

КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

В.В. Дульнев^{1,2}, Л.А. Аврасина^{1,3}¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь;² ГБУЗ «Клиническая детская больница № 2», Тверь;³ ГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Тверь

Для цитирования: Дульнев В.В., Аврасина Л.А. Когнитивные вызванные потенциалы у детей с церебральным параличом // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1–2. – С. 95–100. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.95-100>

Поступила: 04.02.2019

Одобрена: 28.02.2019

Принята: 18.03.2019

- **Актуальность.** У детей с церебральным параличом (ЦП) широко распространены когнитивные нарушения (КН). Одним из ключевых компонентов патогенеза КН является сенсорная дизафферентация. **Цель.** Сравнительная оценка возрастной динамики и параметров когнитивных вызванных потенциалов (КВП) у детей с ЦП и их здоровых сверстников. **Материалы и методы.** Обследовано 30 детей с ЦП (средний возраст $8,9 \pm 0,84$ года) и 44 здоровых ребенка (средний возраст $9,5 \pm 0,60$ года). Проведена регистрация и сравнительный анализ акустических КВП с использованием непараметрических методик. **Результаты.** В исследуемой группе показано замедление возрастного снижения латентности отдельных компонентов КВП и статистически значимое удлинение латентности основных компонентов КВП, несмотря на отсутствие клинически выраженных когнитивных нарушений. **Выводы.** Полученные данные объективизируют теорию замедления обработки сенсорной информации на корковом уровне у детей с ЦП. Требуется дальнейшие исследования возможности методики КВП в объективной оценке степени когнитивного дефицита у данной категории пациентов.
- **Ключевые слова:** церебральный паралич; когнитивные вызванные потенциалы; функциональная диагностика.

EVENT-RELATED POTENTIALS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

V.V. Dul'nev^{1,2}, L.A. Avrasina³¹ Tver State Medical University, Tver, Russia;² Pediatric Clinical Hospital No. 2, Tver, Russia;³ Regional Pediatric Clinical Hospital, Tver, Russia

For citation: Dul'nev VV, Avrasina LA. Event-related potentials in children with cerebral palsy. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2019;(1-2):95-100. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.95-100>

Received: 04.02.2019

Revised: 28.02.2019

Accepted: 18.03.2019

- **Introduction.** Children with cerebral palsy demonstrate high prevalence of the cognitive impairment (CI). One of the key components of CI pathogenesis is sensory disafferentation. **Aim.** The goal of this investigation is to perform comparative analysis of event-related potentials (ERP) in children with CP and in healthy children. **Materials and methods.** A total of 30 children with CP (mean age 8.9 ± 0.84 year) and 44 healthy subjects (mean age 9.5 ± 0.60 years) were observed. Registration and comparative analysis of the acoustic ERP were performed with the use of non-parametric tests. **Results.** The decrease in age-related ERP latencies was slower in the main group. Significant elongation of ERP latencies was also observed in the main group, despite the clinical absence of cognitive decline. **Conclusions.** Our findings confirm the theory of sensory information cortical processing delay in children with CP. More investigations should be performed for the assessment of reliability of the ERP in the objective evaluation of CI level.
- **Keywords:** cerebral palsy; event-related potentials; functional diagnostics.

Введение

Церебральный паралич (ЦП) — группа заболеваний, обусловленных непрогрессирующим поражением головного мозга в пренатальном, интранатальном или постнатальном

периодах и характеризующихся стойким нарушением статико-моторных функций [10]. Помимо собственно двигательного дефицита пациенты с ЦП демонстрируют высокую представленность осложнений, среди кото-

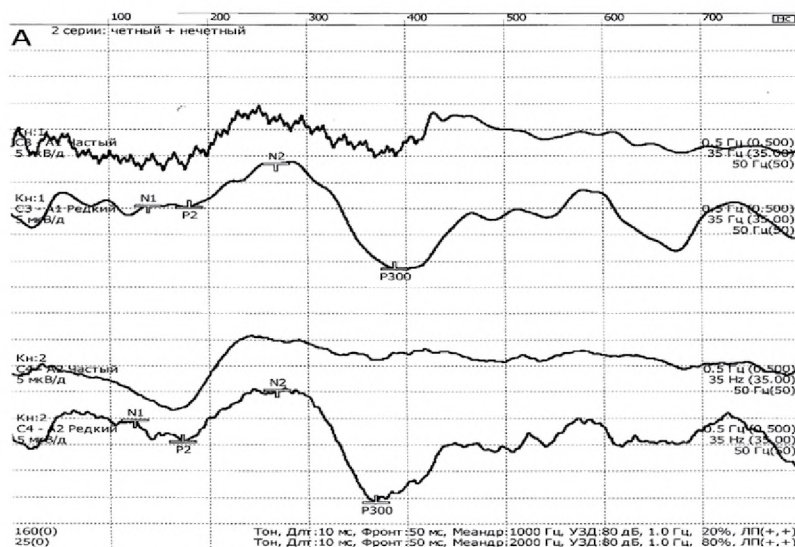


Рис. 1. Когнитивные вызванные потенциалы здорового ребенка 10 лет

Fig. 1. Event-related potentials of a 10-year-old healthy child

рых одно из ведущих мест занимают когнитивные нарушения [3, 5]. Согласно современным представлениям о патогенезе ЦП, один из важных его этапов — сенсорная дезинтеграция: нарушенная редукция врожденных позно-тонических рефлексов обуславливает задержку формирования схемы тела и замедление сенсорной афферентации [5, 8]. Ранняя диагностика нарушений развития и своевременная их коррекция в долгосрочной перспективе снижают уровень моторного и когнитивного дефицита у детей из группы риска [11], именно поэтому объективная оценка механизмов сенсорной афферентации при ЦП представляется актуальной задачей для медицинской практики.

Исследование вызванных потенциалов — неинвазивная диагностическая методика, позволяющая объективно оценить параметры сенсорной афферентации на периферическом, проводниковом и корковом уровнях анализаторов [1]. Когнитивные вызванные потенциалы (КВП) представляют собой ответы головного мозга на распознавание и запоминание поступающей информации [1, 2]. Дизайн odd-ball paradigm (генерация случайного события) обладает наибольшей доступностью для получения воспроизводимых КВП, ответы при котором генерируются в ходе распознавания и реакции пациента на значимые стимулы, предъявляемые в случайном порядке в составе ряда «незначимые/значимые стимулы» [1]. Модальность стимула может быть любой, однако на практике чаще используются слуховые стимулы в виде тоновых сигналов, несколько отличающихся по частоте. Компонентный состав ответов мозга на

значимые и незначимые стимулы неодинаков (рис. 1).

Ответ на незначимые (частые) стимулы — «V-волна» — представляет собой длинноталентные слуховые потенциалы, имеющие в своем составе компоненты N1, P2 и N2. В ответ на значимые стимулы выделяется дополнительный поздний (средняя латентность 300 мс) позитивный компонент N2 — P3, источником генерации которого принято считать нейроны ассоциативных зон лобных и теменных долей, а также гиппокампа и подкорковых структур. Пик N2 отражает распознавание значимого стимула и, таким образом, концентрацию внимания, а пик P3 — принятие решения об отклике (подсчет, нажатие клавиши, невербальный сигнал и т. д.) и объем кратковременной памяти [1].

Таким образом, изучение особенностей КВП у детей с ЦП позволяет объективизировать нарушения центральной обработки информации у данной категории пациентов. Число работ, посвященных данной теме, остается весьма ограниченным.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка возрастной динамики и параметров КВП у детей с церебральным параличом без клинически выраженных когнитивных нарушений и их здоровых сверстников.

Материалы и методы

Исследование проведено на базах поликлинического отделения и отделения медицинской реабилитации Центра детской неврологии и медицинской реабилитации клинической детской больницы № 2, неврологического отде-

ления детской областной клинической больницы. Обследовано 74 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет. **Критерии включения в исследование:** установленный диагноз ЦП, соответствующий диагностическим критериям Международного консенсуса по ЦП 2006 г.; отсутствие когнитивных нарушений по данным комплексного нейropsychологического обследования; информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** зафиксированная на электроэнцефалограмме пароксизмальная активность; прием препаратов, влияющих на обмен нейромедиаторов. Контрольная группа была представлена соматически здоровыми детьми, проходящими плановый медицинский осмотр. Всем пациентам проведен клинико-неврологический осмотр, ретроспективно проанализированы серии магнитно-резонансных томограмм (МРТ); описание нейровизуализационных изменений приведено в соответствии с анкетой Шведского регистра церебрального паралича [4].

Регистрация КВП проводилась на аппаратно-программном комплексе MBN ЭМГ-ВП4 (НМФ «MBN», Москва, Россия). Монтáž электродов проводился по схеме «10–20». Активные электроды располагались в теменных областях в точках C_1 и C_2 , референтный — в мастиоидальных точках M_1 и M_2 , заземляющий — в точке Fp_z . Бинауральная стимуляция проводилась акустическим сигналом типа «тон» интенсивностью 90 дБ, частотой 1000 Гц для незначимых стимулов и 2000 Гц для значимых стимулов, создаваемым путем разрежения мембраны головных телефонов изолирующего типа; частота стимуляции — 1 Гц. Для получения КВП использовалась методика odd-ball paradigm: незначимые и значимые стимулы предъявлялись пациенту в псевдослучайной последовательности. Пациент, согласно полу-

ченной инструкции, выделял только значимые стимулы и подсчитывал их количество. С целью шумоподавления использовалась система аналогово-цифровой фильтрации с полосой пропускания 0,5–35 Гц. Число усреднений — 20–30, в зависимости от утомляемости пациента; эпоха анализа — 600 мс. Для контроля воспроизводимости ответов проводилось две последовательные серии стимуляции, с последующим сравнением формы ответов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. Ввиду ненормального распределения данных в полученных выборках, в качестве основных инструментов использовались U -критерий Манна – Уитни и p -критерий Спирмена; различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп приведена в табл. 1. Статистически значимого межгруппового различия по половому признаку и среднему возрасту не выявлено.

При изучении возрастных особенностей КВП в группе контроля выявлена статистически значимая отрицательная корреляция возраста ребенка и латентности компонентов N1 ($\rho_s = -0,46$, $p < 0,01$), P2 ($\rho_s = -0,34$, $p < 0,05$) и N2 ($\rho_s = -0,35$, $p < 0,05$). В основной группе статистически значимые корреляции не выявлены.

Данные анализа средних значений параметров КВП в основной и контрольной группах представлены в табл. 2. Выявлено статистически значимое удлинение латентности всех компонентов КВП, что, наряду с отсутствием

Таблица 1 / Table 1

Характеристика участников исследования

Main and control group presentation

Признак	Основная группа, $n = 30$	Контрольная группа, $n = 44$
Пол, абс. (%)		
Мужской	10 (36,4)	21 (47,4)
Женский	20 (63,6)	23 (52,6)
Средний возраст, лет		
Возраст	$8,9 \pm 0,84$	$9,5 \pm 0,60$
Форма ЦП, абс. (%)		
Гемипарез	14 (46,7)	–
Диплегия	16 (53,3)	–

Таблица 2 / Table 2

Параметры когнитивных вызванных потенциалов у здоровых детей и пациентов с церебральным параличом
Event-related potentials parameters in healthy children and patients with cerebral palsy

Параметр	Основная группа, $n = 30$	Контрольная группа, $n = 44$	U	p
L N1, мс	187,27 ± 20,34	126,34 ± 3,55	80,0	0,002
L P2, мс	240,36 ± 24,17	178,84 ± 3,90	110,0	0,022
L N2, мс	313,36 ± 22,47	240,47 ± 4,63	65,0	0,001
L P3, мс	415,91 ± 19,61	322,80 ± 4,73	23,5	0,001
A P3, мкВ	12,36 ± 1,75	11,84 ± 0,75	202,0	0,97

Таблица 3 / Table 3

Параметры когнитивных вызванных потенциалов при различных формах церебрального паралича
Event-related potentials parameters in different cerebral palsy forms

Параметр	Гемипарез, $n = 14$	Диплегия, $n = 16$	U	p
L N1, мс	139,00 ± 11,34	227,50 ± 26,81	5,00	0,07
L P2, мс	183,00 ± 12,43	288,17 ± 32,14	4,00	0,04
L N2, мс	257,60 ± 10,97	359,83 ± 28,65	2,00	0,02
L P3, мс	373,40 ± 17,10	451,33 ± 25,74	4,00	0,04
A P3, мкВ	16,20 ± 2,75	9,17 ± 1,33	5,50	0,08

Таблица 4 / Table 4

Параметры когнитивных вызванных потенциалов у детей с изменениями структуры мозолистого тела по данным магнитно-резонансной томографии
Event-related potentials parameters in children with corpus callosum lesions, magnetic resonance imaging assesment

Параметр	Наличие изменений, $n = 15$	Отсутствие изменений, $n = 15$	U	p
L N1, мс	172,60 ± 32,16	179,40 ± 23,14	8,0	0,35
L P2, мс	225,80 ± 37,29	229,00 ± 29,93	9,0	0,47
L N2, мс	305,80 ± 28,92	299,00 ± 35,68	12,0	0,92
L P3, мс	416,20 ± 15,47	398,40 ± 37,79	8,0	0,35
A P3, мкВ	13,20 ± 3,64	11,00 ± 1,64	10,0	0,60

Таблица 5 / Table 5

Параметры когнитивных вызванных потенциалов у детей с гидроцефальным синдромом по данным магнитно-резонансной томографии
Event-related potentials parameters in children with hydrocephaly, magnetic resonance imaging assesment

Параметр	Наличие изменений, $n = 15$	Отсутствие изменений, $n = 15$	U	P
L N1, мс	217,00 ± 25,16	135,00 ± 10,12	2,0	0,03
L P2, мс	274,80 ± 32,16	180,00 ± 11,42	2,0	0,03
L N2, мс	338,20 ± 36,53	266,60 ± 11,83	6,0	0,18
L P3, мс	434,80 ± 32,82	379,80 ± 15,88	6,0	0,18
A P3, мкВ	9,20 ± 1,62	15,00 ± 3,11	6,0	0,17

их значимого сокращения с возрастом, предполагает снижение объема оперативной памяти и концентрации активного внимания у детей с ЦП, несмотря на минимальный двигательный дефицит.

При исследовании влияния формы ЦП на показатели КВП, у детей с диплегией выявлено статистически значимое увеличение латентности компонентов P2 ($U = 4$, $p < 0,05$), N2 ($U = 2$, $p < 0,05$) и P3 ($U = 4$, $p < 0,05$), что

подразумевает большую сохранность вышеуказанных когнитивных функций у детей со спастической гемиплегией (табл. 3).

При анализе заключений магнитно-резонансных томограмм детей с ЦП выявлены следующие нейровизуализационные паттерны: перивентрикулярная лейкопатия (ПВЛ, 14 пациентов), фокальное кортикальное повреждение (15 пациентов), пороки развития головного мозга (1 пациент), повреждение структур мозжечка (2 пациента) или мозолистого тела (15 пациентов), а также наружная или внутренняя гидроцефалия (15 пациентов). Изучение взаимосвязи изменений параметров когнитивных ВП с поражением источников их генерации — системы базальных ганглиев — не проведено ввиду единичной представленности таких изменений в основной группе. Представляется целесообразным анализ влияния изменения мозолистого тела, как основной связующей межполушарной структуры, и гидроцефального синдрома на параметры КВП. В табл. 4 и 5 отражены изменения КВП у детей с поражением мозолистого тела и гидроцефальным синдромом.

Статистически значимое влияние изменений мозолистого тела на параметры КВП не выявлено, тогда как у детей с гидроцефальным синдромом отмечалось значимое удлинение компонентов длиннотентных слуховых ВП. В этой связи поиск структурно-функциональных коррелятов возможен при увеличении выборки детей с ЦП и описании большего числа структурных изменений.

Обсуждение

Исследования, посвященные анализу когнитивных ВП у детей с церебральным параличом, отсутствуют в доступной литературе. В отдельных работах показано значимое удлинение латентности компонентов длиннотентных акустических ВП у детей с речевыми нарушениями и задержкой психического развития в рамках синдрома Дауна [6, 7]. Крупномасштабный метаанализ публикаций по возрастной динамике компонента P300 у здоровых детей и взрослых (2811 участников в возрасте 6–87 лет) выявил статистически значимое снижение латентности пика в возрасте до 22 лет с последующим ее плавным ростом, и увеличение его амплитуды до 16 лет, с последующим медленным ее снижением [12, 13]. Продемонстрированное в рамках настоящего исследования отсутствие значимой корреляции параметров КВП, в том числе латентности P300, с возрастом детей с ЦП по сравнению с контрольной группой,

может указывать на объективное замедление развития психических процессов (объем оперативной памяти и концентрация активного внимания), обусловленное слуховой дизафферентацией на корковом уровне. Выявленное статистически значимое увеличение латентности корковых слуховых ВП и последующих когнитивных компонентов у детей с ЦП без клинически выраженных когнитивных нарушений, по сравнению с контрольной группой, свидетельствует о морфофункциональной незрелости соответствующих структур головного мозга у данной группы пациентов. Таким образом, представляется целесообразным планирование дальнейших исследований, направленных на установление корреляции показателей КВП с глубиной когнитивного дефицита, определение чувствительности и специфичности методики и оценку возможности использования КВП при проведении рутинного нейропсихологического тестирования детей с ЦП. Оценка степени когнитивных нарушений должна проводиться с применением инструментов, адаптированных для детей с моторным и сенсорным дефицитом, например, шкалы MMFC или адаптированного опросника Бэйли [9].

Показано также значимое удлинение компонентов длиннотентных акустических ВП у детей с ЦП в форме спастической диплегии и с наличием сопутствующих речевых нарушений. Поскольку группа детей с ЦП была представлена пациентами с легким моторным дефицитом (уровень GMFCS 1), для определения корреляции параметров КВП с глубиной когнитивных нарушений и степенью двигательного дефицита необходимы повторные исследования с большей выборкой пациентов. Показанная структурно-функциональная взаимосвязь между изменениями в виде гидроцефального синдрома и латентностью когнитивных компонентов длиннотентных слуховых ВП ввиду ограниченного размера выборки также должна быть воспроизведена в повторных исследованиях.

Заключение

У детей с церебральным параличом выявлено статистически значимое замедление формирования когнитивных функций, ведущее к функциональной незрелости корковых структур по сравнению со здоровыми детьми. Методика регистрации и анализа КВП потенциально применима для объективной оценки степени когнитивного дефицита у детей с ЦП. Полученные субклинические изменения необходимы для раннего планирования реабили-

литационных мероприятий, направленных на предотвращение клинически значимого отставания когнитивных функций от сверстников (разработка физиологических двигательных паттернов, методики биологической обратной связи, групповая и индивидуальная психологическая коррекция, инклюзивное образование), и, соответственно, повышение качества жизни, что требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). — Иваново: ПресСто, 2011. [Gnezditskiy VV, Korepina OS. Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudeniy). Ivanovo: PresSto; 2011. (In Russ.)]
2. Торопина Г.Г. Вызванные потенциалы: руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. [Toropina GG. Vyzvannye potentsialy: rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.)]
3. Немкова С.А. Детский церебральный паралич: современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств. — М.: Медпрактика, 2013. [Nemkova SA. Detskiy tserebral'nyy paralizh: sovremennyye tekhnologii v kompleksnoy diagnostike i reabilitatsii kognitivnykh rasstroystv. Moscow: Medpraktika; 2013. (In Russ.)]
4. cpup.se [Internet]. Assessment form Pediatric Neurology. CPUP 2013 [cited 06 Aug 2019]. Available from: http://cpup.se/wp-content/uploads/2014/08/Assessment_formCPUP_Pediatric_Neurology140804.pdf.
5. Delacy MJ, Reid SM. Australian Cerebral Palsy Register G. Profile of associated impairments at age 5 years in Australia by cerebral palsy subtype and Gross Motor Function Classification System level for birth years 1996 to 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58 Suppl 2:50-56. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13012>.
6. Gregory L, Rosa RFM, Zen PRG, Sleifer P. Auditory evoked potentials in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(1):68-74. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38520>.
7. Leite RA, Wertzner HF, Goncalves IC, et al. Auditory evoked potentials: predicting speech therapy outcomes in children with phonological disorders. *Clinics*. 2014;69(3):212-218. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(03\)12](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(03)12).
8. Lidbeck C, Bartonek A, Yadav P, et al. The role of visual stimuli on standing posture in children with bilateral cerebral palsy. *BMC Neurol*. 2016;16(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0676-2>.
9. Morgan C, Honan I, Allsop A, et al. Psychometric Properties of Assessments of Cognition in Infants With Cerebral Palsy or Motor Impairment: A Systematic Review. *J Pediatr Psychol*. 2019;44(2):238-252. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsy068>.
10. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.
11. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD005495. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005495.pub4>.
12. Tsai ML, Hung KL, Tao-Hsin Tung W, Chiang TR. Age-changed normative auditory event-related potential value in children in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(5):245-252. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.01.009>.
13. van Dinteren R, Arns M, Jongsma ML, Kessels RP. P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e87347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087347>.

■ Информация об авторах

Виталий Витальевич Дульнев — очный аспирант кафедры нервных болезней и восстановительной медицины ФДПО и ординатуры, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; врач-невролог Центра детской неврологии и медицинской реабилитации, ГБУЗ КДБ № 2. E-mail: mouzer09@gmail.com.

Любовь Александровна Аврасина — заочный аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом менеджмента ФДПО и ординатуры; врач-невролог, врач функциональной диагностики ГБУЗ ДОКБ г. Тверь. E-mail: palada08@mail.ru.

■ Information about the authors

Vitaliy V. Dulnev — Postgraduate, Department of Nervous Diseases and Rehabilitation Medicine, Faculty of Additional Professional Education of Internship and Residency, Tver State Medical University, Neurologist of the Center of Child Neurology and Medical Rehabilitation, Children's Clinical Hospital No. 2, Tver, Russia. E-mail: mouzer09@gmail.com.

Lubov A. Avrasina — Postgraduate, Department of Public Health and Healthcare with the Course of Management, Faculty of Additional Professional Education of Internship and Residency, Neurologist, doctor of Functional diagnostics of Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia. E-mail: palada08@mail.ru.