

ДО ПИТАННЯ ЩОДО ПРОГНОЗУВАННЯ МУЛЬТИФАЗНОГО ВАРІАНТУ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО РОЗСІЯНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ

Лобанова І.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: гострий розсіяний енцефаломієліт, мультифазний розсіяний енцефаломієліт, розсіяний склероз, метод Каплана-Мейєра, прогнозування.

Вступ:

Здебільшого гострий розсіяний енцефаломієліт характеризується монофазним перебігом зі значними варіаціями стосовно тривалості хвороби та одужання. Проте зустрічаються і рецидиви ГРЕМ, відомі ще з 1932 року, коли vanBogaert опублікував статтю “ГРЕМ з рецидивами” [22]. Рецидиви ГРЕМ можна розцінювати як мультифазний перебіг даного захворювання або його трансформацію у розсіяний склероз (за критеріями Макдональда) [2, 13, 17, 19, 23].

Рецидиви ГРЕМ зустрічаються з частотою: 1 з 18 випадків захворювання (5,5%) [8, 16], у 4 з 31 (13%) [1], у 24 з 132 (18%) [15], у 7 з 35 (20%) [4], у 9 з 42 (21%) [12], у 5 з 21 (24%) [3, 22].

Поява нових клінічних симптомів через 3 місяці після первинного прояву захворювання розцінюється як рецидив гострого розсіяного енцефаломієліту. У разі рецидиву захворювання у патологічний процес залучаються нові ділянки головного і/або спинного мозку (підтверджені клінічно та нейровізуалізаційно).

Якщо рецидив виникає через короткий проміжок часу після первинного прояву і поєднується з подальшою інфекцією або відміною гормональної терапії, використовують термін мультифазний розсіяний енцефаломієліт (МРЕМ) [5, 6].

На думку дослідників, МРЕМ характеризується полісимптомними проявами захворювання, наявністю вогнищ демієлінізації на МРТ, переважно в субкортикальних ділянках головного мозку, в меншій кількості розташованих перивентрикулярно, повним або частковим розрішенням вогнищ на МРТ впродовж періоду видужання [7]. Мультифазний перебіг розсіяного енцефаломієліту можна діагностувати у разі виникнення рецидиву захворювання щонайменше через 3 місяці після його первинного прояву [3, 6, 7, 21]. Поява нових клінічних симптомів та нових вогнищ на МРТ через 12-18 місяців після первинного епізоду захворювання свідчить про його можливу трансформацію у розсіяний склероз [9].

В літературі існують повідомлення про можливі варіанти перебігу ГРЕМ. Результати спостережень за перебігом захворювання у 40 пацієнтів з діагнозом гострого розсіяного енцефаломієліту показують, що у 14 (35%) з них розвинувся клінічно визначений розсіяний склероз впродовж одного року після первинного епізоду ГРЕМ

[16]. В іншому дослідженні у 5 (23,8%) з 21 пацієнта спостерігались рецидиви розсіяного енцефаломієліту, у 2 (9,5%) пацієнтів розвинувся розсіяний склероз. Нещодавні дослідження показали, що у 4 (13%) з 31 пацієнта з ГРЕМ виникли рецидиви ГРЕМ, у 10 (40%) з 25 пацієнтів розвинувся клінічно визначений розсіяний склероз [16]. Schwaz S. et al. провели дослідження в результаті якого у 14 (35%) із 40 пацієнтів розвинувся розсіяний склероз (підтверджений критеріями Poser С.М.) упродовж 38-місячного періоду спостережень [16, 20]. У дослідженнях Алана у 13 (33,3%) з 39 пацієнтів виникали рецидиви демієлінізуючого захворювання [1]. Упродовж тривалого періоду спостережень (8 років) серед 11 пацієнтів з ГРЕМ лише у одного з'явилися нові вогнища демієлінізації на МРТ [16].

Дослідження, проведені у Франції, свідчать, що у 57% пацієнтів з ГРЕМ розсіяний склероз розвивається в середньому через 2,9 років. Дослідження подальшого перебігу ГРЕМ у 48 пацієнтів засвідчило, що у 10 (20,8%) з них виник розсіяний склероз через 2,36 роки і в 13 (27%) – через 5,64 роки [4].

Для клінічної неврології важливе значення має не лише частота мультифазного варіанту перебігу гострого розсіяного енцефаломієліту, але й визначення прогностичних факторів ризику, що її обумовлюють. Прогнозування мультифазного варіанту перебігу гострого розсіяного енцефаломієліту та його трансформації у розсіяний склероз має важливе значення, що дозволяє вчасно визначити тактику ведення хворих і обсяг терапевтичних заходів.

Метою даної роботи було визначення прогностичних факторів ризику розвитку мультифазного перебігу розсіяного енцефаломієліту.

Матеріали і методи:

Нами було обстежено 101 пацієнта з діагнозом гострого розсіяного енцефаломієліту, 28 чоловіків та 73 жінки віком від 17 до 53 років (у середньому 31,7±1,01 років). Всім пацієнтам було проведено магнітно-резонансно томографічне (МРТ) дослідження головного і/або спинного мозку та оцінено ступінь інвалідизації за шкалою Expanded Disability Status Score (EDSS) scale [11].

Усі хворі знаходились під спостереженням впродовж 3 років. Якщо протягом усього періоду спостереження не відмічалось жодного рецидиву демієлінізуючого захворювання, то це трактували як монофазний тип перебігу гострого розсіяного енцефаломієліту. Якщо виникали ре-

цидиви захворювання, які клінічно та нейровізуалізаційно мали ознаки розсіяного енцефаломієліту, то це розцінювали як мультифазний варіант його перебігу (МРЕМ). У випадках виникнення клінічно визначеного розсіяного склерозу (підтвердженого критеріями Макдональда [18]), визначали перехід гострого розсіяного енцефаломієліту у розсіяний склероз.

Для виявлення прогностичного значення клініко-параклінічних показників у хворих на ГРЕМ ми оцінювали кумулятивну частку відсутності рецидивів у хворих за методом Каплана-Мейєра з оцінкою критерію Фішера, використовуючи найбільш вагомі клініко-параклінічні дані [10].

Результати та обговорення:

Загальний прогноз кумулятивних часток рецидивів ГРЕМ у вигляді його мультифазного перебігу (МРЕМ) наведені на рис. 1.

Як видно на рис. 1, у 10% (кумулятивна частка 0,1) пацієнтів з діагнозом ГРЕМ рецидив наступив впродовж 4 місяців після виникнення захворювання, у 25% (кумулятивна частка 0,25) – впродовж півроку (6 місяців), у 50% (кумулятивна частка 0,5) – впродовж 1-го року (12 місяців), у 75% (кумулятивна частка 0,75) – впродовж 1,5 року (18 місяців) періоду спостереження. Кумулятивна частка хворих без рецидиву у перші 6 місяців складала 0,75 (75% хворих), через 12 місяців – 0,5 (50% хворих), через 24 місяці – 0,05 (5% хворих).

Динаміка спаду кумулятивного відсотку хворих на ГРЕМ без рецидиву при його мультифазному перебігу впродовж трирічного періоду спостереження наведена на рис. 2.

Як видно на рис. 2, у пацієнтів з мультифазним перебігом розсіяного енцефаломієліту найбільший спад кумулятивного відсотку хворих без рецидиву спостерігався впродовж першого року спостереження (50%), дещо менший – впродовж другого (45%), а найменший – впродовж третього року спостереження (5%).

Таким чином, частота рецидивів змінювалась залежно від строку дослідження протягом трирічного спосте-

реження та найвищою була в перший рік після розвитку гострого розсіяного енцефаломієліту і найнижчою впродовж третього року спостереження.

Прогностична оцінка розвитку мультифазного перебігу ГРЕМ в залежності від віку наведена на рис. 3.

Як видно на рис. 3, найкращі показники відсутності рецидивів виявлялись у пацієнтів віком 30-40 років, хоча статистична різниця недостовірною ($p=0,067 (>0,05)$).

Прогнозування розвитку мультифазного перебігу ГРЕМ в залежності від статі не виявило достовірної різниці між трирічною відсутністю рецидивів у чоловіків та жінок, хоча і спостерігалась тенденція до збільшення кумулятивної частки у жінок ($p=0,07213, (>0,05)$) (рис. 4).

Отже, можна дійти висновку, що такі прогностичні ознаки, як стать і вік не чинять достовірного впливу на розвиток рецидиву ГРЕМ у вигляді мультифазного варіанту його перебігу.

Наявність змін неврологічного статусу у вигляді координаторних порушень поєднується з розвитком МРЕМ у більш ранні терміни спостереження у порівнянні із неврологічним дефіцитом у вигляді рухових розладів, що є важливою прогностичною ознакою ($p=0,02803$) (рис. 5).

Комплексна оцінка стану хворих на ГРЕМ за шкалою EDSS та її вплив на термін виникнення МРЕМ наведена на рис. 6.

Як видно на рис. 6, у хворих з легким ступенем інвалідизації за шкалою EDSS мультифазний варіант перебігу ГРЕМ виникав пізніше (починаючи з 9 місяців) у порівнянні з хворими із середнім і тяжким ступенем інвалідизації ($p=0,00141$).

Таким чином, наявність у пацієнтів легкого ступеня інвалідизації за шкалою EDSS позитивно впливає на перебіг ГРЕМ, що полягає у збільшенні кумулятивної частки безрецидивності, а також терміну виникнення МРЕМ.

При аналізі даних МРТ у пацієнтів з ГРЕМ визначили, що наявність у хворих різних середніх розмірів осередків демієлінізації суттєво впливає на прогноз перебігу ГРЕМ, зокрема його мультифазного варіанту, що відображено на рис. 7.

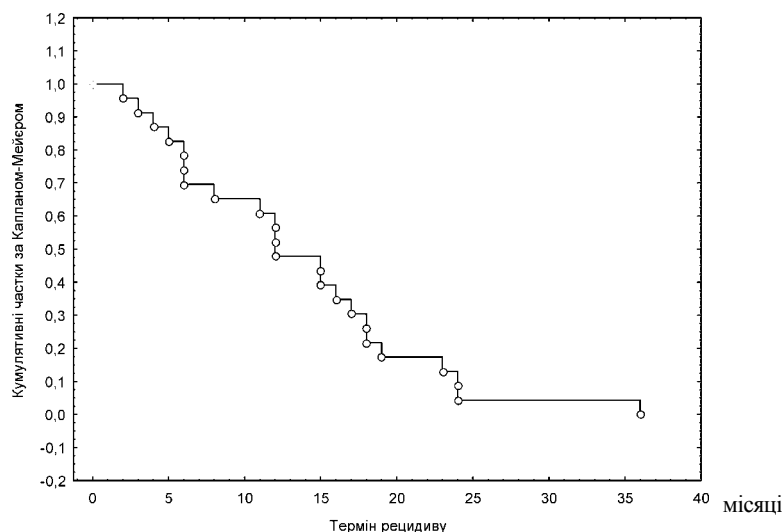


Рисунок 1. Динаміка кумулятивної частки хворих на ГРЕМ без розвитку мультифазного варіанту перебігу впродовж трирічного періоду спостереження (за Капланом-Мейєром)

мультифазний розсіяний енцефаломієліт

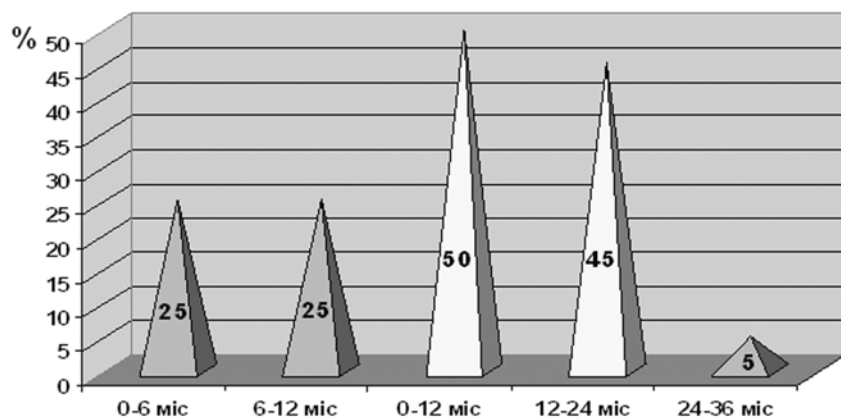


Рисунок 2. Динаміка спаду кумулятивного відсотку хворих на ГРЕМ без розвитку мультифазного варіанту перебігу захворювання впродовж трирічного періоду спостереження, у %

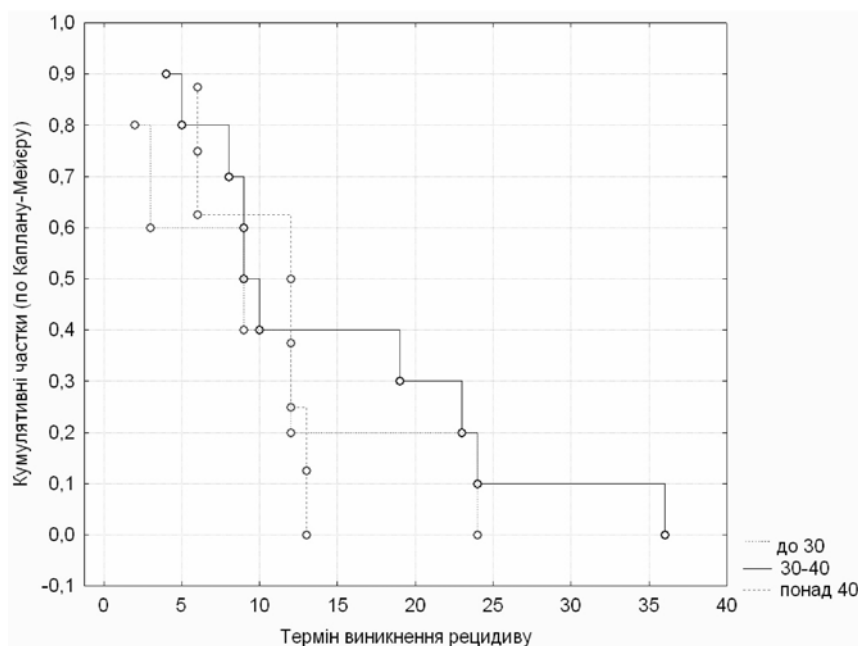


Рисунок 3. Динаміка кумулятивної частки хворих без рецидиву за окремими віковими групами (за Капланом-Мейєром)

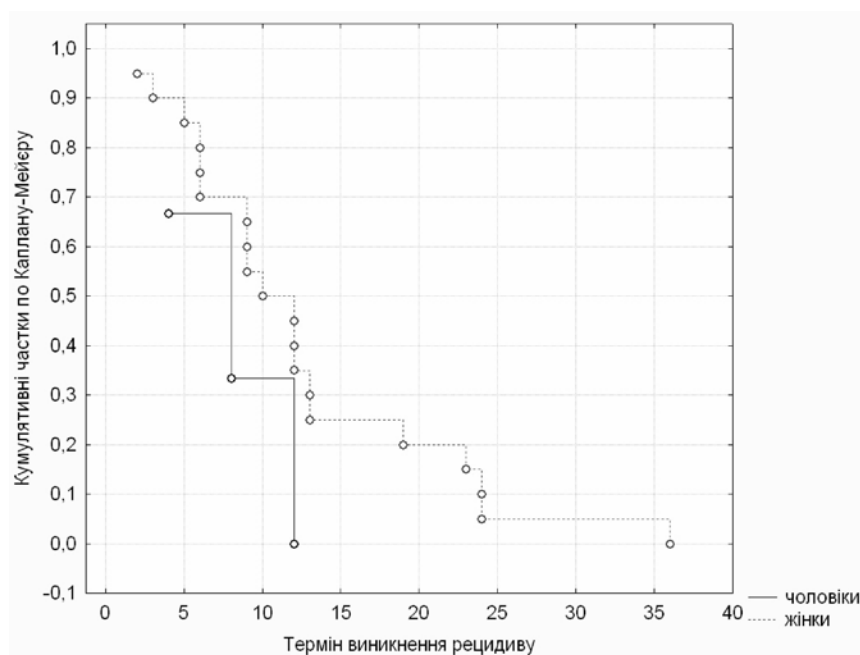


Рисунок 4. Динаміка кумулятивної частки хворих без рецидиву в залежності від статі (за Капланом-Мейєром)

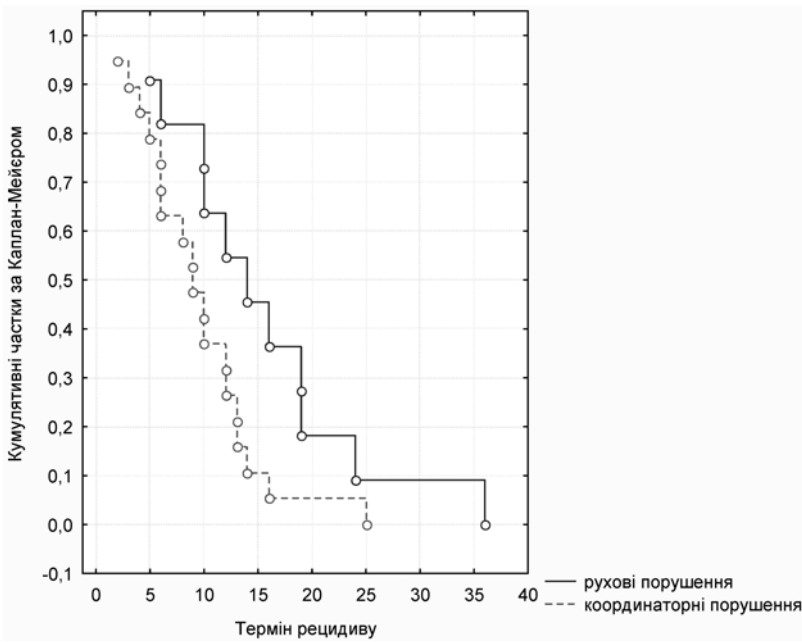


Рисунок 5. Динаміка кумулятивної частки хворих без рецидиву залежно від змін неврологічного статусу (за Капланом-Мейєром).

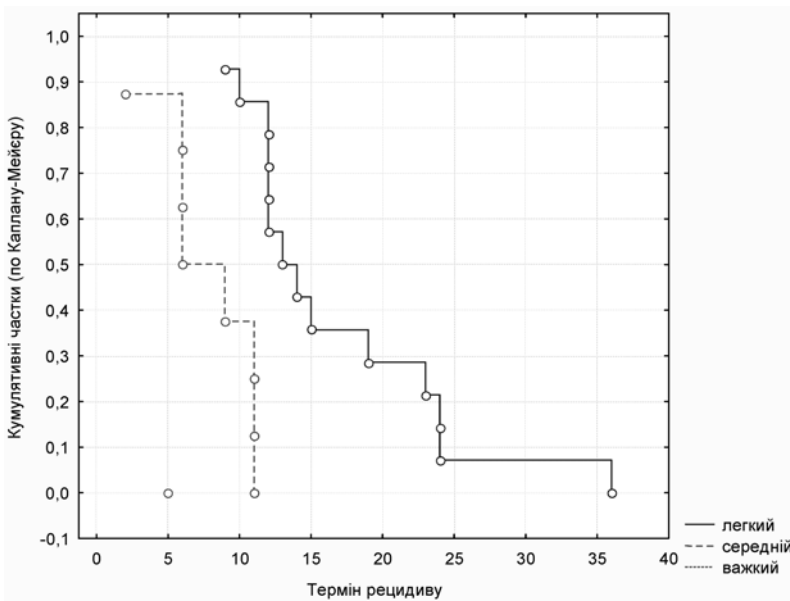


Рисунок 6. Динаміка кумулятивної частки хворих без рецидиву за ступенем інвалідації за шкалою EDSS (за Капланом-Мейєром).

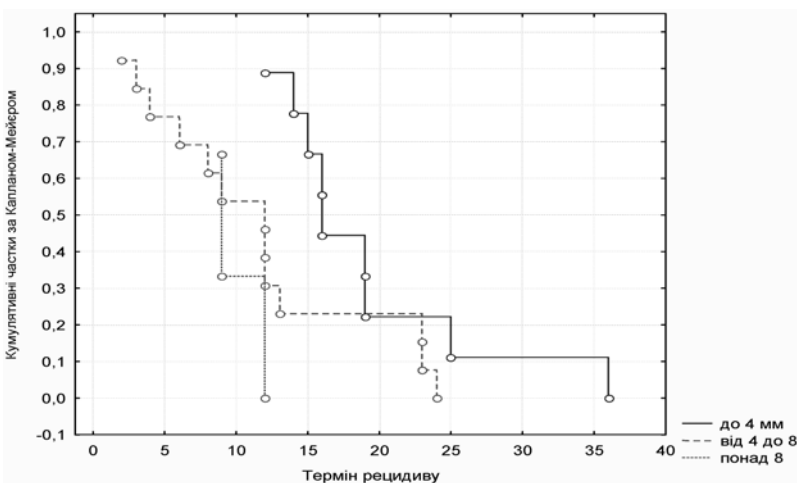


Рисунок 7. Динаміка кумулятивної частки хворих без рецидиву за розмірами вогнищ демієлінізації за даними МРТ (за Капланом-Мейєром).

Таким чином, чим менший середній розмір вогнищ демієлінізації, тим повільніше розвивається мультифазний варіант перебігу захворювання (рецидиви почали з'являтися після 1-го року спостереження ($p=0,02179$)).

Висновки:

Отже, аналіз основних клініко-параклінічних показників за методом Каплана-Мейєра виявився достовірним і дозволив нам виявити ряд важливих прогностичних критеріїв виникнення мультифазного перебігу ГРЕМ. Достовірний вплив на розвиток мультифазного варіанту перебігу гострого розсіяного енцефаломієліту чинять такі прогностичні ознаки, як зміни неврологічного статусу у хворих на ГРЕМ, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, а також розмір вогнищ демієлінізації за даними МРТ. Критеріями сприятливого прогнозування захворювання із пізнішим розвитком рецидивів ГРЕМ у вигляді мультифазного його перебігу є домінування у неврологічному статусі рухових розладів над координаторними, легкий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS і малий розмір (до 4 мм) вогнищ демієлінізації за даними МРТ.

Рецензент: д. мед. н., професор Мяловицька О.А.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anlar B. *Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis*/ Anlar B. // *Neuropediatrics*. 2003, 34(4): 194 – 199.
2. Brass SD. *Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in childhood*/ Brass SD. // *Pediatr. Neurol.* 2003, 29(3): 227 – 231.
3. Cohen O. *Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site* / Cohen O. // *Arch. Neurol.* 2001, 58: 797 – 801.
4. Dale R.C. *Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children*. Brain// Dale R.C. Sousa C, Chong W.K. // 2000, 123: 2407 – 2224.
5. Dale R.C. *Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis*/ Dale R.C., Branson J.A. / *Arch. Dis. Child.* 2005, 90: 636 – 639.
6. Dale R.C. *Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions*/ Dale R.C., Pillai S.C. // *Dev. Med. Child Neurol.* 2007, 49(12): 887 – 893.
7. Divya S.K. *Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis*/ Divya S.K., Mrlvin J.J., Sanjeev V.K. // *Pediatrics*. 2005, 166(2): 431 – 436.
8. Hung K.L. *The spectrum of postinfectious encephalomyelitis*/ Hung K.L. // *Brain Dev.* 2001, 23: 42 – 45.
9. Kanter D.S. *Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis*/ Kanter D.S., Horensky D., Sperling R.A.//*Neurology*. 1995, 45: 824 – 827.
10. Kaplan E.L. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. Kaplan E.L., Meier P. // *Amer. Statist. Assn.* 1958, 53:457–481.
11. Kurtzke J.F. *Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability scale (EDSS)* / Kurtzke J.F. // *Neurology*. 1983, 3: 1444 – 1452.
12. Leake J.A. *Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features*/ Leake J.A. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004, 23: 756 – 764.
13. McGovern R.A. *Acute disseminated encephalomyelitis: a retrospective pediatric series* / McGovern R.A., DiMario F.J. // *Ann. Neurol.* 2003, 54 (7): 127 – 129.
14. McDonald W.I. *Recommended diagnostic criteria in multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*/ McDonald W.I. // *Ann. Neurol.* 2001, 62: 121 – 127.
15. Mikaeloff Y. *Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse*/ Mikaeloff Y., Caridade G., Husson B., et al.// *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2007, 11(2): 90 – 95.
16. Murthy J.M. *Acute disseminated encephalomyelitis*/ Murthy J.M.// *Neurol. India.* 2002, 50:238 – 243.
17. Neuteboom R.F. *Multiple sclerosis in children*/ Neuteboom R.F., Catsman-Berrevoets C.E., Hintzen R.Q. // *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007, 151(26): 1464 – 1468.
18. Polman C.H. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al.// 2005 revisions to the “McDonald Criteria”*. *Ann Neurol.* 2005, 58: 840–846.
19. Poser C.M. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols* / Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. // *Ann Neurol.* 1983, 13: 227 – 231.
20. Schwaz S. *Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 patients*/ Schwaz S. // *Neurology.* 2001, 25: 1383 – 1318.
21. Tenenbaum S. *Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients*/ Tenenbaum S., Chamoles N., Fejerman N.// *Neurology.* 2002, 22 (59 (8)): 1224 – 1231.
22. Tenenbaum S. *Disseminated encephalomyelitis in children*/ Tenenbaum S. // *Clinical neurology and neurosurgery.* 2008, 110: 928 – 938.
23. Toshiyuki O. *Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis after a 12-year symptom-free interval*/ Toshiyuki O., Shunsaku H.// *Interval Medicine.* 2004, 43(8): 746 – 749.

К ВОПРОСУ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МУЛЬТИФАЗНОГО ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

Лобанова И.С.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, УКРАИНА

Резюме. Прогнозирование развития мультифазного варианта течения острого рассеянного энцефаломиелита имеет важное клиническое значение, что позволяет вовремя определиться с тактикой ведения больных и объемом терапевтических мероприятий.

Целью данной работы было определение прогностических факторов риска развития мультифазного варианта течения острого рассеянного энцефаломиелита.

Нами было обследовано 101 пациент с диагнозом острого рассеянного энцефаломиелита, 28 мужчин и 73 женщины возрастом от 17 до 53 лет (в среднем $31,7 \pm 1,01$ лет). Для выявления прогностического значения клинико-параклинических показателей у больных с ОРЭМ мы оценивали кумулятивную долю отсутствия рецидивов у больных по методу Каплана-Мейера с оценкой критерия Фишера, используя наиболее весомые клинико-параклинические данные.

Достоверное влияние на развитие мультифазного варианта течения острого рассеянного энцефаломиелита влияют такие прогностические факторы, как изменения неврологического статуса у больных с ОРЭМ, степень инвалидизации по шкале EDSS, а так же размер очагов демиелинизации по данным МРТ. Критериями благоприятного прогнозирования заболевания с более поздним развитием рецидивов ОРЭМ в виде мультифазного его течения является доминирование в неврологическом статусе двигательных расстройств над координационными, легкая степень инвалидизации по шкале EDSS и небольшой размер (до 4 мм) очагов демиелинизации по данным МРТ.

Анализ основных клинико-параклинических показателей по методу Каплана-Мейера оказался достоверным и позволил нам определить важные прогностические критерии возникновения мультифазного течения острого рассеянного энцефаломиелита.

Ключевые слова: острый рассеянный энцефаломиелит, мультифазный рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз, метод Каплана-Мейера, прогнозирование.

PREDICTION OF MULTIPHASE ALTERNATIVE OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS COURSE DEVELOPMENT

I. Lobanova.

Bogomolets National Medical University,
Kiev city, Ukraine

Summary. Prediction of development of the multi-phase alternative for the course inherent to acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is of great clinical importance, as it enables timely determination of the treatment tactics as well as volume of respective therapeutic interventions.

This work is aimed at ascertaining the prognostic factors that determine the risk of development of the multi-phase course in disseminated encephalomyelitis.

We have examined 101 patients with the diagnosis ADEM, namely: 28 men and 73 women in the age from 17 up to 53 years (average value 31.7 ± 1.01 years). To ascertain the prognostic meaning of clinic-paraclinic indices corresponding to patients with ADEM, we estimated the cumulative part of absence of relapses in the group of patients by using the Kaplan-Meier method with estimating the Fisher criterion and using the most important clinic-paraclinic data. Development of the multiphase course in ADEM is reliably related to the following prognostic signs: changes in the neurologic status of patients with ADEM, degree of disability in accord with the EDSS scale as well as sizes of demyelination focuses determined using MRT. Criteria for congenial prediction in disease development with delayed appearance of ADEM relapses in the form of the multi-phase course are as follows: domination of motor impairments over coordinative impairments in neurological status, slight degree (in EDSS scale) of disability and small sizes (up to 4 mm) of demyelination focuses (MRT data).

Our analysis of the main clinic-paraclinic indices obtained using the Kaplan-Meier method indicates reliability of results and enables us to find a number of important prognostic criteria for appearance of the multiphase course in ADEM.

Key words: acute disseminated encephalomyelitis, multiphase disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, Kaplan-Meier method, prediction.