

УДК 616.832–004.2:612.014.42

Оригинальная статья

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ АКТИВНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

И. Е. Повереннова — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **А. В. Захаров** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **Е. В. Хивинцева** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук.

MULTIMODAL EVOKED POTENTIAL IN MONITORING ACTIVITY RELAPSING AND REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

I. E. Poverennova — Samara State Medical University, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, Doctor of Medical Sciences; **A. V. Zakharov** — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **E. V. Khivintseva** — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 19.02.2018 г.

Дата принятия в печать — 01.03.2018 г.

Повереннова И. Е., Захаров А. В., Хивинцева Е. В. Мультимодальные вызванные потенциалы в диагностике активности течения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (1): 157–160.

Цель: изучение мультимодальных вызванных потенциалов (МВП) в группе с активным течением рассеянного склероза (РС) и в группе пациентов с РС без обострений в течение 12 месяцев наблюдения. **Материал и методы.** В исследование включены 32 пациента с установленным диагнозом: «клинически достоверный рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение». Проводилась оценка статуса по шкале EDSS. Всем больным проведено исследование МВП. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 месяцев. Все обследованные пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия обострений заболевания к концу периода наблюдения. **Результаты.** МВП показывают неоднозначные данные относительно активности рассеянного склероза. Наибольшую корреляцию с активностью течения рассеянного склероза показывают стволовые вызванные потенциалы. **Заключение.** Данное исследование является начальным этапом работы по поиску инструмента прогнозирования течения заболевания у пациентов с РС. Увеличение группы испытуемых и включение в анализ структурных изменений центральной нервной системы по данным магнитно-резонансной томографии позволят увеличить информативность прогнозирования.

Ключевые слова: рассеянный склероз, обострение рассеянного склероза, расширенная шкала инвалидизации, мультимодальные вызванные потенциалы.

Poverennova IE, Zakharov AV, Khivintseva EV. Multimodal evoked potential in monitoring activity relapsing and remitting multiple sclerosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (1): 157–160.

The *aim* of the study was to examine multimodal evoked potential in patients with or without relapse multiple sclerosis during 12 month. **Material and Methods.** The study included 32 patients with established diagnosis of clinically significant multiple sclerosis, a relapsing-remitting course. The EDSS score was evaluated. All patients underwent a study of multimodal evoked potential. All examined patients were divided into 2 groups depending on the relapse multiple sclerosis by the end of the year. **Results.** Multimodal evoked potentials show ambiguous data on the activity of multiple sclerosis. The greatest correlation with subsequent activity of multiple sclerosis is shown by stem evoked potentials. **Conclusion.** This study is the initial stage in the search for a tool for predicting the course of the disease in patients with multiple sclerosis. An increase in the group of subjects and inclusion in the analysis of structural changes in the central nervous system according to magnetic resonance imaging probably will increase the information content of predictions.

Key words: multiple sclerosis, relapse of multiple sclerosis, expanded disability status scale, multimodal evoked potential.

Введение. Мультимодальные вызванные потенциалы (МВП), по данным некоторых исследований, касающихся пациентов с рассеянным склерозом (РС), позволяют осуществлять контроль заболевания и прогнозировать прогрессирование инвалидизации. Эти исследования показывают перспективность использования методики мультимодальной регистрации вызванных потенциалов (ВП) при оценке прогноза заболевания и эффективности его лечения тем или иным препаратом, изменяющим течение заболевания. Недостатком проведенных исследований является малочисленность групп испытуемых, а также отсутствие линейных зависимостей показателей с активностью заболевания. Поиск прогностических маркеров позволит сформировать представление об активности течения заболевания в краткосрочной перспективе наблюдения.

В качестве основных маркеров или параметров МВП, положенных в основу данного анализа, выступают латентности и амплитуды основных пиков,

отражающие количественные характеристики [1]. Отдельные исследования посвящены качественному анализу, например изменению формы ВП или выпадению каких-либо из их компонентов [2]. Несмотря на кажущуюся доступность и перспективность использования МВП в оценке процесса демиелинизации при РС в виде некоего интегрирующего показателя, применение этой методики на данный момент не находит широкого распространения в рутинной медицинской практике. Очевидно, данный факт в первую очередь связан с недостаточным количеством данных, касающихся информативности данной методики, и, что самое важное, с ее неспецифичностью при оценке патологических процессов, протекающих в центральной нервной системе. Наибольший интерес вызывает анализ МВП при ранних формах заболевания, а именно при монофокальном или мультифокальном клинически изолированном синдроме (КИС) или при радиологически изолированном синдроме (РИС). В данной ситуации имеются трудности по сбору данных, так как эти формы РС не так часто встречаются в популяции или не фиксируются специалистами как первая атака демиелинизирующего заболевания.

Ответственный автор — Захаров Александр Владимирович
Тел.: +7(917)1620301
E-mail: zakharov1977@mail.ru

Проводилось сравнение рецидивирующе-ремиттирующей (РРРС) и первично-прогредиентной (ППРС) форм РС методом количественного и полуквадратного анализа МВП [3, 4]. Данное исследование демонстрирует клиническую значимость краткосрочных изменений МВП, что может, в частности, использоваться для оценки эффективности терапии препаратами, изменяющими течение РС [5, 6]. Так, наблюдались корреляции между баллом по шкале EDSS (англ. Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки степени инвалидизации) в краткосрочной перспективе и количественными показателями МВП ($p < 0,001$ с индексом корреляции 0,46). В предлагаемых моделях, положенных в основу регрессионного анализа, легли количественные и полуквадратные характеристики МВП, а также уровень EDSS на этапе начала наблюдения. В данных исследованиях использовались только зрительные, соматосенсорные и вызванные потенциалы в ответ на магнитную стимуляцию.

Несмотря на это, вызванные потенциалы показывают свою высокую степень корреляции относительно выраженности симптомов отдельных функциональных систем [7]. Количественная оценка отдельных ВП в краткосрочных и продленных наблюдениях показывает недостаточную чувствительность в прогнозировании течения РС при различных формах заболевания [8, 9], а также в достоверной корреляции с прогрессированием инвалидизации по шкале EDSS [10].

Цель: изучение МВП в группе пациентов с активным течением РС и в группе без обострений в течение 12 месяцев наблюдения.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии с международным стандартом качества научных исследований (Good Clinical Practice). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

В дизайне исследования было два контакта с пациентами. Во время первого контакта проводилось неврологическое исследование и регистрация МВП. Второй визит проводился в виде телефонного контакта через 12 месяцев от включения в исследование. Целью финального визита была оценка активности заболевания по данным анамнеза в течение последнего года. Основным условием включения в исследование было наличие РРРС в соответствии с критериями МакДональда 2010 г., а также отсутствие активности заболевания в течение, как минимум, предшествующего месяца до включения в исследование. Несмотря на стабильное состояние, предшествующее включению в исследование, все пациенты имели активное течение заболевания, что подразумевало наличие, как минимум, одного обострения за последний год или двух обострений за последние два года.

Неврологический осмотр включал оценку неврологического статуса по шкале EDSS [11]. Регистрация МВП проводилась в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинических нейрофизиологов [12]. Осуществлялась регистрация акустических стволовых *вызванных потенциалов* (АСВП), зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн (ЗВПШП) и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) при стимуляции n. medianus. Регистрацию МВП осуществляли с помощью аппарата «Нейрон-спектр-5» компании «Нейрософт».

Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия

22.0, SPSS, Chicago IL). В качестве статистических методов оценки выборок на предмет нормального распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. При отсутствии нормального характера распределения сравниваемых групп использовали непараметрический метод сравнения двух независимых групп, метод Манна — Уитни. Корреляции между данными, не всегда имеющими нормальное распределение, проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Все пациенты, включенные в исследование, по его окончании были разделены на две группы, относительно которых и проводился анализ. Пациенты первой группы не имели обострения заболевания в течение 12 месяцев наблюдения, у пациентов второй группы наблюдалось, как минимум, одно обострение заболевания. Ни у одного из пациентов за все время наблюдения не произошло трансформации рецидивирующе-ремиттирующего РС во вторично-прогредиентную форму заболевания (ВПРС). Клинико-демографические характеристики исследуемых групп пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп сравнения

Показатели	Первая группа (n=19)	Вторая группа (n=13)
Возраст, годы	37 [27; 48]	29 [26; 37]
Возраст начала заболевания, годы	29 [22; 38]	28 [23; 35]
Общее количество обострений	2 [2; 2]	3 [2; 3]
Количество обострений за год / 2 года	1 [1; 1] / 1 [1; 1]	1 [1; 2] / 2 [2; 3]
Соотношение М: Ж	1: 1,4	1: 1,3

Как видно, изучаемые группы сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. Обращает на себя внимание некоторое увеличение количества обострений в анамнезе (до включения в исследование) у пациентов второй группы, с активным течением РС относительно группы без обострений: 3 [2; 3] и 2 [2; 2] соответственно. Данное наблюдение не имеет значительной новизны, особенно если учесть, что пациенты, участвующие в исследовании, вследствие разных причин не получали терапию препаратами, изменяющими течение РС, что не было связано с дефектом оказания им медицинской помощи. Можно считать, что заболевание, активное в период включения в исследование, продолжало сохранять свою активность и по истечении периода наблюдения. В табл. 2 представлены данные неврологического статуса пациентов двух сравниваемых групп.

Статистически достоверных различий в выраженности неврологического дефицита у пациентов как в интегрирующем показателе (EDSS), так и по отдельным функциональным системам не выявлено. Таким образом, очевидно, что наличие активности заболевания, являющееся детерминантом в исследуемой популяции, не является фактором, влияющим на выраженность неврологического дефицита. Это важно и при последующем проведении МВП. Выраженная симптоматика в той или иной функциональной системе приводит к определенным трудностям при оценке с помощью ВП (по количественной оценке параме-

Таблица 2

Характеристика неврологического статуса пациентов на момент включения в исследование

Показатели	Первая группа (n = 19)	Вторая группа (n = 13)
EDSS	2 [2; 2,5]	1,5 [1,5; 3,0]
Зрительная функция	0 [0; 0]	0 [0; 1]
Стволовая функция	0 [0; 1]	0 [0; 1]
Пирамидная функция	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Мозжечковая функция	1 [1; 1]	1 [0; 1]
Чувствительная функция	1 [0; 1]	1 [1; 2]
Функция тазовых органов	0 [0; 0]	0 [0; 1]
Высшие корковые функции	0 [0; 0]	0 [0; 1]

Таблица 3

Основные параметры ЗВПШП двух сравниваемых групп

Группа	Латентности (мс)				
	P50	N75	P100	N145	P200
Первая	65,7 [50,6; 82,6]	89,2 [77,2; 100,1]	115,6 [101,7; 124,0]	165,6 [148,5; 186,7]	210,4 [193,7; 225,2]
Вторая	68,5 [47,9; 82,0]	87,7 [74,6; 104,0]	122,0 [104,0; 138,0]	158,0 [143,0; 168,0]	210,0 [190,0; 217,0]
p	0,98	0,84	0,84	0,29	0,15

Примечание: p — коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 4

Основные параметры АСВП двух сравниваемых групп

Группа	Латентности (мс)								
	I	II	III	IV	V	VI	I-III	III-V	I-V
Первая	1,6 [1,5; 1,8]	2,7 [2,6; 3,0]	3,6 [3,4; 3,9]	4,9 [4,7; 5,3]	5,7 [5,5; 5,9]	7,2 [6,6; 7,8]	2,0 [1,8; 2,2]	2,0 [1,8; 2,3]	4,1 [3,8; 4,3]
Вторая	1,9 [1,7; 2,2]	2,9 [2,8; 3,1]	3,9 [3,7; 4,1]	5,0 [4,9; 5,2]	5,7 [5,5; 5,9]	7,0 [6,8; 7,4]	1,9 [1,7; 2,1]	1,7 [1,3; 2,0]	3,8 [3,7; 4,0]
p	0,02	0,23	0,65	0,29	0,97	0,73	0,72	0,19	0,03

Примечание: p — коэффициент корреляции Спирмена.

тров основных пиков ВП вследствие их выраженной деформации или в крайнем варианте их деградации).

В табл. 3 представлены основные пики, формирующиеся при проведении ЗВПШП.

Все параметры ВП, представленные в табл. 3, делатерализованы, так как при двусторонней стимуляции отбирались только данные, имеющие максимальное патологическое отклонение. При нормальных латентностях ВП в исследование включены параметры, превышающие 10% от значений, получаемых при стимуляции противоположной стороны. Несмотря на свою информативность в детекции процесса демиелинизации, при поражении зрительной системы, как на уровне зрительного нерва, так и на постхиазмальном уровне, статистически достоверных корреляций между латентностями отдельных пиков не получено. Это не связано с минимальной степенью поражения зрительной системы по данным неврологического осмотра, так как латентности, например, пика P100 показывают наличие демиелини-

зации как в первой, так и во второй группе обследуемых.

В табл. 4 отображены данные АСВП. АСВП являются ВП «ближнего поля» и обязаны своему появлению деятельности структур ствола головного мозга. Интерпретировать увеличение латентности I пика, за генерацию которого ответственны клетки улитки и дистального отдела слухового нерва, в рамках данного исследования затруднительно. Это наблюдение, возможно, связано с погрешностью малых выборок пациентов, включенных в исследование, так как значение латентности данного пика находилось в нормальных пределах у обеих групп пациентов (норма $1,75 \pm 0,4$).

Более значимо наличие увеличенной межпиковой латентности I-V, что не только типично для РС, но как единственное значение имеет статистически достоверный коэффициент Спирмена, что показывает заинтересованность стволовых структур головного мозга в функциональном детерминизме пациентов с активным и стабильным течением РППС. Пока нель-

Основные параметры ССВП n. medianus сравниваемых групп

Группа	Латентности (мс)		
	N9	N11	N13
Первая	9,1 [8,6; 9,5]	10,5 [10,0; 11,1]	12,5 [11,8; 13,1]
Вторая	8,8 [8,4; 9,6]	10,6 [10,1; 11,2]	12,9 [12,0; 13,7]
p	0,35	0,55	0,70

Примечание: p — коэффициент корреляции Спирмена.

зя точно утверждать, на каком именно участке слухового тракта данные изменения имеют наибольшую чувствительность. В табл. 5 представлены данные, полученные в результате стимуляции n. medianus. Включены в исследование только пики, формируемые генераторами не выше каудальных отделов ствола головного мозга (пик N13 генерируется максимально рострально расположенной структурой, а именно, ядром Голля — Бурдаха).

Не выявлено также статистически достоверных различий в параметрах ССВП в группах сравнения.

Обсуждение. Доступность клинического использования МВП в последние годы повлекла за собой появление публикаций по использованию данной методики в прогнозе заболеваний, сопровождающихся демиелинизацией или аксональным повреждением центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, данная методика оценивает функциональные изменения, происходящие в ЦНС, до появления структурных дефектов, визуализируемых с помощью, например, МРТ. Именно поэтому МВП, возможно, имеют большой потенциал именно для краткосрочной оценки течения РС, а также для прогнозирования трансформации ранних форм заболевания (КИС и РИС) в клинически достоверный рассеянный склероз или в переходе РППС в ВППС.

В проведенном исследовании, несмотря на небольшую выборку, показана статистически достоверная зависимость между активностью заболевания и наличием увеличения межпиковой латентности по данным АСВП. При этом только увеличение латентности через все структуры ствола, а не латентности отдельных пиков АСВП имеют достоверную корреляцию. Это можно интерпретировать клинически как значимость поражения ствола в прогрессировании заболевания у пациентов с РППС. При этом такие изменения не обязательно возникают на ранних этапах заболевания или при мягком течении РС. АСВП позволяют выявить субклинические проявления демиелинизации, что делает их использование особенно ценным при отсутствии явных клинических симптомов, а также для объективации диссеминации процесса демиелинизации в пространстве и времени.

Заключение. Вызванные потенциалы по своей универсальности в оценке функционального состояния ЦНС имеют большой потенциал для прогнозирования течения РС в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Проведенное исследование показывает наличие корреляций между количественными характеристиками ВП отдельных модальностей и активностью течения РППС. Дальнейшие перспективы по поиску прогностических маркеров активности заболевания, в том числе пригодных для использования в краткосрочной перспективе, очевидно, должны

охватывать оценку не только функций нервной системы по данным МВП, но и структурных изменений по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов — А. В. Захаров, И. Е. Повереннова; получение данных и написание статьи — А. В. Захаров, Е. В. Хивинцева, И. Е. Повереннова; обработка данных — А. В. Захаров; утверждение рукописи для публикации — И. Е. Повереннова.

References (Литература)

1. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 58–65.
2. Invernizzi P, Bertolasi L, Bianchi MR, Turatti M, Gajofatto A, Benedetti MD. Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score. *J Neurol* 2011; 258: 1933–9.
3. Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Electrophysiological markers and predictors of the disease course in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 51–6.
4. Schlaeger R, Schindler C, Grise L, et al. Monitoring multiple sclerosis by multimodal evoked potentials: Numerically versus ordinal scaled scoring systems. *Clinical Neurophysiology* 2014; 127 (3): 1864–71.
5. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5: 463–6.
6. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1030–5.
7. Di Maggio G, Santangelo R, Guerrieri S, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2014; 20: 1342–7.
8. Sater RA, Rostami AM, Galetta S, et al. Serial evoked potential studies and MRI imaging in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 171: 79–83.
9. Margaritella N, Mendozzi L, Tronci F, et al. The evoked potentials score improves the identification of benign MS without cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1423–5.
10. Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2162–8.
11. Kappos L, Lechner-Scott J, Wu S. *Neurostatus.net*. 2007. Available at: <http://www.neurostatus.net>. (10.03.2018).
12. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, et al. Somatosensory evoked potentials / The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 79–90.