

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ
ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННЫМ
СИНДРОМОМ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Владислав Владимирович Синицын¹, Елена Николаевна Дьяконова¹,
Людмила Владимировна Синицына²

¹Ивановская государственная медицинская академия, кафедра неврологии и нейрохирургии ИПО,
153012, г. Иваново, проспект Шереметевский, д.8, e-mail: Vlad308@yandex.ru,
²Городская клиническая больница №3, 153008, г. Иваново, ул. Постышева, д. 57/3

Реферат. Проведено клиническое исследование и анализ мониторинга зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов на протяжении 5 лет наблюдения у 30 больных с клиническим изолированным синдромом (у 25 из них в дебюте заболевания наблюдался ретробульбарный неврит) и у 50 – с достоверным рассеянным склерозом. Установлены прогностически значимые факторы риска перехода клинически изолированного синдрома в достоверный рассеянный склероз: увеличение латентных периодов зрительных вызванных потенциалов P100 свыше данных здоровых до $150 \pm 1,7$ мс, P2 до $146 \pm 1,3$ мс, N75 до $115 \pm 1,8$ мс и уменьшение амплитуды и увеличение латентности пиков соматосенсорных вызванных потенциалов при рассеянном склерозе в течение года наблюдения, установлена их диагностическая значимость и высокая информативность для выявления процессов демиелинизации в головном и спинном мозге.

Ключевые слова: клинический изолированный синдром, рассеянный склероз, зрительные и соматосенсорные вызванные потенциалы.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF
MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS IN PATIENTS
WITH A CLINICALLY ISOLATED SYNDROME AND
MULTIPLE SCLEROSIS

Vladislav V. Synitsin¹, Elena N. Djakonova¹,
Ludmila V. Synitsina²

¹Ivanov state medical academy, department of neurology and neurosurgery, 153012, Ivanovo, Sheremetevsky prospect, 8, e-mail: Vlad308@yandex.ru, ²Municipal clinical hospital №3, 153008, Ivanovo, Posyyshev str. ,57/3.

There was conducted clinical research and analysis of monitoring visual and somatosensory evoked potentials during 5 years of follow-up in 30 patients with clinically isolated syndrome, in 25 of them the onset of the disease was observed with retrobulbar neuritis and 50 authentic with multiple sclerosis. There were found prognostically significant risk factors for the transition of clinically isolated syndrome into a reliable multiple sclerosis: an increase in the latent period of visual evoked potentials over R100 data healthy to $150 \pm 1,7$ MS, P2 to $146 \pm 1,3$ MS, N75 to $115 \pm 1,8$ MS and a reduction in amplitude and increase in latency somatosensory peaks in multiple sclerosis during the year of observation, established their diagnostic value and high information to identify processes of demyelination in the brain and spinal cord.

Key words: clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, visual and somatosensory evoked potentials.

Рассеянный склероз (РС) – прогрессирующее, инвалидизирующее воспалительно-демиелинизирующее заболевание, с нейродегенеративными нарушениями в нервной системе, развивающееся преимущественно у лиц молодого, трудоспособного возраста [3, 7]. За последние годы отмечается рост заболеваемости РС, однако диагностика достоверного РС (ДРС) занимает в среднем 3–5 лет [10]. Вероятным началом рассеянного склероза может быть развитие клинико-изолированного синдрома (КИС). КИС может наблюдаться при многих заболеваниях и часто не связан с рассеянным склерозом. Но по данным ряда авторов, в 35–65% случаев, КИС – это дебют РС. [13]. Диагностика ДРС в ранние стадии имеет важное, а часто и решающее значение в связи с необходимостью назначения патогенетической иммуномодулирующей терапии препаратами изменяющими течение РС (ПИТРС), что является важным условием ее эффективности и получения оптимального ответа [1]. РС в настоящее время является неизлечимым заболеванием, но своевременное применение ПИТРС уменьшает скорость прогрессирования, замедляет нарастание инвалидизации, снижает число и тяжесть обострений, улучшает качество жизни [9].

Одним из основных патологических процессов при РС является разрушение белково-липидной мембраны (миелиновой оболочки), окружающей нервные волокна, в результате чего изменяется скорость проведения нервных импульсов. Исследование вызванных потенциалов (ВП) дает возможность регистрировать изменения латентных периодов различных компонентов потенциалов [2], что может быть использовано для диагностики и прогнозирования РС, разработки новых подходов лечения и профилактики.

В литературе крайне мало данных о применении комплексного клинического и нейрофизиологического обследования больных с КИС, РС в группах сравнения в течение длительного времени наблюдения.

Цель исследования: оценить диагностические и прогностические возможности мультимодальных вызванных потенциалов у больных с КИС и РС.

Материалы и методы. В исследование были включены три группы пациентов. В 1-ю группу вошли 30 пациентов с КИС (20 женщин и 10 мужчин), средний возраст – $27 \pm 1,6$ года. По данным анамнеза у 25 из них в дебюте заболевания наблюдался ретробульбарный неврит (РБН), они наблюдались в первой подгруппе, у 5 – не было РБН, они наблюдались во второй подгруппе.

Во 2-ю – 50 пациентов (28 женщин и 22 мужчины) с ДРС (согласно критериям W.I. McDonald 2005 года) с ремиттирующим типом течения, средний возраст – $34 \pm 1,5$ года. Оценка EDSS по шкале инвалидизации J.Kurtzke составила $3,5 \pm 1,0$ балла (табл. 1) и с длительностью течения РС до 5 лет. По данным анамнеза у 28 (56%) из них до развития ДРС наблюдался КИС с РБН.

Таблица 1

Клинико-функциональные нарушения у больных ДРС

Функциональные шкалы	Средний балл по шкале Куртцке
Двигательные нарушения	$3,3 \pm 1,2$
Нарушения координации	$2,0 \pm 1,4$
Нарушение чувствительности	$1,69 \pm 0,3$
Нарушение черепных нервов	$1,8 \pm 0,3$
Нарушение зрительного нерва	$2,4 \pm 0,2$
Нарушение тазовых органов	$0,6 \pm 0,1$
Когнитивные нарушения	$0,6 \pm 0,1$

3-ю, контрольную группу составили 50 (25 мужчин и 25 женщин) здоровых лиц, средний возраст – $32 \pm 1,5$ года.

Всем проводилось комплексное динамическое клинико-неврологическое и нейрофизиологическое обследование и наблюдение на протяжении 5 лет.

Для диагностики патологических состояний использовались следующие электрофизиологические методы исследования: зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на шахматный паттерн, соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП). Полученные данные применялись для оценки динамики ВП, степени нарастания

демиелинизации или ремиелинизации. Регистрация ВП осуществлялась на электрофизиологическом комплексе фирмы Нейрософт «Нейрон-Спектр/4ВП», Россия. Диагностика ДРС проводилась с использованием МРТ мощностью 1,5 Тл.

Статистический анализ выполнялся по программе Statistika 6,0. Использовались методы определения достоверных различий средних величин, корреляционный анализ с вычислением непараметрического критерия Спирмена. Пороговым уровнем статистической значимости считалось значение $p=0,005$. Исследования проводились по согласованию с этическим комитетом ГБОУ ВПО «ИвГМА» Минздрава России в течение пяти лет на базе ОБУЗ ГКБ №3, ОБУЗ ОКБ «Областная клиническая больница».

Результаты исследования. Анализ клинических данных пациентов в подгруппе больных с КИС с РБН показал, что последний проявлялся снижением зрения, болезненностью при движении глаз, афферентными нарушениями реакций зрачка, развитием парацентральной или центральной скотомы с полной редукцией симптомов в течение 1–7 месяцев.

В подгруппе больных с КИС без РБН наблюдались проявления моносимптомного течения в виде расстройств чувствительности: парестезии, онемение, дизестезии в конечности (чаще в руке) с редукцией симптомов через 1–4 месяца. При исследовании МРТ у всех пациентов с КИС были выявлены очаги демиелинизации от 1 до 11 мм.

Анализ исследования мультимодальных вызванных потенциалов показал, что в 1-й подгруппе пациентов с КИС с РБН в 80% случаев отмечалось увеличение латентных периодов большинства ранних и поздних компонентов ЗВП. Преимущественно латентные периоды регистрировались по компоненту P100 до $147 \pm 1,5$ мс (против 110 мс у здоровых), P2 – до $140 \pm 1,4$ (против $100 \pm 2,5$ у здоровых) со значительной разницей межкокулярных параметров (между левым и правым глазом) до 7 мм, а так же по компоненту N 75 мс до $115 \pm 1,5$ мс ($81 \pm 1,2$ мс у здоровых), что свидетельствовало о замедлении проводимости по зрительному нерву.

Анализ показателей амплитуды ЗВП не выявил существенных отличий показателей у больных с КИС и группой здоровых.

У больных КИС без РБН получены аналогичные результаты у двух пациентов, при исследовании ЗВП у них было выявлено увеличение

латентности P100 до $138 \pm 1,5$ мс, P2 до $132 \pm 1,7$ с межкокулярной разницей $7,1 \pm 1,5$ мм без снижения амплитуды, несмотря на отсутствие клинических признаков повреждения зрительных путей и именно у этих пациентов в будущем реализовался РС. При исследовании ЗВП у них определялось увеличение латентности пика P100 до $146 \pm 1,8$ мс, раздвоение комплекса, снижение амплитуды.

Через пять лет наблюдения в подгруппе больных с КИС с РБН в анамнезе у 80% имевших изменения по данным исследования ЗВП диагностирован достоверный диагноз РС. При исследовании ЗВП в этой группе через 5 лет, регистрировалось увеличение латентности пика P100 в 100% случаев до $150 \pm 1,7$ мс, P2 – до $146 \pm 1,3$ мс, раздвоение комплекса в 80%, снижение амплитуды в 70%.

При статистической обработке показателей ЗВП у больных РС регистрировалось достоверное увеличение латентных периодов, отражающих время центрального проведения импульса (N75 ($p < 0,05$), N145 ($p < 0,05$), P4 ($p < 0,01$), по сравнению со здоровыми.

При анализе коротколатентных ССВП у больных с КИС, у 20% из них были выявлены изменения, которые не зависели от клинических проявлений и при стимуляции большеберцового нерва на нижней конечности выражались в уменьшении амплитуды и увеличении латентности пиков N18-22 до $35 \pm 1,5$ мс. При стимуляции срединного нерва на верхней конечности изменений значений ССВП числовых не наблюдалось, данные соответствовали показателям у здоровых людей. Через пять лет наблюдения у 40% из них диагностирован достоверный диагноз РС, при исследовании ССВП при стимуляции большеберцового нерва на нижней конечности наблюдалось исчезновение компонентов P2, P3, снижение амплитуды потенциалов, нарастание латентных периодов и межпиковых интервалов (МПИ) N18-N22, свидетельствующих о замедлении афферентной импульсации на уровне задних рогов поясничного утолщения спинного рога. При стимуляции срединного нерва наблюдалось снижение амплитуды, МПИ N9-N13, что свидетельствует о замедлении афферентной импульсации в области задних рогов спинного мозга на уровне шейного утолщения.

Таким образом, исследование ЗВП на паттерн-стимул позволяет в 85–95% случаев выявить субклинические признаки патологии зрительных путей. В ранние сроки демиелинизирующего

процесса характерны изменения латентностей пика P100, P2, при присоединении нейродегенерации регистрируются изменения амплитуды.

Прогностически значимыми критериями при исследовании ЗВП у больных КИС и РС при демиелинизации была динамика латентных периодов пиков по сравнению с показателями их амплитуды.

В клинической картине у пациентов 2-й группы с ДРС преобладали двигательные (82%), чувствительные (68%), глазодвигательные (48%) и тазовые (62%) нарушения.

У больных группы с ДРС в период обострения регистрировалось увеличение латентности пика P100 до $165 \pm 2,4$ мс, P2 – до $151 \pm 2,1$ мс в 100% случаев, что сочеталось с раздвоением комплекса в 86%, снижением амплитуды в 83%.

При статистической обработке показателей ЗВП у больных РС регистрировалось достоверное увеличение латентных периодов N75 ($p < 0,05$), N145 ($p < 0,05$), P4 ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми и сопоставимые результаты с подгруппой КИС, реализовавших заболевание в ДРС. Полученные данные не зависели от показателей EDSS и длительности течения РС.

В группе больных ДРС в 76% случаев, при стимуляции большеберцового нерва, регистрировалось существенное снижение амплитуды потенциалов, увеличение МПИ N18-20 по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$), в 54% случаев, при стимуляции срединного нерва было удлинение интервалов между пиками N9-N11, N11-N13 по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$), снижение амплитуды потенциалов. При изучении показателей ЗВП у больных РС в период ремиссии установлено, что они не достигали значений, полученных до обострения.

Динамика показателей ЗВП у больных с КИС и РС представлена в табл. 2, 3.

Зарегистрированы достоверные различия в показателях ЗВП, характеризующие увеличение латентных периодов при нарастании демиелинизации при переходе КИС с РБН в достоверный рассеянный склероз.

Полученные данные свидетельствуют о текущем процессе повреждения миелиновой оболочки и сохранении очагов демиелинизации в стадии ремиссии.

Исследование ССВП у больных с ДРС показало, что при стимуляции большеберцового нерва изменения обнаружены в 88% случаев: снижение амплитуды было более выраженным до

Таблица 2

Динамика показателей зрительных вызванных потенциалов у больных с КИС

ЗВП	КИС, n=30		Здоровые, n=50
	РБН, n=25 (при установлении диагноза)	КИС с переходом в РС (через 5 лет), n=20	
ЛП P100 мс	147±1,5*	150±1,7*	110±1,5*
ЛП P2 мс	140±1,4**	146±1,3**	100±2,5**
Межокулярная разница	7,0±1,2	7,1±1,5	<6,24

*p <0,05, **p <0,01. То же в табл. 3.

Таблица 3

Динамика показателей зрительных вызванных потенциалов
у больных с РС в стадию обострения и ремиссии

ЗВП	РС, n=50		Здоровые, n=50
	обострение, n=25	ремиссия, n=25	
ЛП P100 мс	165±2,4*	153±2,7*	110±1,5*
ЛП P2 мс	151±2,1**	148±1,4**	100±2,5**
Межокулярная разница	7,3±1,4	7,2±2,1	<6,24

1-3 мкВ, местами до исчезновения в N22, увеличение латентности пиков P37, МПИ N22-P39. При стимуляции срединного нерва в 78% случаев отмечалось более низкое значение амплитуды потенциалов, увеличение МПИ N9-N13, нарастание латентных периодов P13 и N19. Нарастание изменений ССВП строго коррелировало с нарастанием степени инвалидизации по EDSS и тяжестью пирамидной недостаточности, как в период обострения, так и в период ремиссии.

Таким образом, диагностически важным показателем при исследовании ССВП является уменьшение или исчезновение амплитуды, возникающее в связи со снижением скорости и блокадой проведения импульсов по миелиновым волокнам. Значительная протяженность проводящих путей соматической чувствительности повышает риски возникновения в них очагов демиелинизации, что позволяет выявлять уровень поражения на ранних стадиях патологического процесса на спинальном уровне при регистрации ССВП.

ВЫВОДЫ

1. Исследование показало, что у больных с клинически изолированным синдромом с ретробульбарным невритом при исследовании зрительных вызванных потенциалов повышение значений в латентных периодах компонентов P100 в 1,5 раза в сравнении со здоровыми

(свидетельствующие о замедлении проводимости по зрительному нерву), позволяют отнести этих пациентов в группу риска по развитию рассеянного склероза.

2. Установлены прогностически значимые факторы риска перехода клинически изолированного синдрома в достоверный рассеянный склероз при наличии очагов демиелинизации в ЦНС:

- увеличение латентных периодов зрительных вызванных потенциалов P100 свыше данных здоровых до 150±1,7мс, P2 до 146±1,3мс, N75 до 115±1,8мс.
- уменьшение амплитуды и увеличение латентности пиков соматосенсорных вызванных потенциалов N18-22 свыше данных здоровых до 35±1,7мс.

3. Изменение в сторону нарастания этих же параметров у больных с рассеянным склерозом позволяет прогнозировать у них обострение еще до появления клинических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.Н., Зубкова Ю.В., Ениколопова Е.В. Особенности регуляторных функций у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза // Вестник восстановительной медицины. 2014. № 3. С. 45–46.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 264 с.
3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Руководство для врачей

[Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко]. М.: Миклош, 2004. 528 с.

4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М.: Медицина, 2003. 640 с.
5. Кутин В.А., Дьяконова Е.Н. Функциональные и ультразвуковые методы в практической медицине. Иваново, 2009. 105 с.
6. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003.
7. Хабиров Ф.А., Бойко А.Н., Девликамова Ф.И. и др. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: руководство для врачей [под ред. Ф.А. Хабирова, А.Н. Бойко]. Казань: Медицина, 2010. 88с.
8. Хабиров Ф.А., Бабичева Н.Н., Есин Р.Г. и др. Клинические и социально-демографические характеристики рассеянного склероза в Республике Татарстан // Практическая медицина. 2013. Т. 68, № 1 (1). С. 15–18.
9. Шмидт Т.Е. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 9. С. 54–56.
10. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей 2-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 267 с.
11. Bergamaschi R., Romani A., Versino M. et al. Usefulness of trigeminal somatosensory evoked potentials to detect subclinical trigeminal impairment in multiple sclerosis patients // *Acta Neurol Scand.* 1994 Jun. Vol. 89(6). P. 412–414.
12. Brooks E.B., Chiappa K.H. A comparison of clinical neuro-ophthalmological findings and pattern shift visual evoked potentials in multiple sclerosis // *Advances in neurology.* 1982. Vol. 32. P. 453–457.
13. Miller D.H., Chard D.T., and Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. P. 157–169.

REFERENCES

1. Boiko A.N., Zubkova Yu.V., Enikolopova E.V. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny.* 2014. № 3. pp. 45–46. (in Russian)
2. Gnezditskii V.V. *Izvannye potentsialy mozga v klinicheskoi praktike.* Moscow: MEDpress-inform, 2003. 264 p. (in Russian)
3. Gusev E.I. *Rasseyanni skleroz i drugie demieliniziruyushchie zabolevaniya. Rukovodstvo dlya vrachei* [ed. E.I. Gusev, I.A. Zavalishin, A.N. Boiko]. Moscow: Miklosh, 2004. 528 p. (in Russian)
4. Zenkov L.R., Ronkin M.A. *Funktional'naya diagnostika nervnykh boleznei.* Moscow: Meditsina, 2003. 640 p. (in Russian)
5. Kutin V.A., D'yakonova E.N. *Funktional'nye i ul'trazvukovye metody v prakticheskoi meditsine.* Ivanovo, 2009. 105 p. (in Russian)
6. Nikitin S.S., Kurenkov A.L. *Magnitnaya stimulyatsiya v diagnostike i lechenii boleznei nervnoi sistemy.* Moscow: SAShKO, 2003. (in Russian)
7. Khabirov F.A., Boiko A.N., Devlikamova F.I. et al. *Klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie rasseyannogo skleroza: rukovodstvo dlya vrachei* [ed. F.A. Khabirov, A.N. Boiko]. Kazan: Meditsina, 2010. 88 p. (in Russian)
8. Khabirov F.A., Babicheva N.N., Esin R.G. et al. *Prakticheskaya meditsina.* 2013. Vol. 68, № 1 (1). pp. 15–18. (in Russian)
9. Shmidt T.E. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2005. Vol. 105, № 9. pp. 54–56. (in Russian)
10. Shmidt T.E., Yakhno N.N. *Rasseyanyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachei 2-e izdanie.* Moscow: MEDpress-inform, 2010. 267 p.

Поступила 29.03.17.