjaunošanos neatkarīgi no tā, vai saņemta ārstēšana, pozitīvām oligoklonālām ķēdēm likvorā.

MS kartē anamnēzes sadaļa ir detalizēta, tai pašā laikā uzskaitot tikai daļu, pēc nezināmiem kritērijiem atlasītus, MS simptomus (ne būtiskākos, arī nenorādot to smaguma pakāpi). Arī informācija par veiktiem izmeklējumiem un saņemto ārstēšanu ir ļoti virspusīga, vai daudzi nozīmīgi rādītāji vispār netiek iekļauti. Tas, savukārt var novest pie neatgriezeniskām sekām

(dubultārstēšana, blaknes utt.), kā arī automātiski izslēdz iespēju pārskatīt un kontrolēt reģistrēto MS gadījumu atbilstību slimības diagnostiskiem kritērijiem, kā arī iespēju retrospektīvi atklāt citu saslimšanu, t. sk. NMO. Arī datu automātiska vai manuāla pārskatīšana par atbilstību prasībām, starptautiskiem kritērijiem, definīcijām utt. pēc to apkopošanas anketā vai ievades reģistrā netiek veikta, tādējādi ievadāmo datu kļūdas varbūtība ir paaugstināta. Novērojamas arī daudzas citas būtiskas neprecizitātes attiecībā uz MS kartē un tātad reģistrā iekļaujamo informāciju, kas plašāk aprakstītas promocijas darba pilnajā versijā.

Lai spētu atklāt un atlasīt NMO u. c. DS gadījumus (nereti tiek sākotnēji kļūdaini diagnosticēti kā MS), reģistrā būtu nepieciešamas būtiskas izmaiņas. Tajā skaitā, būtiski minēt gadus ne tikai pirmajam un otrajam recidīvam, kā tas ir pašreizējā MS kartē, bet arī turpmākajiem, lai spētu aprēķināt recidīvu biežumu, aprūpes efektivitāti utt., izvēlēties turpmāko ārstēšanas metodi. Arī ambulatorās funkcijas zuduma pakāpes (pārvietojas ar vienpusēju vai abpusēju atbalstu, sēdkrēslā, gulošs u. tml.) konstatēšanas laiks, kā arī EDSS pakāpe dinamiskā šobrīd netiek norādīta.

Lai reģistra datus izmantotu zinātniskiem pētījumiem, pastāv vairāki ierobežojumi, tajā skaitā tehniski un ētiskas dabas, kas sīkāk aprakstīti promocijas darba pilnajā versijā. Šim pētījumam ir savi ierobežojošie faktori: pētījuma analīzei nebija pieejams pats reģistrs, bet tikai MS pacienta karte, pēc kuras dati ievadāmi, tādēļ iespējams, ka MS kartē minētie dati ir ar mazāku apjomu un precīzi neatbilst reģistrā potenciāli ievadāmo datu apjomam. Vienlaicīgi, literatūras dati par citu valstu DS/MS reģistriem ir ierobežoti, kas ietekmē datu salīdzināšanas iespējas. Citu medicīnisko resursu, tādu kā stacionāro vai ambulatoro karšu ierakstu izvērtējums šajā pētījumā netika veikts.

4. SECINĀJUMI

1. Salīdzinoši gada mēnešus, NMO / NMOS paasinājumu aktivitāte, pretēji MS, bija nedaudz zemāka jūnijā, bet paaugstināta – oktobra un novembra mēnešos, taču, lai pārliecinoši izteiktos par NMO / NMOS sezonālu raksturu, ir nepieciešami plašāki, prospektīvi pētījumi.

2. Nozīmīgai pacientu daļai (18%) novēro progresējošu saslimšanas sākumu, respektīvi – simptomu kulmināciju pirmā paasinājuma laikā sasniedzot pakāpeniski 4 un vairāk nedēļu laikā. Šāds saslimšanas sākums AQP4-IgG negatīviem pacientiem ir novērojams biežāk nekā AQP4-IgG pozitīviem pacientiem. Savukārt, sekundāri progresīva norise NMO / NMOS nav raksturīga (novēro tikai līdz 4% gadījumu).

3. Neiropātiskā nieze ir bieža un raksturojoša NMO klīniskā pazīme, kuru novēro vismaz trešdaļai NMO / NMOS slimnieku ar transversālu mielītu, bet ceturtdaļai slimnieku tā var izpausties kā pirmais paasinājuma simptoms. Toniskas spazmas ir biežas (līdz pat 55%) un raksturojošs NMO / NMOS simptoms pacientiem ar transversālu mielītu, un to galvenokārt novēro atveseļošanās fāzē. Tikai nelielai daļai (4,5%) TS izpaužas kā mielīta pirmā izpausme.

4. Pretēji iepriekš uzskatītajam, NMO / NMOS pacientiem ar pozitīvām MOG-IgG antivielām, var novērot ne tikai monofāzisku, bet arī recidivējošu norisi, savukārt, neiroloģisko funkciju deficīts var būt ar dažādu izteiktības pakāpi.

5. Imūnglobulīni, ievadīti intravenozi, ir efektīvi agrīnā NMO / NMOS paasinājumu terapijā gandrīz pusei slimnieku.

6. Azatioprīns ir efektīvs medikaments NMO / NMOS recidīvu preventīvai ārstēšanai, samazinot vidējo gada paasinājumu skaitu līdz pat 89% slimnieku un nodrošinot pilnīgu klīnisku remisiju līdz pat 61%, tomēr tā efektivitāte slimniekiem ar izteiktāku slimības aktivitāti (biežiem recidīviem) ir ievērojami zemāka.

7. Latvijas MS reģistrā iekļaujamo datu kvalitāte un kvantitāte nav pietiekama, lai retrospektīvi atklātu NMO / NMOS gadījumus.

5. REKOMENDĀCIJAS

5.1. Klīniski praktiskās rekomendācijas NMO/NMOS slimnieku diagnostikas un ārstēšanas uzlabošanai

1. Visos gadījumos ar raksturīgu klīnisko sindromu (ON, TM), pat ja slimība norit progresējoši (saslimšanas sākumā vai vēlāk), nepieciešams apsvērt NMO/NMOS varbūtību un nosūtīt atbilstoši izmeklēšanai.

2. Neizskaidrojama nieze atsevišķos gadījumos var būt kā pirmais brīdinājuma signāls par NMO paasinājuma sākumu. Ja slimniekam ar demielinizējošai saslimšanai raksturīgu sindromu anamnēzē attīstās neizskaidrojama nieze, lokalizēta dermatomu robežām raksturīgā apvidū, svarīgi pievērst uzmanību, vai neattīstīsies citi neiroloģiski simptomi, un pie atbilstoša nosacījuma uzsākt savlaicīgu ārstēšanu ar kortikosteroīdiem.

3. TS koriģēšanu ieteicams uzsākt savlaicīgi. TS kupēšanā kā pirmās līnijas medikamentu ieteicams izmantot karbamazepīnu (membrānu stabilizējošs medikaments) un tikai tā neefektivitātes vai nepanesamības gadījumā pāriet uz citu izvēli.

4. MOG-IgG pozitīvos gadījumos rekomendējams vadīties pēc vispārējiem NMO/NMOS terapijas principiem, respektīvi, recidivējošos gadījumos uzsākt agrīnu imunoterapiju.

5. Kortikosteroīdu un plazmaferēzes neefektivitātes gadījumā NMO / NMOS paasinājuma ārstēšanai vēlams nozīmēt papildus IVIG terapijas kursu.

6. Slimniekiem ar ANMO, kā arī turpmāku recidīvu gadījumā, ārstēšanu ieteicams nomainīt ar citu, efektīvāku medikamentu.

7. Ņemot vērā, ka proporcionāli nozīmīgam pacientu skaitam pirmais paasinājums, uzsākot AZA terapiju, attīstījās pirmo 3–4 mēnešu laikā, AZA devas tīrēšanu iespēju robežās ieteicams paātrināt jeb turpināt lietot fonā augstas devas kortikosteroīdus līdz pat brīdim, kad AZA tīrēšana ir pabeigta.

5.2. Rekomendācijas Latvijas MS reģistra kvalitātes uzlabošanai

Ņemot vērā DS un to aprūpes specifiskumu, tajā skaitā nereti augstās ārstēšanas izmaksas, Latvijas DS / MS reģistrā ievadītai informācijai būtu jāspēj kalpot arī par informācijas avotu nepārtrauktas un pilnvērtīgas šo slimnieku aprūpes nodrošināšanai, t. sk. ārstēšanas efektivitātes, slimības norises un invaliditātes monitorēšanai, dažādu MS subtipu un citu centrālās

nervu sistēmas DS (t. sk. NMO) gadījumu atklāšanai. Būtiski pārstrādāt esošajās MS kartēs ievadāmo informāciju, vadoties pēc klīniskā, zinātniskā un finanšu resursu plānošanas lietderīguma. Lai to nodrošinātu, nepieciešams vienkāršot lielākajā daļā moduļu iekļautos datus. Tiem jābūt viegli saprotamiem, ērti lietojamiem, kā arī ar turpmāku vērtību.

No ētiskā viedokļa, būtu rekomendējams izstrādāt un ieviest praksē arī pacientu informētās piekrišanas par to datu ievietošanu MS reģistrā un potenciālu izmantošanu pētījumos.

6. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abaroa L., Rodriguez-Quiroga S. A., Melamud L., et al. (2013). Tonic spasms are a common clinical manifestation in patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 71(5): 280–283.
2. Abella-Corral J., Prieto J. M., Dapena-Bolano D., et al. (2005). Seasonal variations in the outbreaks in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 40(7): 394–396.
3. Akman-Demir G., Tuzun E., Waters P. S., et al. (2011). Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol* 258(3): 464–470.
4. Alai N. N., Skinner H. B., Nabili S. T., et al (2010). Notalgia paresthetica associated with cervical spinal stenosis and cervicothoracic disk disease at C4 through C7. *Cutis* 85(2): 77–81.
5. Asgari N., Lillevang S. T., Skejoe H. P., et al. (2011). A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 76(18): 1589–1595.
6. Baba T., Nakashima I., Kanbayashi T., et al. (2009). Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol* 256(2): 287–288.
7. Bakker J., L. Metz (2004). Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci* 31(2): 265–267.
8. Balashov K. E., Pal G., Rosenberg M. L. (2010). Optic neuritis incidence is increased in spring months in patients with asymptomatic demyelinating lesions. *Mult Scler* 16(2): 252–254.
9. Bamford C. R., Sibley W. A., Thies C. (1983). Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Arizona. *Neurology* 33(6): 697–701.
10. Bedi G. S., Brown A. D., Delgado S. R., et al. (2011). Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 17(10): 1225–1230.
11. Bergamaschi R., Berzuini C., Romani A., Cosi V. (2001). Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci* 189(1–2): 13–21.
12. Bichuetti D. B., Lobato de Oliveira E. M., Oliveira D. M., et al. (2010). Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 67(9): 1131–1136.
13. Bichuetti D. B., Oliveira E. M., Souza N. A., et al. (2009). Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler* 15(5): 613–619.
14. Bichuetti D. B., Rivero R. L., Oliveira D. M., et al. (2008). Neuromyelitis optica: brain abnormalities in a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr* 66(1): 1–4.
15. Binder A., Koroschetz J., Baron R. (2008). Disease mechanisms in neuropathic itch. *Nat Clin Pract Neurol* 4(6): 329–337.

16. Bizzoco E., Lolli F., Repice A. M., Hakiki B., Falcini M., et al. (2009). Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256(11): 1891–1898.
17. Cabre P., Olindo S., Marignier R., et al. Aegis of French National Observatory of Multiple (2013). Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(5): 511–516.
18. Cabrera-Gomez J. A., Bonnan M., Gonzalez-Quevedo A., et al. (2009). Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler* 15(7): 828–833.
19. Chaparro M., Ordas I., Cabre E., et al. (2013). Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 19(7): 1404–1410.
20. Collongues N., Marignier R., Jacob A., et al. (2013). Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler* 20(8): 1086–1094.
21. Collongues N., Marignier R., Zephir H., et al. (2010). Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 74(9): 736–742.
22. Confavreux C., Vukusic S., Adeleine P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 126(Pt 4): 770–782.
23. Confavreux C., Vukusic S., Moreau T., Adeleine P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343(20): 1430–1438.
24. Cossburn M., Tackley G., Baker K., et al. (2012). The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol* 19(4): 655–659.
25. Costanzi C., Matiello M., Lucchinetti C. F., et al. (2011). Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 77(7): 659–666.
26. Cree B. A., Lamb S., Morgan K., et al. (2005). An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64(7): 1270–1272.
27. Damasceno A., Von Glehn F., de Deus-Silva L., Damasceno B. P. (2012). Monthly variation of multiple sclerosis activity in the southern hemisphere: analysis from 996 relapses in Brazil. *Eur J Neurol* 19(4): 660–662.
28. El Otmani H., Dany F., El Moutawakil B., et al. (2015). Intractable hiccup and vomiting, neuropathic pruritus and tonic spasms in a case of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Acta Neurol Belg*.
29. Elson L., Kitley J., Luppe S., et al. (2014). Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler* 20(11): 1533–1540.

30. Etemadifar M., Mollabashi M., Chitsaz A., et al. (2012). Seroprevalence of NMO-IgG among patients with neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 114(1): 17–20.
31. Fonseca A. C., Costa J., Cordeiro C., R. et al. (2009). Influence of climatic factors in the incidence of multiple sclerosis relapses in a Portuguese population. *Eur J Neurol* 16(4): 537–539.
32. Gratton S., Amjad F., Ghavami F., et al. (2014). Bilateral hearing loss as a manifestation of neuromyelitis optica. *Neurology* 82(23): 2145–2146.
33. Handel A. E., Disanto G., Jarvis L., et al. (2011). Seasonality of admissions with multiple sclerosis in Scotland. *Eur J Neurol* 18(8): 1109–1111.
34. Handel A. E., Giovannoni G., Ebers G. C., Ramagopalan S. V. (2010). Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 6(3): 156–166.
35. Handel A. E., Handunnetthi L., Giovannoni G. G., et al. (2010). Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 17(9): 1210–1214.
36. Hart P. H., Gorman S. (2013). Exposure to UV Wavelengths in Sunlight Suppresses Immunity. To What Extent is UV-induced Vitamin D3 the Mediator Responsible? *Clin Biochem Rev* 34(1): 3–13.
37. Huh S. Y., Kim S. H., Hyun J. W., et al. (2014). Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 71(11): 1372–1378.
38. Iorio R., Damato V., Mirabella M., et al. (2013). Distinctive clinical and neuroimaging characteristics of longitudinally extensive transverse myelitis associated with aquaporin-4 autoantibodies. *J Neurol* 260(9): 2396–2402.
39. Ip V. H., Lau A. Y., Au L. W., et al. (2013). Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci* 324(1–2): 38–39.
40. Iyer A., Elson L., Appleton R., Jacob A. (2014). A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity* 47(3): 154–161.
41. Iuliano G. (2012). Multiple sclerosis: long time modifications of seasonal differences in the frequency of clinical attacks. *Neurol Sci* 33(5): 999–1003.
42. Jacob A., Hutchinson M., Elson L., et al. (2012). Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology* 79(10): 1065–1066.
43. Jacob A., Matiello M., Weinschenker B. G., Wingerchuk D. M., et al. (2009). Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66(9): 1128–1133.
44. Jacob A., McKeon A., Nakashima I., et al. (2013). Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(8): 922–930.

45. Jacob A., Weinschenker B. G., Violich I., et al. (2008). Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65(11): 1443–1448.
46. Jarius S., Ruprecht K., Wildemann B., et al. (2012). Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 9: 14.
47. Jarius S., Lauda F., Wildemann B., Tumani H. (2013). Steroid-responsive hearing impairment in NMO-IgG/aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica. *J Neurol* 260(2): 663–664.
48. Jeffrey J., Kim S., Chen Z. F. (2011). Itch signaling in the nervous system. *Physiology (Bethesda)* 26(4): 286–292.
49. Jin Y., de Pedro-Cuesta J., Soderstrom M., et al. (2000). Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 181(1–2): 56–64.
50. Kanbayashi T., Shimohata T., Nakashima I., et al. (2009). Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol* 66(12): 1563–1566.
51. Kass N. E., Natowicz M. R., Hull S. C., et al. (2003). The use of medical records in research: what do patients want? *J Law Med Ethics* 31(3): 429–433.
52. Kim S. H., Huh S. Y., Lee S. J., et al. (2013). A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 70(9): 1110–1117.
53. Kim S. H., Kim W., Park M. S., et al. (2011). Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 68(4): 473–479.
54. Kim S. M., Go M. J., Sung J. J., et al. (2012). Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol* 69(8): 1026–1031.
55. Kister I., Chamot E., Salter A. R., et al. (2013). Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology* 80(11): 1018–1024.
56. Kitley J., Elson L., George J., et al. (2013). Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(8): 918–921.
57. Kitley J., Leite M. I., Nakashima I., et al. (2012). Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135(Pt 6): 1834–1849.
58. Kitley J., Waters P., Woodhall M., et al. (2014). Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 71(3): 276–283.

59. Kitley J., Woodhall M., Waters P., et al. (2012). Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 79(12): 1273–1277.
60. Koepfel M. C., Bramont C., Ceccaldi M., et al. (1993). Paroxysmal pruritus and multiple sclerosis. *Br J Dermatol* 129(5): 597–598.
61. Koziol J. A., Feng A. C. (2004). Seasonal variations in exacerbations and MRI parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 23(5): 217–223.
62. Kremer L., Mealy M., Jacob A., et al. (2013). Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler*.
63. Kuroiwa Y., Araki S. (1963). Lhermitte's sign and reflex tonic spasm in demyelinating diseases with special reference to their localizing value. *Kyushu J Med Sci* 14: 29–38.
64. Lennon V. A., Wingerchuk D. M., Kryzer T. J., et al. (2004). A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364(9451): 2106–2112.
65. Leray E., Yaouanq J., Le Page E., et al. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 133(Pt 7): 1900–1913.
66. Liu T., Berta T., Xu Z. Z., et al. (2012). TLR3 deficiency impairs spinal cord synaptic transmission, central sensitization, and pruritus in mice. *J Clin Invest* 122(6): 2195–2207.
67. Magraner M. J., Coret F., Casanova B. (2013). The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurologia* 28(2): 65–72.
68. Mandler R. N., Ahmed W., Dencoff J. E. (1998). Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 51(4): 1219–1220.
69. Matiello M., Lennon V. A., Jacob A., et al. (2008). NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70(23): 2197–2200.
70. Matthews W. B. (1958). Tonic seizures in disseminated sclerosis. *Brain* 81(2): 193–206.
71. Matthews W. B. (1975). Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38(6): 617–623.
72. McKeon A., Lennon V. A., Lotze T., et al. (2008). CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 71(2): 93–100.
73. McLeod J. G., Barnett M. H., Macaskill P., Williams D. B. (2007). Long-term prognosis of multiple sclerosis in Australia. *J Neurol Sci* 256(1–2): 35–38.
74. Mealy M. A., Wingerchuk D. M., Palace J., et al. (2014). Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 71(3): 324–330.
75. Meier D. S., Balashov K. E., B. Healy, et al. (2010). Seasonal prevalence of MS disease activity. *Neurology* 75(9): 799–806.

76. Miller F. G. (2008). Research on medical records without informed consent. *J Law Med Ethics* 36(3): 560–566.
77. MS pacienta karte: Ministru Kabineta 2008. gada 15. septembra noteikumu Nr. 746 13. pielikums. Retrieved 26.1.2015., from <http://www.spkc.gov.lv/mediciniska-uzskaites-un-statistikas-dokumentacija>
78. Mochizuki H., Kakigi R. (2014). Central mechanisms of itch. *Clin Neurophysiol*.
79. Mochizuki H., Papoiu A. D. P., Yosipovitch G. (2014). *Brain Processing of Itch and Scratching. Itch: Mechanisms and Treatment*. E. Carstens and T. Akiyama. Boca Raton (FL).
80. Mochizuki H., Tashiro M., Kano M., et al. (2003). Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 105(1–2): 339–346.
81. Murray T. J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci* 277 Suppl 1: S3–8.
82. Muto M., Mori M., Sato Y., et al. (2013). Seasonality of multiple sclerosis and neuromyelitis optica exacerbations in Japan. *Mult Scler* 19(3): 378–379.
83. Muto M., Mori M., Sato Y., et al. (2015). Current symptomatology in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 22(2): 299–304.
84. Nakano T., Dei F., Kawamoto Y., et al (2014). Hypothermia and memory disturbance as initial manifestations associated with lesions of the diencephalon in a patient with anti-aquaporin 4 antibody-associated disorder: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 54(8): 653–656.
85. Oaklander A. L. (2011). Neuropathic itch. *Semin Cutan Med Surg* 30(2): 87–92.
86. Oaklander A. L. (2012). Common neuropathic itch syndromes. *Acta Derm Venereol* 92(2): 118–125.
87. Oaklander A. L. (2014). *Neuropathic Itch. Itch: Mechanisms and Treatment*. Carstens E., Akiyama T. Boca Raton (FL).
88. Ogawa G., Mochizuki H., Kanzaki M., et al. (2004). Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Japan. *Neurol Sci* 24(6): 417–419.
89. Oglesby A., Shaul A. J., Pokora T., et al. (2013). Adverse event burden, resource use, and costs associated with immunosuppressant medications for the treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Int J Rheumatol* 2013: 347520.
90. Okada K., Tsuji S., Tanaka K. (2007). Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 46(19): 1671–1672.
91. Osterman P. O. (1976). Paroxysmal itching in multiple sclerosis. *Br J Dermatol* 95(5): 555–558.
92. Osterman P. O. (1979). Paroxysmal itching in multiple sclerosis. *Int J Dermatol* 18(8): 626–627.

93. Ostermann P. O., Westerberg C. E. (1975). Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 98(2): 189–202.
94. Palace J., Leite M. I., Jacob A. (2012). A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Pract Neurol* 12(4): 209–214.
95. Palace J., Leite M. I., Nairne A., A. Vincent (2010). Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 67(8): 1016–1017.
96. Pandit L., Mustafa S., Kunder R., et al. (2013). Optimizing the management of neuromyelitis optica and spectrum disorders in resource poor settings: Experience from the Mangalore demyelinating disease registry. *Ann Indian Acad Neurol* 16(4): 572–576.
97. Pellkofer H. L., Krumbholz M., Berthele A., et al. (2011). Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 76(15): 1310–1315.
98. Pinto A. L., Chebli L. A., Ribeiro M. S., et al. (2009). Azathioprine therapy in steroid-dependent patients with Crohn disease: results of a 10-year longitudinal follow-up study. *Med Sci Monit* 15(5): PI19–26.
99. Pittock S. J., Lennon V. A., McKeon A., et al. (2013). Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 12(6): 554–562.
100. Pittock S. J., Mayr W. T., McClelland R. L., et al. (2004). Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 62(4): 601–606.
101. Pittock S. J., Mayr W. T., McClelland R. L., et al. (2004). Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 62(1): 51–59.
102. Pittock S. J., McClelland R. L., Mayr W. T., et al. (2004). Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 56(2): 303–306.
103. Prefontaine E., Macdonald J. K., Sutherland L. R. (2010). Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(6): CD000545.
104. Ramanathan S., Reddel S. W., Henderson A., et al. (2014). Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 1(4): e40.
105. Regidor E. (2004). The use of personal data from medical records and biological materials: ethical perspectives and the basis for legal restrictions in health research. *Soc_Sci Med* 59(9): 1975–1984.
106. Robling M. R., Hood K., Houston H., et al. (2004). Public attitudes towards the use of primary care patient record data in medical research without consent: a qualitative study. *J Med Ethics* 30(1): 104–109.

107. Rolak L. A. (2003). MS: the basic facts. *Clin Med Res* 1(1): 61–62.
108. Rostasy K., Mader S., Schanda K., et al. (2012). Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol* 69(6): 752–756.
109. Saadoun S., Waters P., Owens G. P., et al. (2014). Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain. *Acta Neuropathol Commun* 2: 35.
110. Sahasranaman S., Howard D., Roy S. (2008). Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 64(8): 753–767.
111. Sahraian M. A., Moinfar Z., Khorramnia S., Ebrahim M. M. (2010). Relapsing neuromyelitis optica: demographic and clinical features in Iranian patients. *Eur J Neurol* 17(6): 794–799.
112. Salvi F., Bartolomei I., Smolensky M. H., et al. (2010). A seasonal periodicity in relapses of multiple sclerosis? A single-center, population-based, preliminary study conducted in Bologna, Italy. *BMC Neurol* 10: 105.
113. Sandyk R. (1994). Paroxysmal itching in multiple sclerosis during treatment with external magnetic fields. *Int J Neurosci* 75(1–2): 65–71.
114. Sato D. K., Callegaro D., Lana-Peixoto M. A., et al. (2014). Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum – the challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq Neuropsiquiatr* 72(6): 445–450.
115. Sato D., Fujihara K. (2011). Atypical presentations of neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 69(5): 824–828.
116. Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M., et al. (2011). Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 77(13): 1246–1252.
117. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A., et al. (2010). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 133(Pt 7): 1914–1929.
118. Shibasaki H., Kuroiwa Y. (1974). Painful tonic seizure in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 30(1): 47–51.
119. Simon K., Schmidt H., Loud S., Ascherio A. (2014). Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. *Mult Scler*.
120. Spelman T., Gray O., Trojano M., et al. (2014). Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol* 76(6): 880–890.
121. Su P. Y., Ko M. C. (2011). The role of central gastrin-releasing peptide and neuromedin B receptors in the modulation of scratching behavior in rats. *J Pharmacol_Exp Ther* 337(3): 822–829.
122. Sun Y. G., Chen Z. F. (2007). A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 448(7154): 700–703.
123. Sun Y. G., Zhao Z. Q., Meng X. L., et al. (2009). Cellular basis of itch sensation. *Science* 325(5947): 1531–1534.
124. Suzuki K., Nakamura T., Hashimoto K., et al. (2012). Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient

- positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol* 69(10): 1355–1359.
125. Takanashi Y., T. Misu, K. Oda, et al (2014). Audiological evidence of therapeutic effect of steroid treatment in neuromyelitis optica with hearing loss. *J Clin Neurosci* 21(12): 2249–2251.
 126. Timmer A., McDonald J. W., Tsoulis D. J., Macdonald J. K. (2012). Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD000478.
 127. Tremlett H., Paty D., Devonshire V. (2006). Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 66(2): 172–177.
 128. Trojano M., Avolio C., Manzari C., et al. (1995). Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58(3): 300–306.
 129. Tsuburaya R. S., Miki N., Tanaka K., et al. (2015). Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies in a Japanese boy with recurrent optic neuritis. *Brain Dev* 37(1): 145–148.
 130. Twycross R., Greaves M. W., Handwerker H., et al. (2003). Itch: scratching more than the surface. *QJM* 96(1): 7–26.
 131. Usmani N., Bedi G., Lam B. L., Sheremata W. A. (2012). Association between paroxysmal tonic spasms and neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 69(1): 121–124.
 132. Viswanathan S., Arip M., Mustafa N., et al. (2014). The frequency of anti-aquaporin-4 Ig g antibody in neuromyelitis optica and its spectrum disorders at a single tertiary referral center in malaysia. *Mult Scler Int* 2014: 568254.
 133. Wang R., Qi D., Zhang Y. (2015). Neuromyelitis optica spectrum disorder initiated with hemiageusia and pruritus: A case report. *J Neurol Sci* 348(1–2): 288–289.
 134. Watanabe S., Misu T., Miyazawa I., et al. (2007). Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 13(8): 968–974.
 135. Waters P., Vincent A. (2008). Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J* 15(3): 99–105.
 136. Waubant E., Alize P., Tourbah A., Agid Y. (2001). Paroxysmal dystonia (tonic spasm) in multiple sclerosis. *Neurology* 57(12): 2320–2321.
 137. Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P., et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112 (Pt 1): 133–146.
 138. Weinstock-Guttman B., Miller C., Yeh E., et al. (2008). Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 14(8): 1061–1067.
 139. Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Lincoff N., et al. (2006). Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 63(7): 957–963.

140. Wingerchuk D. M. (2013). Neuromyelitis optica: potential roles for intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 33 Suppl 1: S33–37.
141. Wingerchuk D. M., Hogancamp W. F., O'Brien P. C., Weinshenker B. G. (1999). The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53(5): 1107–1114.
142. Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Lucchinetti C. F., et al. (2007). The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6(9): 805–815.
143. Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Pittock S. J., et al. (2006). Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66(10): 1485–1489.
144. Wingerchuk D. M., Pittock S. J., Lucchinetti C. F., et al. (2007). A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 68(8): 603–605.
145. Wingerchuk D. M., Weinshenker B. G. (2003). Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 60(5): 848–853.
146. Woo P. Y., Chiu J. H., Leung K. M., Chan K. Y. (2014). Seropositive Neuromyelitis Optica imitating an Intramedullary Cervical Spinal Cord Tumor: Case Report and Brief Review of the Literature. *Asian Spine J* 8(5): 684–688.
147. Woodhall M., Coban A., Waters P., et al. (2013). Glycine receptor and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in Turkish patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 335(1–2): 221–223.
148. Yamamoto K., Kawazawa S., Takase Y., et al. (1989). Paroxysmal itching and magnetic resonance imaging of the spinal cord in multiple sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku* 29(11): 1345–1351.
149. Yamamoto M., Yabuki S., Hayabara T., Otsuki S. (1981). Paroxysmal itching in multiple sclerosis: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44(1): 19–22.
150. Zhao S., Mutch K., Elson L., et al. (2014). An unusual case of 'itchy paralysis': neuromyelitis optica presenting with severe neuropathic itch. *Pract Neurol*.
151. UK good clinical practice guidelines Retrieved 26.1.2015., from <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/>

7. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

7.1. Zinātniskie raksti starptautiski citējamos žurnālos saistībā ar darba tēzēm (pirmais autors)

- **Elsone L.**, Kitley J., Luppe S., Lythgoe D., Mutch K., Jacob S., Brown R., Moss K., McNeillis B., Goh Y.Y., Leite M.I., Robertson N., Palace J., Jacob A. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler.* 2014 Oct; 20(11):1533–40. doi:10.1177/1352458514525870. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24647557.
- **Elsone L.**, Panicker J., Mutch K., Boggild M., Appleton R., Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2013 Sep 2.
- **Elsone L.**, Townsend T., Mutch K., Das K., Boggild M., Nurmikko T., Jacob A. Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013 Apr; 19(4):475–9. doi: 10.1177/1352458512457720.

7.2. Konferenču tēzes publicētas starptautiski citējamos žurnālos saistībā ar darba tēzēm (pirmais autors)

- **Elsone L.**, Kitley J., Luppe S., Lythgoe D., Brown R., McNeillis B., Yen Goh Y., Mutch K., Jacob S., Leite M., Robertson N., Palace J., Jacob A. Is azathioprine effective in highly-active Neuromyelitis optica? A multicentre study from the United Kingdom. *Multiple Sclerosis Journal* 2013; 19: (S1) 233.
- **Elsone L.**, Kitley J., Luppe S., Lythgoe D., Brown R., McNeillis B., Yen Goh Y., Mutch K., Jacob S., Leite M., Robertson N., Palace J., Jacob A. Long term efficacy, adherence and reasons for discontinuation in 103 cases of neuromyelitis optica treated with azathioprine: a multicentre study from the United Kingdom. *Multiple Sclerosis Journal* 2013; 19: (S1) 446.

- **Elsone L.**, Goh Y.Y, Trafford R., Mutch K., Jacob A. How often does respiratory failure occur in Neuromyelitis optica? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:11 e2 doi:10.1136/jnnp-2013-306573.175
- **Elsone L.**, Luppe S., Kitley J., Chater-Lea P., Harding K., Mutch K., Leite M.I., Palace J., Robertson N., Jacob A. Seasonal pattern of variation in neuromyelitis optica relapses. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18: (S4) 279–508.
- **Elsone L.**, Mutch K., Townsend T., Boggild M., Nurmikko T., Jacob A.. Neurogenic pruritus in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:Suppl. 2 A16–A17 doi:10.1136/jnnp-2012-304200a.62.
- **Elsone L.**, Townsend T., Mutch K., Das K., Boggild M., Jacob A. Tonic spasms in neuromyelitis optica. 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies – EFNS (Stokholma, Zviedrija, 09/2012), konferences tēžu krājums.

7.3. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu

- Rathnasabapathi D., **Elsone L.**, Krishnan A., Young C., Lerner A., Jacob A. Solitary Sclerosis: Progressive neurological deficit from a spatially isolated demyelinating lesion – A further report. *The Journal of Spinal Cord Medicine* (2014). Pieņemts publicēšanai (references Nr. JSCM-D-14-00027R2).
- Zhao S., Mutch K., **Elsone L.**, Miller J., Jacob A. An unusual case of 'itchy paralysis': neuromyelitis optica presenting with severe neuropathic itch. *Pract Neurol*. 2014 Nov 17. pii: practneurol-2014-000936. doi: 10.1136/practneurol-2014-000936. [Epub ahead of print]. PMID:25404417.
- Iyer A., Rathnasabapathi D., **Elsone L.**, Mutch K., Terlizzo M., Footitt D., Jacob A. Transverse myelitis associated with an itchy rash and hyperkalemia: neuromyelitis optica associated with dermatitis herpetiformis. *JAMA Neurol*. 2014 May; 71(5): 630–3. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6277. PMID:24637913.
- Iyer A., **Elsone L.**, Appleton R., Jacob A. A review of current literature and guide to the early diagnosis of the autoimmune disorders

- associated with neuromyelitis optica. *JAMA Neurol* (2014) Autoimmunity, Early Online: 1–9. PMID:24512514.
- Zhao S., Mutch K., **Elsone L.**, Nurmikko T., Jacob A. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult Scler.* 2014 Feb 5. PMID:24493470.
 - Michael B.D., **Elsone L.**, Griffiths M. J., Faragher B., Borrow R., Solomon T., Jacob A. Post-acute serum eosinophil and neutrophil-associated cytokine/chemokine profile can distinguish between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis; and identifies potential pathophysiological mechanisms – a pilot study. *Cytokine.* 2013 Oct; 64(1): 90–6. doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.019.
 - Collongues, N., Marignier R., Jacob A., Leite M., Siva A., Paul F, **Elsone L.** et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler.*2013. doi:10.1177/1352458513515085.
 - Kremer L., Mealy M., Jacob A., Nakashima I., Cabre P., Bigi S., Paul F., Jarius S., Aktas O., **Elsone L.** et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler.* 2013 Oct 7.
 - Kitley J., Leite M. I., **Elsone L.**, Jacob A., Palace, J. (2013). Time to next relapse as a primary endpoint in neuromyelitis optica clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* doi:10.1136/jnnp-2013-306541.
 - Kitley J., **Elsone L.**, George J., Waters P., Woodhall M., Vincent A., Jacob A., Leite M.I., Palace J. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Aug;84(8):918–21. doi: 10.1136/jnnp-2012-304774. Epub 2013 Mar 6.
 - Jacob A., Panicker J., Lythgoe D., **Elsone L.**, Mutch K., Wilson M., Das K., Boggild M.J. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *Neurol.* 2013 Aug; 260(8): 2134–7. doi: 10.1007/s00415-013-6926-y.
 - Jacob A., McKeon A., Nakashima I., Sato D.K., **Elsone L.**, Fujihara K., de Seze J. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Aug;84(8):922–30. doi: 10.1136/jnnp-2012-302310.

- Jacob A., Hutchinson M., **Elsone L.**, Kelly S., Ali R., Saukans I., Tubridy N., Boggild M. Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology*. 2012 Sep 4;79(10):1065–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826845fe.
- Kitley J., Leite M. I., Nakashima I., Waters P., McNeillis B., Brown R. **Elsone L.**, et al. Palace, J. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan.. *Brain* 2012;135(Pt 6), 1834–1849. doi:10.1093/brain/aws109, PMID: 22577216.
- **Elsone L.**, Platkajis A., Karelis G., Saukans I. Frequency and Localization of spinal cord demyelination in MS patients, coexistence of intervertebral disc protrusion. *Acta Chirurgica Latviensis*.2011 (11).
- **Elsone L.**, Platkājis A., Karelis G. et al. Tumefactive Multiple Sclerosis mimicking Neoplasm. *Acta CHIRURGICA Latviensis*. 2010; 378.–384. lpp.
- **Elsone L.**, Platkājis A., Karelis G. Pasaules literatūras datu par multiplās sklerozes izplatības tendencēm salīdzinājums ar multiplās sklerozes epidemioloģisko situāciju Latvijā. RSU zinātnisko rakstu krājums 2010.

7.4. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

- Kitley J., Kattenbelt M., Waters P., Woodhall M., George J., **Elsone L.**, Jacob A., Leite M.I., Palace J., Vincent A. Alternative antigen targets in aquaporin-4 antibodynegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis Journal* 2013; 19: (S1) 83.
- Kitley J., Leite M. I., **Elsone L.**, Jacob A., Palace J. Time to next relapse as a primary endpoint in Neuromyelitis optica clinical trials. *Multiple Sclerosis Journal* 2013; 19: (S1) 331.
- Rathnasabapathi D., **Elsone L.**, Jacob A. Progressive neurological deficit from a solitary spatially isolated demyelinating lesion: solitary sclerosis – the first series from the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:11 e2 doi:10.1136/jnnp–2013–306573.187.
- Mutch K., Methley A., Ennis M., **Elsone L.**, Jacob A. Effects of fatigue on neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal* 2013; 19: (S1) 308.

- Zhao S., Mutch K., **Elsone L.**, Nurmikko T., Jacob A. Pain in Neuromyelitis optica is under-recognised but disabling symptom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:11 e2 doi:10.1136/jnnp-2013-306573.195.
- Kremer L., Mealy M., Jacob A., Nakashima I., Cabre P., Bigi S., Paul F., Jarius S., Aktas O., **Elsone L.**, Mutch K., Levy M., Takai Y., Collongues N., Banwell B., Fujihara K., de Seze J. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18: (S4) 279–508.
- Collongues N., Marignier R., Jacob A., Siva A., Paul F., Zephir H., Leite M.I., Akman-Demir G., **Elsone L.**, et al. Characterization of NMO and NMOSD patients with a late onset. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18: (S4) 279–508.
- Kitley J., **Elsone L.**, George J., Jacob A., Leite M. I., Palace J. Methotrexate may be an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica with aquaporin-4 antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012;(83). doi:10.1136/jnnp-2012-304200a.70.
- Vainsteine L., Kozica D., Karelis G., **Elsone L.** Risk of developing multiple sclerosis after clinically isolated optic neuritis in Latvian patients. EFNS Septembris 2012. Konferencēs tēžu krājums.
- **Elsone L.**, Platkajis A., Karelis G., Murzina M. Frequency of spinal cord lesions and correlation with clinical presentation of multiple sclerosis in Latvian patients. Lisabona, Portugāle. ENS. 2011., maijs. konferencēs tēžu krājums.
- **Elsone L.**, Platkajis A., Mētra M., Kalniņa J., Paegle A., Karelis G. Retrospektīva datu analīze par imūnmodulējošas terapijas pielietojumu multiplās sklerozes slimniekiem Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2011. gada zinātniskās konferencēs tēzes
- **Elsone L.**, Platkajis A., Karelis G. Klīniski prognostiskie rādītāji multiplās sklerozes slimniekiem Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes 2010. gada zinātniskās konferencēs tēzes.
- Mētra M., **Elsone L.**, Kalniņa J., Paegle A. Imūnmodulējošas terapijas retrospektīva datu analīze MS pacientiem. Latvijas Jūras Medicīnas Centra 2010. gada zinātniskās konferencēs tēzes.
- Klīniskā paasinājuma izvērtējums pacientiem ar multiplo sklerozi un mugurkaula kakla daļas spondilozi. Kalniņa J., Mētra M., Dzelzīte S.,

Murziņa M., Paegle A., **Elsone L.** Latvijas Jūras Medicīnas Centra 2010. gada zinātniskās konferences tēzes.

- Multiplās sklerozes centra datu bāzes analīze uz 2009. gada 15. decembri. Mētra M., Kalniņa J., Paegle A., Murziņa M., **Elsone L.** Latvijas Jūras Medicīnas Centra 2010. gada zinātniskās konferences tēzes.

7.5. Ziņojumi konferencēs par darba rezultātiem

- **Elsone L.**, Panicker J., Mutch K., Boggild M., Appleton R., Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. AAN (stenda referāts, Sandjego, ASV, 03/2013).
- **Elsone L.**, Kitley J., Luppe S., Lythgoe D., Brown R., McNeillis B., Goh Y.Y., Mutch K., Jacob S., Leite M., Robertson N., Palace J., Jacob A. Is azathioprine effective in highly-active Neuromyelitis optica? A multicentre study from the United Kingdom. ECTRIMS (stenda referāts, Kopenhāgena, Dānija, 10/2013).
- **Elsone L.**, Kitley J., Luppe S., Lythgoe D., Brown R., McNeillis B., Goh Y.Y., Mutch K., Jacob S., Leite M., Robertson N., Palace J., Jacob A. Long term efficacy, adherence and reasons for discontinuation in 103 cases of neuromyelitis optica treated with azathioprine: a multicentre study from the United Kingdom. ECTRIMS (stenda referāts, Kopenhāgena, Dānija, 10/2013).
- **Elsone L.**, Luppe S., Kitley J., Chater-Lea P., Harding K., Mutch K., Leite M.I., Palace J., Robertson N., Jacob A. Seasonal pattern of variation in neuromyelitis optica relapses. ECTRIMS (stenda referāts, Liona, Francija, 10/2012).
- **Elsone L.**, Mutch K., Townsend T., Boggild M., Nurmikko T., Jacob A. Neurogenic pruritus in neuromyelitis optica. ABN (stenda referāts, Lielbritānija, 05/2012).
- **Elsone L.**, Townsend T., Mutch K., Das K., Boggild M., Jacob A. Tonic spasms in neuromyelitis optica. 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies – EFNS (stenda referāts, Stokholma, Zviedrija, 09/2012).

- **Elsone L.**, Leite M.I., McNeillis B., Brown R., Palace J., Boggild M., Jacob A. Treatment of Neuromyelitis Optica with Azathioprine. ABN (stenda referāts, Lielbritānija, 10/2011).
- **Elsone L.**, Mutch K. and Jacob A. IVIG in NMO Refractory/Intolerant to Rituximab. ABN. (stenda referāts, Lielbritānija, Kārdifa, 05/2014).
- **Elsone L.**, Waters P., Woodhall M., Jacob A. Relapsing AQP4 antibody negative NMO with MOG antibodies. ABN. (stenda referāts, Lielbritānija, Kārdifa, 05/2014).

8. PATEICĪBAS

Sīrsnīgi pateicos mana promocijas darba vadītājiem asoc. prof. *Ardim Platkājim* un doc. *Guntim Karelim* par disertācijas darba koordinēšanu, vērtīgajiem zinātniskiem padomiem un atbalstu darba tapšanā, kā arī disertācijas dizaina izstrādē. Viennozīmīgi milzīgs paldies jāsaka darba zinātniskam konsultantam un “NMO” zinātniskā projekta vadītājam *Dr. Anu Jacob* no Valtonas Neiroloģijas un neiroķirurģijas centra Liverpūlē, Lielbritānijā, kas sniedza savas neatkārtojamās zināšanas un milzīgu atbalstu gan motivēšanā un apmācībā, gan pētījumu dizaina izveidē, to vadīšanā, rezultātu apstrādē un analīzē, kā arī publikāciju tapšanā. Pētījumu statistiskā apstrāde, izņemot apakšpētījumā par sezonālītāti, veikta sadarbībā ar *D. Lithgoe* no Liverpūles universitātes Lielbritānijā. Statistiskā apstrāde pētījumā par sezonālītāti veikta sadarbībā ar *K. Harding* no Kārdifas Universitātes. Darbs nebūtu iespējams arī bez citu Lielbritānijas kolēģu atbalsta, tajā skaitā neirologiem no visas Apvienotās Karalistes, kas nosūtīja pacientus uz NMO centru Liverpūlē, kā arī palīdzēja datu kolekcijā. Paldies, jāsaka arī LJMC kolektīvam, jo īpaši *Dr. M. Mētrai* un profesorei *V. Eniņai*, par iepazīstināšanu ar demielinizējošām saslimšanām un motivēšanu neapstāties pie sasniegtā. Darba literāro detaļu saskaņošana (t. sk. terminu latviskošana) veikta sadarbībā ar Rīgas Stradiņa universitātes izdevniecību (redaktori *I. Galiņu*). Milzīgs paldies arī viņai par veltīto laiku.

Visdziļāko pateicību pelnījusi arī ģimene, jo īpaši vīrs, kā arī draugi, bez kuru nesavtīgā atbalsta un pacietības šo darbu nebūtu bijis iespējams pabeigt. Darbs tapis un prezentēts starptautiskās konferencēs ar nacionālās NMO programmas Lielbritānijā un Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu.