

## Мультимодальные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике энцефалита, диссеминированного энцефаломиелимита и рассеянного склероза у детей

Е.Ю. Скрипченко<sup>1, 2</sup>, А.В. Климкин<sup>3</sup>, В.Б. Войтенков<sup>3</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1, 3</sup>, А.В. Суровцева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9;

<sup>3</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9

Контакты: Наталья Викторовна Скрипченко snv@niidi.ru

**Введение.** Неуклонный рост в педиатрической популяции числа заболеваний центральной нервной системы, таких как энцефалиты (ЭФ), острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) и рассеянный склероз (РС), схожесть их клинических проявлений в дебюте, отсутствие универсальных критериев дифференциальной диагностики и возможность трансформации ОДЭМ в РС в случае поздней диагностики и неадекватного лечения обуславливают актуальность изучения данной проблемы.

**Цель исследования** — представить характеристику, диагностические и прогностические возможности мультимодальных вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) у детей с ЭФ, ОДЭМ и РС.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 200 детей: 50 с РС (средний возраст  $14,0 \pm 3,7$  года), 50 с ОДЭМ (средний возраст  $14,0 \pm 3,5$  года), 50 с ЭФ (средний возраст  $12,0 \pm 2,2$  года) и 50 детей группы сравнения (средний возраст  $14,0 \pm 3,1$  года). Всем пациентам проведены неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография головного мозга, исследования с использованием зрительных вызванных потенциалов, акустических стволовых вызванных потенциалов, когнитивных вызванных потенциалов на слуховой стимул Р300, соматосенсорных вызванных потенциалов, а также диагностическая ТКМС.

**Результаты.** Установлено, что в острый период ЭФ амплитуда Р37–N45  $< 0,7$  мкВ и амплитуда коркового вызванного моторного ответа с т. abductor hallucis  $< 0,1$  мВ указывают на неблагоприятный исход с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания. При исследовании зрительных вызванных потенциалов у детей с диагнозом ОДЭМ увеличенный латентный период Р100  $> 124$  мс может указывать на дальнейший исход ОДЭМ в РС. Значение латентного периода Р100  $> 132$  мс и отсутствие коркового вызванного моторного ответа с т. abductor hallucis в дебюте РС указывают на высокий риск прогрессирования заболевания и дальнейшей инвалидизации.

**Выводы.** ТКМС и исследование мультимодальных вызванных потенциалов мозга с учетом показателей проведения и амплитудных параметров ответов позволяют определять характер, тяжесть поражения головного мозга, выявлять субклинические нарушения функции центральной нервной системы, проводить мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать различные исходы при ЭФ, ОДЭМ и РС у детей.

**Ключевые слова:** энцефалит, диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, вызванные потенциалы мозга, транскраниальная магнитная стимуляция, дети

**Для цитирования:** Скрипченко Е.Ю., Климкин А.В., Войтенков В.Б. и др. Мультимодальные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике энцефалита, диссеминированного энцефаломиелимита и рассеянного склероза у детей. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):20–33.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-20-33

MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS AND TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN DIAGNOSTICS OF CHILDREN WITH ENCEPHALITIS, ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS

E. Yu. Skripchenko<sup>1, 2</sup>, A. V. Klimkin<sup>3</sup>, V. B. Voitenkov<sup>3</sup>, N. V. Skripchenko<sup>1, 3</sup>, A. V. Surovtseva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Human Brain named after N.P. Bekhtereva, Russian Academy of Sciences;

9 Acad. Pavlova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

<sup>3</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9 Prof. Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Background.** The growing incidence of such central nervous system disorders as encephalitis (EP), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and multiple sclerosis (MS) in pediatric population, similarity of their clinical manifestations at the onset, lack of universal diagnostic criteria and the risk of ADEM transformation into MS in the case of late diagnosis and inadequate treatment suggest the importance of this problem.

**Objective:** to evaluate diagnostic and prognostic value of multimodal evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) in children with EP, ADEM and MS.

**Materials and methods.** The study included 200 participants: 50 children with MS (mean age  $14.0 \pm 3.7$  years), 50 children with ADEM (mean age  $14.0 \pm 3.5$  years), 50 children with EP (mean age  $12.0 \pm 2.2$  years) and 50 controls (mean age  $14.0 \pm 3.1$  years). All patients underwent neurological examination, magnetic resonance imaging of the brain, diagnostic TCMS and assessment of visual evoked potentials, brainstem auditory evoked potentials, cognitive evoked potentials P300 to an auditory stimulus and somatosensory evoked potentials.

**Results.** We found that the P37–N45 amplitude  $<0.7 \mu V$  and the amplitude of the cortical evoked motor response from the m. abductor hallucis  $<0.1 mV$  in the acute period of EP are associated with unfavorable outcomes with focal neurological symptoms of varying severity 6 month after disease onset. Assessment of visual evoked potentials in children with ADEM demonstrated that increased P100 latency ( $>124 msec$ ) is a risk factor for ADEM transformation into MS. The P100 latency  $>132 msec$  and lack of cortical evoked motor response from the m. abductor hallucis at MS onset indicate a high risk of disease progression and further development of disability.

**Conclusion.** TCMS and assessment of multimodal evoked potentials (with estimating response amplitudes) allow determining the nature and severity of brain lesions, detecting subclinical dysfunction of the central nervous system, monitoring of the recovery processes and predicting outcomes in children with EP, ADEM and MS.

**Key words:** encephalitis, disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, evoked potentials of brain, transcranial magnetic stimulation, children

**For citation:** Skripchenko E.Yu., Klimkin A.V., Voitenkov V.B. et al. Multimodal evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in diagnostics of children with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(1):20–33.

## Введение

В последние годы в педиатрической популяции в 2 раза возросла частота органических поражений центральной нервной системы (ЦНС), связанных как с воспалительными, так и с гипоксически-ишемическими процессами, следствием которых является демиелинизация и/или дегенерация нервных волокон [17]. Энцефалиты (ЭФ), острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) и рассеянный склероз (РС) являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС у детей. Тяжесть поражения нервной системы, быстрота развития заболевания, высокая (4–30 %) летальность и частота инвалидизации у детей обуславливают актуальность их изучения [15]. Наличие общих причинно-значимых факторов, ряда универсальных патогенетических механизмов, схожесть клинических проявлений в дебюте заболевания, отсутствие абсолютных диагностически значимых критериев обуславливают необходимость своевременной дифференциальной диагностики для выбора тактики ведения в остром периоде заболевания, что определяет его исход.

ЭФ встречаются в любом возрасте, однако преобладают у детей 4–6 лет (до 27,5 % случаев) и 13–17 лет (до 31,9 %) [8]. В этиологии ЭФ до 80–89 % занимают вирусы. Течение ЭФ у детей, как правило, острое – в 56,7 % случаев, в 19,7 % – затяжное, а у 23,6 % детей отмечается хроническое течение заболевания [7]. Хронические ЭФ в 63 % случаев имеют место у детей старше 13 лет, отличаются

волнообразным течением, стойким сохранением и/или нарастанием морфологического дефицита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и при отсутствии этиотропной терапии заканчиваются тяжелой инвалидизацией с возможным летальным исходом. Частота инвалидизации при ЭФ составляет около 15 %, однако у детей раннего возраста достигает 30 % [21]. Наиболее частыми заболеваниями детей и подростков являются ОДЭМ и рецидивирующе-ремиттирующий РС. ОДЭМ, также называемый постинфекционным энцефаломиелитом и иммуноопосредованным энцефаломиелитом, представляет собой мультифокальное однофазное (в редких случаях мультифазное) воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором в патологический процесс вовлекаются несколько областей белого вещества (редко – серое вещество и спинной мозг), и чаще наблюдается после недавних (спустя 1–2 нед) вирусных или бактериальных инфекций или (реже) после вакцинации, хотя конкретный этиологический агент верифицируется не всегда [12]. Заболеваемость ОДЭМ в педиатрической популяции колеблется от 0,07–0,40 случая на 100 тыс. детей в год. В отличие от РС, ОДЭМ и ЭФ в большинстве случаев при адекватной терапии заканчиваются полным выздоровлением [16]. При мультифазном течении ОДЭМ риск трансформации в РС составляет до 15–20 % [5]. Среди факторов, способствующих трансформации в РС, рассматривают женский пол, инфицированность

вирусом Эпштейна–Барр, низкий уровень витамина D, курение, наличие определенных генетических аллелей (HLA DRB1\*1501, рецепторы интерлейкина 2, интерлейкина 7) [6, 9, 11, 14]. Установление диагноза РС основывается прежде всего на клинических проявлениях и результатах МРТ-исследования, однако для уточнения диагноза часто требуются проведение МРТ в динамике, исследование цереброспинальной жидкости, аутоиммунное и генетическое тестирование. В связи с этим актуальным является поиск доступных неинвазивных диагностических методик, с помощью которых на ранних этапах возможно проведение дифференциального диагноза между различными заболеваниями, протекающими с органическим поражением нервной системы.

Общепризнано, что в структурной диагностике демиелинизирующего поражения ЦНС главенствующее место занимает МРТ-исследование, позволяющее устанавливать характер, локализацию и объем поражения ЦНС. Однако степень нарушения функции мозга при ЭФ связана с выраженностью не только структурных, но и функциональных нарушений, что требует дополнительного использования в диагностике методов функционального исследования ЦНС – метода мультимодальных вызванных потенциалов (ВП) головного мозга и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) [10]. Внедрение в неврологическую практику методов ВП и ТКМС значительно расширяет представления о функциональном состоянии как головного, так и спинного мозга.

Использование различных модальностей ВП повышает чувствительность в диагностике ОДЭМ и РС. Метод ВП основан на выделении ответов мозга на слуховые, зрительные или электрические стимулы и служит для объективного тестирования функций головного и спинного мозга, позволяет оценить локализацию и тяжесть поражения. Данный метод нашел широкое применение в диагностике проявлений РС с целью определения распространенности поражения мозга и прогрессирования заболевания даже при отсутствии клинических и МР-признаков обострения [13]. Одним из самых чувствительных объективных методов обнаружения процесса демиелинизации как проявления РС является метод зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) мозга [2, 4]. МРТ в режимах T1, T2 и T1 + гадолиний, а также клиническая картина считаются стандартом диагностики и мониторинга РС, однако данные нейровизуализации и клиническая картина заболевания могут различаться и демонстрировать так называемый функционально-анатомический парадокс [26]. ВП, напротив, хорошо коррелируют с функциональными нарушениями проводников спинного и головного мозга. Параметры латентного периода, амплитуды спинальных и корковых ВП имеют высокую чувствительность в обнаружении

демиелинизирующего и/или аксонального поражения ЦНС. Увеличение латентного периода наблюдается при демиелинизации, тогда как блок проведения или аксональное поражение проявляются снижением амплитуд ВП. В предыдущих исследованиях была показана положительная корреляционная связь ВП со степенью тяжести по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) у взрослых пациентов с РС [24, 25]. Однако при обзоре доступной литературы не было найдено данных о совокупном использовании методов ТКМС и мультимодальных ВП у детей в дифференциальной диагностике ЭФ, ОДЭМ и РС и прогнозировании их исходов.

**Цель исследования** – представить характеристику, диагностические и прогностические возможности мультимодальных ВП и ТКМС у детей с ЭФ, ОДЭМ и РС.

### Материалы и методы

В исследование были включены 200 детей: 50 с РС (средний возраст  $14,0 \pm 3,7$  года), 50 с ОДЭМ (средний возраст  $14,0 \pm 3,5$  года), 50 с ЭФ (средний возраст  $12,0 \pm 2,2$  года) и 50 детей группы сравнения (средний возраст  $14,0 \pm 3,1$  года). Все пациенты прошли подробное неврологическое обследование, МРТ головного мозга и полную нейрофизиологическую диагностику за период госпитализации в течение 30–45 дней от момента появления первых симптомов поражения ЦНС. В 66,3 % случаев при ЭФ был выявлен этиологический фактор. В этиологии энцефалитов до 67 % составляли вирусы, среди которых наибольшее значение имели герпесвирусы (43,1 %), в том числе вирусы простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, а также вирус варицелла-зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр (4,2 %), 10,5 % – вирус клещевого энцефалита, реже энтеровирусы (1,1 %), 6,3 % – боррелии. В 34,7 % случаев этиологию ЭФ верифицировать не удалось.

В группу ОДЭМ были включены только дети с клинической формой заболевания в виде ЭФ с острым и подострым началом. Клиническая картина определялась сочетанием нарушений в виде гемипареза (50 % случаев) или тетрапареза (25 %), атаксии мозжечкового (50 %), подкоркового (16,7 %) или сенситивного (8,4 %) типа, менингеального синдрома (75 %), общемозгового синдрома с угнетением сознания (68,9 %).

В группе РС клинически преобладали мозжечковые нарушения и нарушение поверхностной чувствительности, парезы выявлялись в 38 % случаев, нарушение функции черепных нервов – в 35 %. В 80 % случаев наблюдалась гиперрефлексия, и у 25 % пациентов выявлялись патологические кистевые и стопные знаки. В группе преобладали (55 %) дети с легкой степенью инвалидизации (до 2,5 балла по шкале EDSS), средняя степень (3,0–5,5 балла) отмечена у 25 %, тяжелая ( $\geq 6$  баллов) – у 20 % пациентов.

Всех пациентов, включенных в исследование, наблюдали в динамике от 1 до 2 лет с применением клинического, лабораторного и нейрорадиологического мониторинга. Для установления диагноза РС применяли международные критерии McDonald от 2010 г.

Пятьдесят детей без признаков поражения центральной или периферической нервной системы были включены в группу сравнения.

С целью изучения функционального состояния ЦНС всем детям проводили исследование мультимодальных ВП, таких как акустические коротколатентные стволовые ВП (АСВП), акустические когнитивные ВП P300 (КВП), ЗВП на реверсивный шахматный паттерн, коротколатентные соматосенсорные ВП (ССВП) по стандартной методике [4] на 4-канальном электромиографе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия). Также для оценки функциональных свойств мотонейронов головного мозга и проводящих свойств пирамидных трактов головного и спинного мозга проводили ТКМС.

Для регистрации АСВП применяли 2-канальную систему регистрации с использованием ипсилатерального и контралатерального отведений. Использовали монауральную стимуляцию через наушники короткими щелчками длительностью 0,1 мс прямоугольной формы с частотой подачи сигнала 11,1 Гц и интенсивностью сигнала на 60 дБ выше индивидуального порога слухового восприятия. При анализе АСВП рассчитывали межпиковые интервалы (МПИ) I–V, I–III, III–V, отражающие скорость проведения импульса по стволовым структурам мозга.

При исследовании ЗВП проводили стимуляцию реверсивным шахматным паттерном с размером ячейки 50°. Для регистрации ЗВП активный электрод располагали в проекции Oz, референтный электрод – в проекции Cz. При анализе учитывались амплитуда и латентность зрительного коркового потенциала P100.

При исследовании КВП на слуховой стимул использовали стандартную стимуляцию в ситуации случайно возникающего события и усреднения редких (значимых стимулов) и частых (незначимых стимулов) событий. Проводили бинауральную стимуляцию: длительность стимула – 50 мс, интенсивность – 80 дБ, период между стимулами – 1 с; частота тона для значимого стимула – 2000 Гц, вероятность – 20–30 %, для незначимого – 1000 Гц, вероятность – 70–80 %. Отведение производили электродами Cz, референтный электрод – ушной электрод A1, заземляющий электрод – Frz. Оценивали амплитуду P300 (N2–P3) в мкВ и латентность P300 в мс.

Исследование коротколатентных ССВП проводили при чрескожной электрической стимуляции срединного нерва на уровне запястья (ССВП *n. medianus*) и большеберцового нерва (ССВП *n. tibialis*) на уровне

медиальной лодыжки. Интенсивность стимуляции подбирали вручную так, чтобы было заметно движение больших пальцев кисти и стопы, и в среднем она составила от 5 до 10 мА, частота стимуляции – не более 2 Гц. Исследование ССВП на стимуляцию как срединного, так и большеберцового нервов у детей с ЭФ, РС, ОДЭМ проводили с сокращением числа стандартных отведений ввиду тяжести состояния детей, для облегчения переносимости процедуры использовали только 2 канала регистрации. При записи ССВП *n. medianus* на 1-м канале активный электрод располагали в проекции шейного позвонка C5, на 2-м – на голове на 2 см кзади от точек C3 и C4 международной системы «10–20 %». При регистрации ССВП *n. tibialis* на 1-м канале проводили запись потенциала поясничного утолщения N22 (активный электрод располагали над остистым отростком первого поясничного позвонка), на 2-м – коркового потенциала P37, отображающего уровень функциональной активности нейронов корковых проекционных зон стопы (активный электрод располагали в проекции Cz международной системы «10–20 %»). При анализе учитывали потенциалы N13 (потенциал шейного утолщения), N20 (потенциал нейронов корковых проекционных зон руки), P37 (корковый потенциал проекционных зон стопы), рассчитывали МПИ N13–N20 и N22–P37, показывающие скорость проведения импульса по центральным афферентным проводникам, или время центрального сенсорного проведения (ВЦСП).

ТКМС проводили согласно общепринятой стандартной методике [3]. Использовали транскраниальный магнитный стимулятор «Нейро-МСД» («Нейрософт», Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применяли миограф «Нейро-МВП 4» («Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировали вызванные моторные ответы (ВМО) с рук (*m. abductor pollicis brevis*) и ног (*m. abductor hallucis*). Рассчитывали и анализировали ВМО корковый, время центрального моторного проведения (ВЦМП) при исследовании мышц рук и ног.

Все пациенты или их родители дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные результаты сравнивали между группами. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica (StatSoft, США). Для оценки демографических показателей групп использовали описательные статистические методики. Для нормально распределенных параметров применяли *t*-критерий Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального, – тест Манна–Уитни. Наличие корреляционной связи между явлениями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. Величину  $p < 0,05$  расценивали как статистически достоверную.

Анализ диагностической значимости ВП осуществляли с использованием ROC-анализа пакета программ MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивали величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывали модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC >0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

### Результаты

Проведенное исследование показало, что при ЗВП на шахматный паттерн среднее значение латентного периода P100 у здоровых детей составило  $99,6 \pm 3,9$  мс, у детей в остром периоде ЭФ –  $101,6 \pm 4,1$  мс, у детей с ОДЭМ –  $112 \pm 6,8$  мс, у детей с РС –  $119,0 \pm 7,5$  мс (табл. 1). Наблюдалось достоверное увеличение латентного периода P100 у детей из групп ОДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ), амплитуда N75–P100 была достоверно меньше у детей в группах ЭФ и ОДЭМ ( $p < 0,01$ ).

Увеличение латентного периода у детей с РС и ОДЭМ по сравнению с группой сравнения принято расценивать как патогномичный признак демиелинизирующего поражения, снижение амплитуд – как симптом аксонопатии зрительных путей [22]. Таким образом, при дебюте РС наблюдается более тяжелая степень демиелинизации по сравнению с ОДЭМ, тогда как при ЭФ и ОДЭМ в дебюте отмечаются преимущественно проявления аксонопатии или нейронопатии. Такой перевес аксонопатии или нейронопатии при ЭФ и ОДЭМ наиболее вероятно может быть обусловлен тем, что в 45,9 % случаев для ЭФ и ОДЭМ было характерно острое начало с развитием общемозговой симптоматики и угнетением сознания до сопора уже в 1-е сутки заболевания, тогда как в дебюте РС на начальных стадиях заболевания преобладал процесс демиелинизации без проявлений вторичной аксонопатии [22].

По данным АСВП наблюдалось достоверное увеличение МПИ I–V, I–III и III–V у детей из групп ОДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 1). Отличием между группами ОДЭМ и РС было большее замедление у больных РС на понтомезэнцефальном уровне в виде увеличения МПИ III–V в среднем на 0,3 мс по сравнению с группой ОДЭМ ( $p < 0,05$ ). Замедление проведения по стволовым структурам головного мозга, выявленное в условиях нашего исследования, носило симметричный диффузный и неспецифический характер, с вовлечением центральных отделов слухового анализатора, без признаков поражения периферического отдела, что подтверждалось нормальными значениями амплитуды и латентного периода пика I. Использование АСВП у взрослых с РС и ОДЭМ показало, что в этом случае отклонения от нормы, как правило, являются унилатеральными,

чаще наблюдается удлинение латентностей и МПИ I–III и III–V [23]. В отличие от этих данных в нашем исследовании замедление проведения в 13 (96 %) случаях носило двусторонний характер. Результаты 2-го исследования АСВП (у пациентов с ОДЭМ в периоде реконвалесценции) продемонстрировали положительную динамику с уменьшением величины МПИ практически до нормальных значений у всех пациентов. Можно предполагать, что причинами нарушения проведения по стволу могут служить отек мозга и угнетение восходящей активирующей системы мозга (нарушение деятельности ретикулярной формации) [1]. Увеличение МПИ I–V АСВП выше 4,3 мс наблюдалось только в 13 % наблюдений. Амплитуда пика V по данным межамплитудного соотношения V/I АСВП была снижена у 36 % детей с ЭФ. В 46 % наблюдений при ЭФ отмечалось снижение амплитуды пика III, связанное с вовлеченностью в патологический процесс нейронов на уровне моста головного мозга.

По данным КВП на слуховой стимул наблюдалось достоверное уменьшение амплитуды P300 у детей в группах ЭФ, ОДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 1). Отличием между группами ЭФ, ОДЭМ и РС было большее уменьшение амплитуды P300 у детей с ЭФ и ОДЭМ ( $p < 0,05$ ). Латентный период P300 был достоверно увеличен только в группе детей с РС и в среднем на 22 мс превышал норму ( $p < 0,01$ ). Замедление скорости когнитивных процессов у больных РС в виде увеличения латентного периода P300 в нашем исследовании подтверждается данными других исследований с использованием КВП на слуховой стимул, что объясняется процессом демиелинизации [20]. В. S. Giesser и соавт. (1992) показали высокую корреляцию между латентностью P300 и когнитивными функциями у пациентов с РС, что характеризуется снижением визуальной и вербальной памяти, а также снижением рабочей оперативной памяти [19]. При ЭФ и ОДЭМ в большинстве случаев наблюдалось снижение оперативной памяти, тогда как скорость когнитивных процессов имела нормальные значения. Наиболее вероятно, как и по данным ЗВП, этот нейрофизиологический паттерн объясняется острым началом заболевания с развитием общемозговой симптоматики, часто с угнетением сознания, что указывает на общее угнетение возбудимости нейронов коры полушарий головного мозга и снижение активности аксонального транспорта [18].

Проведенное исследование показало, что при ССВП во всех группах по сравнению со здоровыми детьми достоверно уменьшалась амплитуда корковых потенциалов нейронов постцентральной извилины в зоне проекции ноги (P37–N45) и в зоне руки (N20–P25) ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 1). Большее уменьшение амплитуды корковых потенциалов наблюдалось в группе ОДЭМ. Отличие между группами было

**Таблица 1.** Показатели вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции в группах пациентов ( $M \pm m$ )

**Table 1.** Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in patient groups ( $M \pm m$ )

Показатель Parameter	Группа сравнения ( $n = 50$ ) Control group ( $n = 50$ )	Дети с энцефалитом ( $n = 50$ ) Children with encephalitis ( $n = 50$ )	Дети с острым диссеминированным энцефаломиелитом ( $n = 50$ ) Children with acute disseminated encephalomyelitis ( $n = 50$ )	Дети с рассеянным склерозом ( $n = 50$ ) Children with multiple sclerosis ( $n = 50$ )
<b>Зрительные вызванные потенциалы мозга:</b> Visual evoked brain potentials:				
латентный период P100, мс P100 latency, msec	99,6 ± 3,9	101,6 ± 4,1	112,0 ± 6,8*	119,0 ± 7,5*
амплитуда N75–P100, мкВ N75–P100 amplitude, $\mu$ V	11,8 ± 4,2	8,8 ± 1,9*	7,2 ± 2,8*	10,8 ± 3,2
<b>Акустические стволовые вызванные потенциалы:</b> Brainstem auditory evoked potentials				
МПИ I–III, мс I–III IPI, msec	1,87 ± 0,11	1,92 ± 0,26	2,30 ± 0,53*	2,10 ± 0,23*
МПИ III–V, мс III–V IPI, msec	1,75 ± 0,14	1,81 ± 0,18	2,10 ± 0,32*	2,40 ± 0,27*
МПИ I–V, мс I–V IPI, msec	3,87 ± 0,15	3,91 ± 0,19	4,2 ± 0,23*	4,30 ± 0,31*
<b>Когнитивные вызванные потенциалы на слуховой стимул P300:</b> Cognitive evoked potentials P300 to an auditory stimulus:				
латентность P300, значимый стимул, мс P300 latency, significant stimulus, msec	315,0 ± 6,3	314,0 ± 4,5	318,0 ± 8,1	337,0 ± 9,8*
амплитуда P300 (N2–P3), значимый стимул, мкВ P300 amplitude (N2–P3), significant stimulus, $\mu$ V	11,1 ± 1,2	7,2 ± 2,3*	6,4 ± 2,6*	8,4 ± 1,3*
<b>Соматосенсорные вызванные потенциалы:</b> Somatosensory evoked potentials:				
МПИ N13–P20, мс N13–P20 IPI, msec	6,1 ± 1,2	6,3 ± 1,5	6,6 ± 1,7	7,6 ± 2,4*
МПИ N22–P37, мс N22–P37 IPI, msec	16,5 ± 1,6	21,2 ± 1,2*	22,3 ± 2,3*	24,1 ± 3,5*
амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, $\mu$ V	9,2 ± 5,2	3,7 ± 2,1*	1,7 ± 2,1*	3,3 ± 1,5*
амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, $\mu$ V	6,3 ± 4,1	2,1 ± 1,5*	0,8 ± 0,4*	1,8 ± 0,7*
<b>Транскраниальная магнитная стимуляция:</b> Transcranial magnetic stimulation:				
корковый ВМО <i>m. abductor pollicis brevis</i> , мВ cortical EMR from the <i>m. abductor pollicis brevis</i> , $\mu$ V	3,7 ± 1,6	3,2 ± 2,6	3,3 ± 1,9	3,5 ± 1,5
корковый ВМО <i>m. abductor hallucis</i> , мВ cortical EMR from the <i>m. abductor hallucis</i> , $\mu$ V	1,5 ± 0,1	0,9 ± 0,7*	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,3
ВЦМП руки, мс CMCT to the arm, msec	8,7 ± 1,2	9,2 ± 1,8	11,1 ± 2,2*	12,1 ± 2,5*
ВЦМП ноги, мс CMCT to the leg, msec	16,7 ± 1,6	17,2 ± 1,5	18,5 ± 1,8*	19,1 ± 2,3*

**Примечание.** МПИ – межпиковый интервал; ВМО – вызванный моторный ответ; ВЦМП – время центрального моторного проведения. \*Различие достоверно с группой сравнения,  $p < 0,01$ .

**Note.** IPI – interpeak interval; EMR – evoked motor response; CMCT – central motor conduction time. \*Significant difference compared to the control group,  $p < 0.01$ .

**Таблица 2.** Показатели соматосенсорных вызванных потенциалов у детей с энцефалитом, острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом в зависимости от степени тяжести заболевания ( $M \pm m$ )

**Table 2.** Somatosensory evoked potentials in children with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis depending on the disease severity ( $M \pm m$ )

Показатель Parameter	Степень тяжести заболевания Disease severity	
	средняя (1–4 балла по шкале EDSS) moderate (EDSS score of 1–4)	тяжелая (4,0–9,5 балла по шкале EDSS) severe (EDSS score of 4,0–9,5)
<b>Дети с энцефалитом (<math>n = 50</math>)</b> Children with encephalitis ( $n = 50$ )		
Число детей, $n/\%$ Number of children, $n/\%$	26/52	24/48
Амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, $\mu V$	$3,2 \pm 1,1^*$	$0,8 \pm 0,7^*$
Амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, $\mu V$	$2,0 \pm 0,9^*$	$0,6 \pm 0,6^*$
<b>Дети с острым диссеминированным энцефаломиелитом (<math>n = 50</math>)</b> Children with acute disseminated encephalomyelitis ( $n = 50$ )		
Число детей, $n/\%$ Number of children, $n/\%$	32/64	18/36
Амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, $\mu V$	$1,6 \pm 0,8^*$	$0,9 \pm 1,0^*$
Амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, $\mu V$	$0,8 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,5^*$
<b>Дети с рассеянным склерозом (<math>n = 50</math>)</b> Children with multiple sclerosis ( $n = 50$ )		
Число детей, $n/\%$ Number of children, $n/\%$	40/80	10/20
Амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, $\mu V$	$3,0 \pm 1,8^*$	$1,5 \pm 0,5^*$
Амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, $\mu V$	$1,4 \pm 0,8^*$	$1,0 \pm 0,5^*$

\*Различие достоверно между группами по степеням тяжести заболевания,  $p < 0,01$ .

\* Significant difference between the groups with various disease severity,  $p < 0.01$ .

в изменении МПИ: в группах ЭФ и ОДЭМ отмечено достоверное увеличение только МПИ N22–P37, а в группе с РС были достоверно увеличены МПИ N22–P37 и N13–P20. В 13 % случаев в остром периоде ЭФ имело место повышение амплитуд корковых ССВП *n. tibialis*, что можно объяснить изменениями функциональной активности корковых нейронов ирритативного характера. Нарушение амплитуд корковых ССВП *n. medianus* отмечалось в 36 % случаев в группе ЭФ, в 44 % – в группе ОДЭМ и в 61 % – в группе РС.

Распределение амплитуд ВМО и ВЦМП в группах сравнения, ЭФ, ОДЭМ и РС приведено в табл. 1. В группе ЭФ наблюдалось достоверное снижение коркового ВМО с *m. abductor hallucis*, тогда как в при ОДЭМ и РС амплитуды сохранялись в пределах нормы. Демиелинизирующий процесс пирамидных трактов в виде увеличения ВЦМП закономерно был отмечен в группах ОДЭМ и РС.

Во всех 3 группах были показаны положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания при дебюте по шкале EDSS и амплитудными

параметрами корковых ССВП N20–P25 и P37–N45 (коэффициент корреляции  $r = 0,5910$ ,  $p = 0,000$ ) (табл. 2) и низкая корреляционная связь между степенью заболевания и амплитудными параметрами КВП ( $r = 0,0628$ ,  $p = 0,665$ ), хотя амплитуда P300 также была снижена во всех 3 группах.

В результате проведенного исследования установлены особенности изменений ВП разных модальностей и ТКМС в зависимости от этиологии и характера течения ЭФ. Наиболее значимые и встречающиеся с большей частотой изменения показателей ТКМС, ССВП и АСВП выявлялись при ЭФ, вызванных вирусами простого герпеса, варицелла-зостер, клещевого энцефалита, а также при ЭФ боррелиозной этиологии, что, вероятно, связано с выраженным повреждающим действием герпесвирусов, вируса клещевого энцефалита и боррелий на нейроны головного мозга. Патологическое увеличение МПИ N22–P37 ССВП *n. tibialis* достоверно преобладало при ЭФ, вызванных вирусом варицелла-зостер (МПИ  $21,53 \pm 4,45$  мс), вирусом простого герпеса (МПИ  $22,19 \pm 3,28$  мс) и боррелиями (МПИ  $20,81 \pm 9,43$  мс), что указывает на демиелинизирующие изменения ЦНС при боррелиозном и герпесвирусном инфекционном процессе. Для клещевых ЭФ характерно выраженное снижение амплитудных параметров корковых ССВП *n. tibialis* и амплитуды V пика АСВП, сохраняющиеся в динамике, что связано со снижением функциональной активности нейронов.

По данным проведенного ROC-анализа показатели ВП и ТКМС у пациентов с различными исходами ЭФ показана достоверная связь с корковой

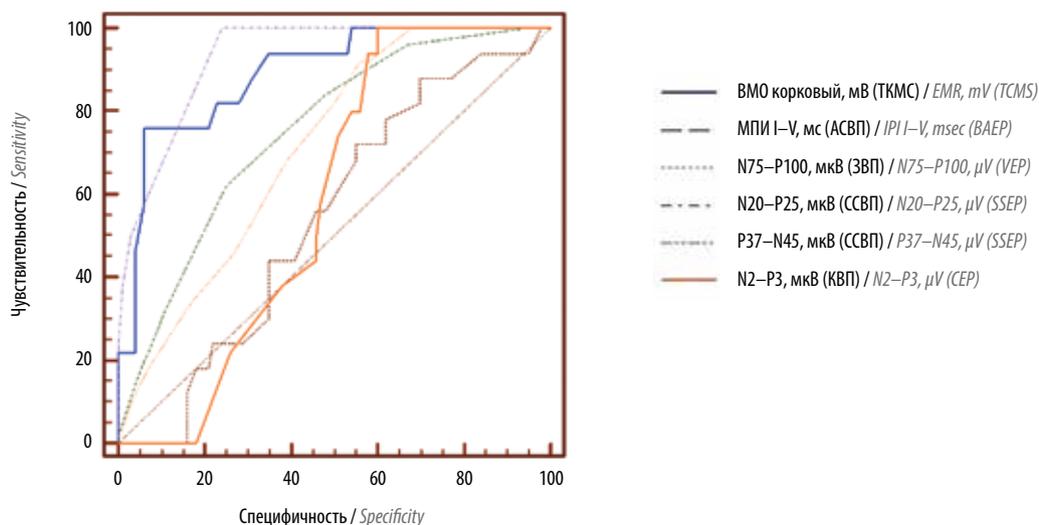
амплитудой ССВП при стимуляции большеберцового нерва и с ТКМС коркового ВМО с *m. abductor hallucis* ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Значения амплитуды P37–N45  $< 0,7$  мкВ и коркового ВМО с *m. abductor hallucis*  $< 0,1$  мВ в острый период ЭФ оказались очень хорошими прогностическими моделями в отношении развития неблагоприятного исхода ЭФ с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания (для амплитуды P37–N45 чувствительность – 76 %, специфичность – 94 %, AUROC  $> 0,8$ ,  $p < 0,01$ ; для коркового ВМО с *m. abductor hallucis* чувствительность – 74 %, специфичность – 89 %, AUROC  $> 0,8$ ,  $p < 0,01$ ). Хорошими и средними прогностическими моделями исхода ЭФ оказались АСВП, ЗВП и КВП.

Приводим описание наблюдаемого нами клинического случая.

#### Клинический случай 1

**Пациентка А., 10 лет.** Диагноз: клещевой энцефалит. 18.05.2013 зарегистрирован укус клеща в Ленинградской области. Клещ удален самостоятельно, за медицинской помощью не обращались. 25.05.2013 появились лихорадка, недомогание, боль в мышцах, тошнота, 30.05 – расстройства чувствительности в левой половине тела, слабость в конечностях (больше в ногах). Госпитализирована 01.06.2013 в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» (ДНКЦИБ) ФМБА России. Жалобы на слабость в ногах и руках, нарушение походки.



**Рис. 1.** ROC-кривые показателей вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) в качестве моделей развития неблагоприятного исхода энцефалита с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания. АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы, ЗВП – зрительные вызванные потенциалы, КВП – когнитивные вызванные потенциалы на слуховой стимул P300, ВМО – вызванный моторный ответ, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы, МПИ – межпиковый интервал

**Fig. 1.** ROC-curves for evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) as a model of unfavorable outcomes of encephalitis with focal neurological symptoms of varying severity 6 month after disease onset. BAEP – brainstem auditory evoked potentials, VEP – visual evoked potentials, CEP – cognitive evoked potentials P300 to an auditory stimulus, EMR – evoked motor response, SSEP – somatosensory evoked potentials, IPI – interpeak interval

*Неврологический статус при поступлении: движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный мелкоамплитудный нистагм. Зрачки узкие, округлые, S = D. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлен. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Глубокие рефлексы: высокие рефлексы на верхних и нижних конечностях, S > D. Сила мышц рук – 4 балла, ног – 3–4 балла. Тонус мышц повышен по пирамидному типу, S > D. Рефлекс Бабинского слева. Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Поверхностная чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения отрицательны. Координаторные пробы: пальценосовая и пяточно-коленная с интенцией с 2 сторон. В позе Ромберга неустойчива. Менингеальных симптомов не выявлено. Функции тазовых органов контролирует.*

*На 15-й день от манифестации неврологической симптоматики проведены исследования мультимодальных ВП и ТКМС: значительное снижение амплитудных параметров (амплитуда P37–N45 – 0,5 мкВ, амплитуда коркового ВМО с т. abductor hallucis – 0,09 мВ); проводниковые характеристики афферентных и эфферентных путей головного и спинного мозга – норма (латентный период P37 – 38 мс, ВЦМП с ног – 16 мс) (рис. 2).*

*При динамическом наблюдении пациентки через 6 мес наблюдалось формирование выраженного спастического тетрапареза без возможности самостоятельной ходьбы.*

Проведенный корреляционный анализ связи показателей ТКМС и мультимодальных ВП у детей в группах с демиелинизирующим поражением ЦНС показал положительную связь ОДЭМ и РС с латентным периодом P100 ( $r = 0,5405$ ,  $p = 0,000$ )

и МПИ III–V ( $r = 0,4502$ ,  $p = 0,006$ ). Следующие параметры ТКМС и ССВП имели низкую корреляционную зависимость: ВЦСП руки ( $r = 0,0774$ ,  $p = 0,875$ ), ВЦСП ноги ( $r = 0,0980$ ,  $p = 0,681$ ), ВЦМП руки ( $r = 0,0754$ ,  $p = 0,575$ ), ВЦМП ноги ( $r = 0,0959$ ,  $p = 0,581$ ). Низкую корреляционную зависимость имели и параметры КВП: амплитуда P300 ( $r = 0,0748$ ,  $p = 0,665$ ), латентность P300 ( $r = 0,1159$ ,  $p = 0,501$ ).

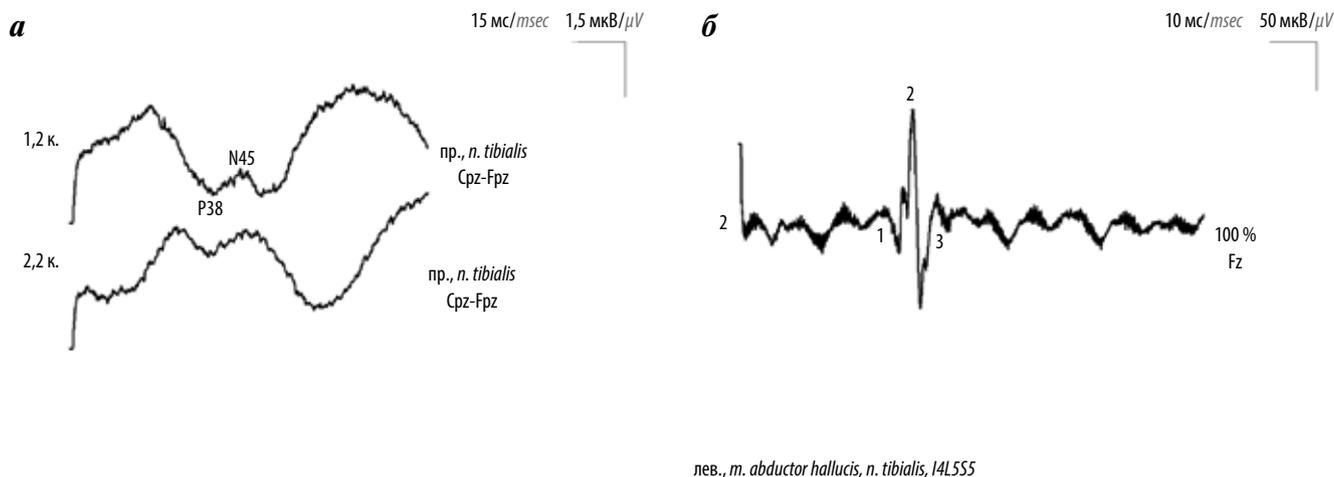
ROC-анализ показателей ТКМС и ВП у детей из группы ОДЭМ, у которых в динамике наблюдался исход в РС, показал достоверную связь с латентным периодом P100 (рис. 3).

При этом значение латентного периода >124 мс оказалось моделью с очень хорошей предсказательной способностью в отношении исхода ОДЭМ в РС (чувствительность 95,6 %, специфичность 85,5 %, AUROC >0,8,  $p < 0,01$ ). В меньшей степени исход ОДЭМ в РС оказался связан со значением МПИ III–V  $\geq 2,3$  мс и по данным ROC-анализа обладал хорошей предсказательной способностью (чувствительность 87,1 %, специфичность 68,3 %, AUROC >0,7,  $p < 0,01$ ). Средними прогностическими моделями исхода ЭФ оказались показатели ТКМС, ССВП и КВП.

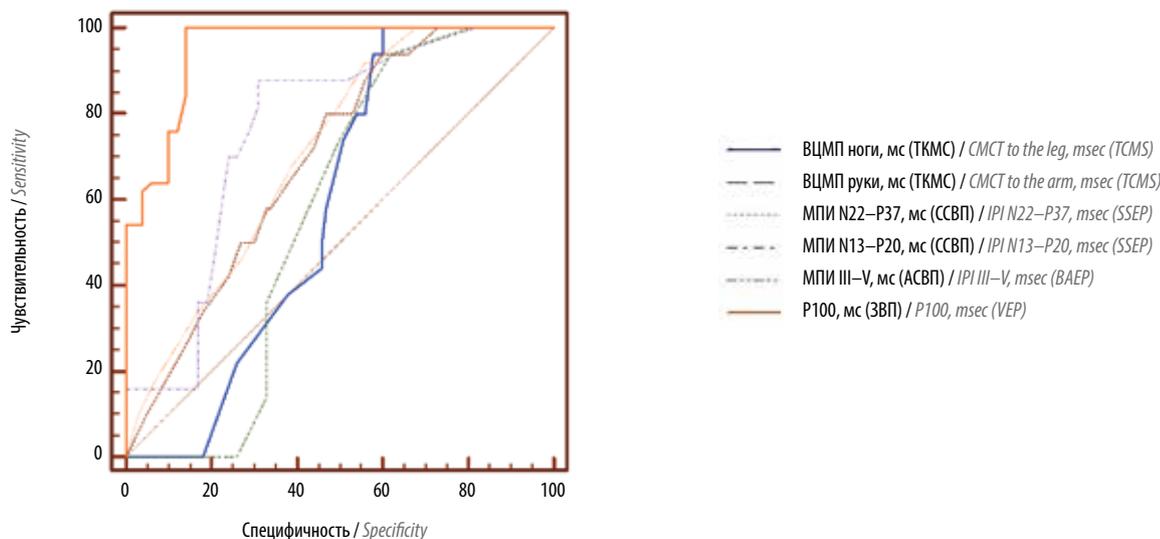
Приводим описание еще 1 наблюдаемого нами клинического случая.

**Клинический случай 2**

**Пациент М., 15 лет. Диагноз: ОДЭМ (?). 19.11.2016** отмечены острое ухудшение зрения на левый глаз, слабость в правых конечностях. Со 2 по 11 ноября перенес острую респираторную вирусную инфекцию с подъемом температуры до 39 °С. Госпитализирован в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Жалобы на нарушения зрения в виде нечеткости и размытости предметов, слабость в правых



**Рис. 2.** Пример показателей соматосенсорных вызванных потенциалов n. tibialis (а) и транскраниальной магнитной стимуляции (б) у пациентки А. 10 лет в остром периоде клещевого энцефалита  
**Fig. 2.** Example of somatosensory evoked potentials obtained by n. tibialis stimulation (a) and transcranial magnetic stimulation (b) in a 10-year-old child with acute tick-borne encephalitis



**Рис. 3.** ROC-кривые показателей вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) в качестве моделей исхода острого диссеминированного энцефаломиелита в рассеянный склероз. АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы, ЗВП – зрительные вызванные потенциалы, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы, МПИ – межпиковый интервал, ВЦМП – время центрального моторного проведения

**Fig. 3.** ROC-curves for evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) as a model of acute disseminated encephalomyelitis transformation into multiple sclerosis. BAEP – brainstem auditory evoked potentials, VEP – visual evoked potentials, SSEP – somatosensory evoked potentials, IPI – inter-peak interval, CMCT – central motor conduction time

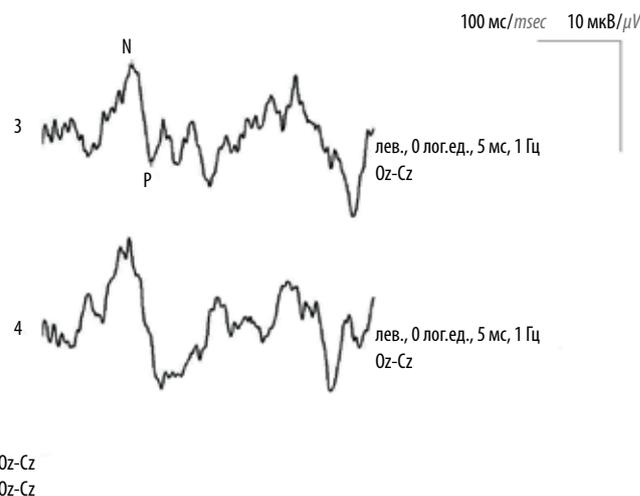
конечностях. МРТ головного мозга (24.11.2016): очаги в белом веществе левого полушария.

Неврологический статус при поступлении: движение глазных яблок в полном объеме. Зрачки узкие, округлые, S = D. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлен. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Глубокие рефлексы: высокие с рук и ног, D > S. Мышечная сила мышц рук и ног: 5 баллов слева, справа снижена до 4 баллов. Тонус мышц повышен по пирамидному типу справа. Патологические рефлексы не выявлены. Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Симптомы натяжения отрицательны. Координаторные пробы: пальценосовая и пяточно-коленная с интенцией с 2 сторон, больше справа. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных симптомов не выявлено.

На 17-й день от манифестации неврологической симптоматики проведены исследования мультимодальных ВП и ТКМС, изменения выявлены только по ЗВП – увеличение латентного периода P100 до 131 мс (рис. 4).

При динамическом наблюдении пациента через 1 год: отмечены 2 эпизода ухудшения неврологической симптоматики (слабость в левых конечностях, мозжечковые нарушения) в течение 2 мес, наличие новых очагов в белом веществе головного мозга по данным МРТ. Подтвержден диагноз РС.

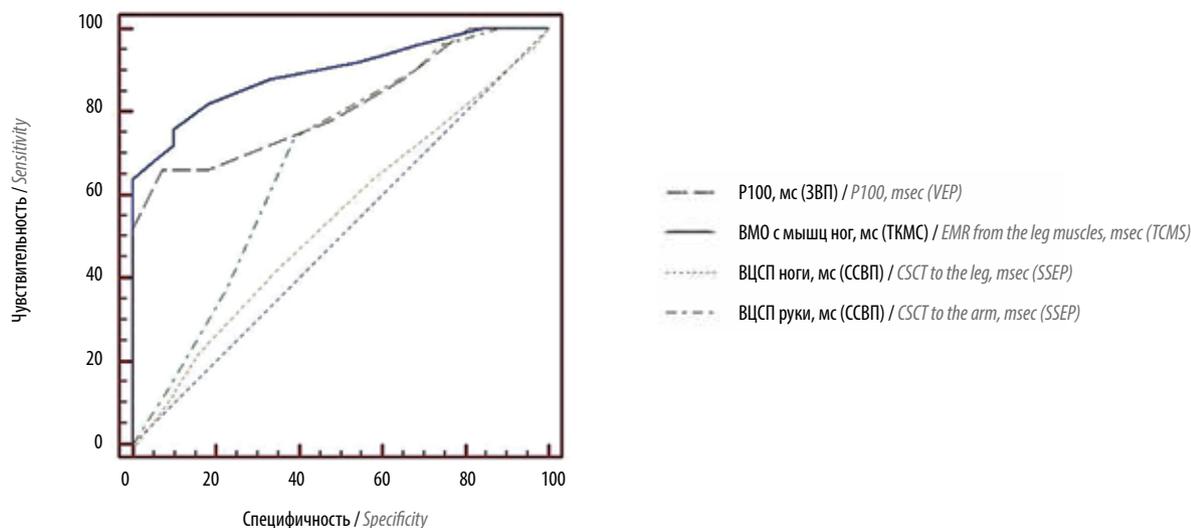
Корреляционная зависимость показателей ТКМС и мультимодальных ВП у детей с РС (12 (24 %) случаев), у которых через 5 лет наблюдались прогрессирование заболевания и инвалидизация по шкале EDSS



**Рис. 4.** Пример показателей зрительных вызванных потенциалов у ребенка 15 лет с острым диссеминированным энцефаломиелитом на 17-й день от манифестации неврологической симптоматики, у которого при динамическом наблюдении был подтвержден диагноз «рассеянный склероз»

**Fig. 4.** Example of visual evoked potentials in a 15-year-old child with acute disseminated encephalomyelitis (later diagnosed with multiple sclerosis) 17 days after the onset of neurological symptoms, who under dynamic observation was diagnosed with multiple sclerosis

≥4,5 балла, показала положительную корреляционную связь прогрессирования РС с отсутствием корковых ВМО с мышцами ног ( $r = 0,5712, p = 0,000$ ), ВЦСП руки ( $r = 0,4074, p = 0,000$ ), ВЦСП ноги ( $r = 0,4010, p = 0,000$ ) и с латентным периодом P100 ( $r = 0,5102, p = 0,000$ ). У детей с РС, имеющих через 5 лет



**Рис. 5.** ROC-кривые показателей вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) в качестве моделей прогнозирования инвалидизации детей с рассеянным склерозом и показателем инвалидизации  $\geq 4,5$  балла по шкале EDSS через 5 лет после дебюта заболевания. ЗВП – зрительные вызванные потенциалы, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы, ВМО – вызванный моторный ответ, ВЦСП – время центрального сенсорного проведения

**Fig. 5.** ROC-curves for evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) as a model for predicting disability in children with multiple sclerosis and EDSS score  $\geq 4.5$  five years after disease onset. VEP – visual evoked potentials, SSEP – somatosensory evoked potentials, EMR – evoked motor response, CMCT – central motor conduction time

прогрессирование заболевания и инвалидизацию по шкале EDSS  $\geq 4,5$  балла, показатели латентного периода P100 и отсутствие корковых ВМО с мышц ног являются моделями с очень хорошей и хорошей предсказательной способностью (рис. 5).

Значение латентного периода P100  $>132$  мс (чувствительность 65,5 %, специфичность 85,0 %, AUROC  $>0,7$ ,  $p = 0,005$ ) и отсутствие корковых ВМО с мышц ног (чувствительность 75 %, специфичность 83 %, AUROC  $>0,8$ ,  $p = 0,001$ ) в дебюте заболевания указывают на высокий риск прогрессирования РС и дальнейшей инвалидизации.

Приводим описание еще 1 наблюдаемого нами клинического случая.

### Клинический случай 3

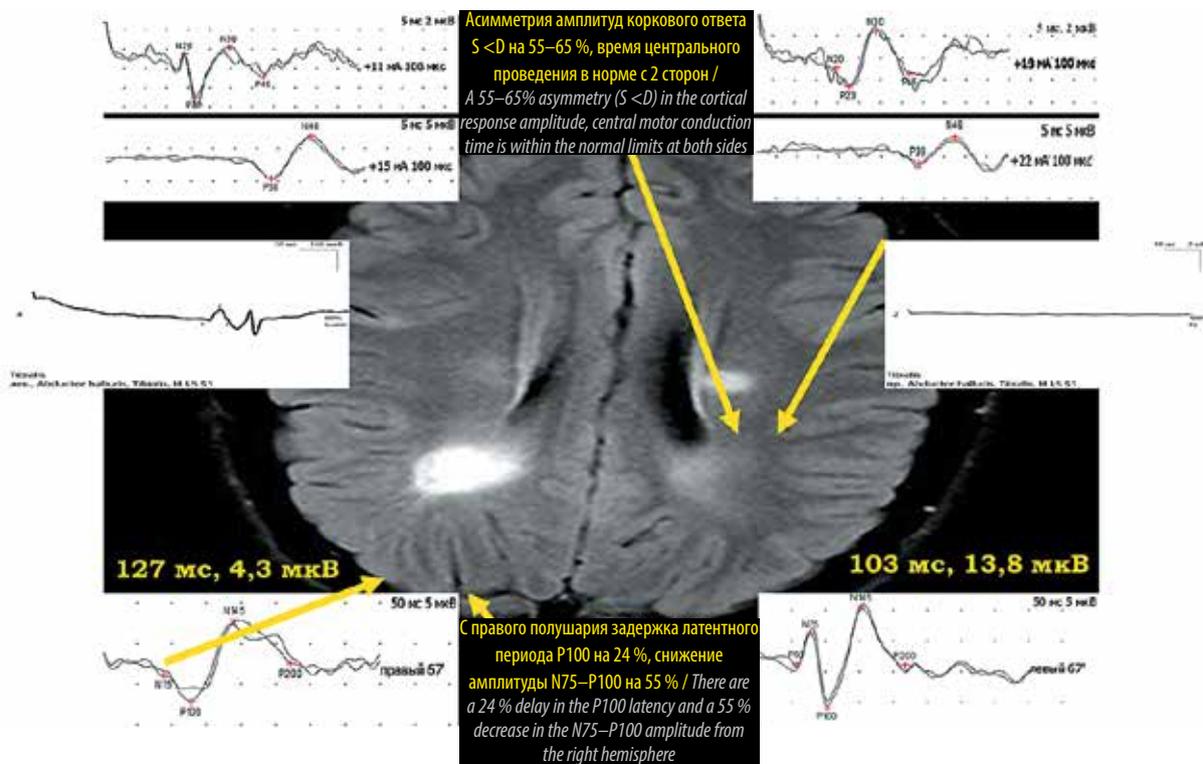
**Пациент Б., 14 лет.** Диагноз: РС, дебют (?); ретробульбарный неврит с 2 сторон. 29.12.2016 появились жалобы на острое ухудшение зрения на правый глаз (мутное, нечеткое изображение). Госпитализирован в ДГБ №19 им. К.А. Раухфуса, осмотрен окулистом, предварительный диагноз: ретробульбарный неврит с 2 сторон (?). Оценка по шкале EDSS – 1,5 балла. Жалобы на нарушения зрения в виде нечеткости и размытости предметов, особенно при закрывании левого глаза. МРТ головного мозга (20.01.2017): очаги в белом веществе правого и левого полушария (рис. 6). Переведен 21.01.2017 в ФГБУ НИИДИ ФМБА России с целью уточнения диагноза и лечения.

Неврологический статус при поступлении: движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный мелкоамплитудный нистагм. Зрачки узкие, округлые,

$S = D$ . Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлен. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Глубокие рефлексы: высокие с рук и ног,  $D > S$ . Мышечная сила мышц рук и ног – 5 баллов. Тонус мышц повышен по пирамидному типу. Положительный рефлекс Бабинского справа. Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Поверхностная чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения отрицательны. Координаторные пробы: пальценосовая и пяточно-коленная с интенцией с 2 сторон, больше справа. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных симптомов не выявлено. Функции тазовых органов контролирует.

На 20-й день от манифестации неврологической симптоматики проведены исследования мультимодальных ВП и ТКМС. По данным ЗВП на шахматный паттерн при стимуляции правого глаза увеличен латентный период P100 до 127 мс, амплитуда N75–P100 снижена до 4,3 мкВ, что соответствовало очагу демиелинизации в области зрительной лучистости затылочной доли правого полушария головного мозга (см. рис. 6). По данным ССВП при стимуляции правого срединного и большеберцового нервов снижены амплитуды P20–N23 и P38–N45 с левого полушария на 55–65 % ниже противоположной стороны, что соответствовало очагу демиелинизации в области внутренней капсулы левого полушария головного мозга (см. рис. 6). При ТКМС левого полушария головного мозга ВМО с т. abductor hallucis dexter не регистрировался.

При динамическом наблюдении пациента через 5 лет после дебюта отмечено увеличение степени инвалидизации с 1,5 до 5 баллов по шкале EDSS.



**Рис. 6.** Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга (T1-взвешенное изображение), соматосенсорных вызванных потенциалов, транскраниальной магнитной стимуляции (графики сверху) и зрительных вызванных потенциалов (графики снизу) у ребенка 14 лет при дебюте рассеянного склероза (20-й день заболевания), у которого при динамическом наблюдении через 5 лет отмечено изменение показателя инвалидизации с 1,5 до 5 баллов по шкале EDSS. Стрелками указаны соотношения очагов демиелинизации на томограмме с патологическими параметрами вызванных потенциалов. Параметры графиков без указательных стрелок – в норме

**Fig. 6.** Magnetic resonance imaging of the brain (T1-weighted scan), somatosensory evoked potentials, transcranial magnetic stimulation (upper charts) and visual evoked potentials (lower charts) in a 14-year-old child at the onset of multiple sclerosis (day 20), whose EDSS score changed from 1.5 to 5 five years later. The arrows indicate correlations between demyelination foci on the MRI scan and pathological evoked potentials. Charts without arrows demonstrate normal results

Таким образом, при исследовании детей с ЭФ, ОДЭМ и РС с применением ТКМС и ВП разных модальностей, таких как ЗВП, КВП, АСВП, ССВП с *n. tibialis* и/или с *n. medianus*, нарушения функций ЦНС регистрировались в 100 % случаев, что указывает на высокую диагностическую значимость методов ТКМС и мультимодальных ВП.

**Выводы**

ТКМС и исследование мультимодальных вызванных потенциалов мозга с учетом показателей проведения и амплитудных параметров ответов позволяют определять характер, тяжесть поражения головного мозга, выявлять субклинические нарушения функции ЦНС, проводить мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать различные исходы при ЭФ, ОДЭМ и РС у детей.

В острый период ЭФ амплитуда P37–N45 < 0,7 мкВ и амплитуда коркового вызванного моторного ответа с *m. abductor hallucis* < 0,1 мВ указывают на неблагоприятный исход с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания.

В остром периоде ОДЭМ характерен нейрофизиологический паттерн с преимущественным снижением функциональной активности нейронов зрительной и слуховой проекционной коры головного мозга в виде снижения амплитуд P100 и P300, тогда как при дебюте РС преобладают признаки демиелинизации в виде увеличения латентных периодов P100 и P300. На фоне ОДЭМ и РС наблюдается замедление проведения по стволовым слуховым путям диффузного характера (как на медуллопонтинном, так и на понтomezэнцефальном уровнях), однако при РС преобладает замедление проведения на понтomezэнцефальном уровне.

При исследовании ЗВП у детей с диагнозом ОДЭМ увеличенный латентный период P100 > 124 мс может указывать на дальнейший исход ОДЭМ в РС.

Значение латентного периода P100 > 132 мс и отсутствие корковых ВМО с *m. abductor hallucis* в дебюте РС указывают на высокий риск прогрессирования заболевания и дальнейшей инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войтенков В.Б., Бобошко М.Ю., Скрипченко Н.В. и др. Акустические стволовые вызванные потенциалы как инструмент оценки функционального состояния центральной нервной системы у детей с диссеминированным энцефаломиелитом. Сенсорные системы 2016;30(1):63–8. [Voytenkov V.B., Boboshko M.Yu., Skripchenko N.V. et al. Brainstem auditory evoked potentials as a tool for evaluating functional state of the central nervous system in children with disseminated encephalomyelitis. *Sensornye sistemy = Sensory Systems* 2016;30(1):63–8. (In Russ.)].
2. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климин А.В. и др. Поражение зрительных путей при рассеянном склерозе у детей. Российский педиатрический журнал 2014;17(3):4–8. [Voytenkov V.B., Skripchenko N.V., Klimkin A.V. et al. Visual pathway lesions in children with multiple sclerosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2014;17(3):4–8. (In Russ.)].
3. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климин А.В., Mally J. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая терапевтическая методика. Неврологический журнал 2015;20(5):4–13. [Voytenkov V.B., Skripchenko N.V., Klimkin A.V., Mally J. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and therapeutic tool. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2015;20(5):4–13. (In Russ.)].
4. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга: (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2011. 528 с. [Gnezditskiy V.V., Korepina O.S. Atlas of evoked brain potentials: (a practical guideline based on the analysis of clinical observations). *Ivanovo: PresSto*, 2011. 528 p. (In Russ.)].
5. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. Под ред. Н.В. Скрипченко, Г.П. Ивановой, Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суворцевой. М.: Комментарий, 2016. 352 с. [Demyelinating diseases of the nervous system in children. Etiology, clinical features, pathogenesis, diagnostics, treatment. Eds.: N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, E.Yu. Skripchenko, A.V. Surovtseva. *Moscow: Kommentariy*, 2016. 352 p. (In Russ.)].
6. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Герпесвирусы и рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(9):133–43. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(9):133–43. (In Russ.)].
7. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2012. 43 с. [Ivanova G.P. Leukoencephalitis in children (differential and diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. *Saint Petersburg*, 2012. 43 p. (In Russ.)].
8. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Энцефалиты у детей. В кн.: Нейроинфекции у детей. Руководство для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2015. С. 245–263. [Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. Encephalitis in children. In: *Neuroinfections in children. A guideline for physicians. Saint Petersburg: Taktik-Studio*, 2015. Pp. 245–263. (In Russ.)].
9. Климин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. и др. Зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга у детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2017;(2):13–20. [Klimkin A.V., Voytenkov V.B., Skripchenko N.V. et al. Visual and auditory evoked potentials of brain in children with acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Neirokhirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology* 2017;(2):13–20. (In Russ.)].
10. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б. и др. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей. Журнал инфектологии 2013;5(2):55–62. [Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Voytenkov V.B. et al. Evoked potentials in children with neuroinfections. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology* 2013;5(2):55–62. (In Russ.)].
11. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь. Саратовский научно-медицинский журнал 2013;9(2):170–8. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N. Disseminated leukoencephalitis and multiple sclerosis: cause-effect relationship. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Research* 2013;9(2):170–8. (In Russ.)].
12. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. и др. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелиитов и рассеянного склероза у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017;96(4):34–42. [Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Skripchenko N.V. et al. Clinical and laboratory differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = G.N. Speransky Journal of Pediatrics* 2017;96(4):34–42. (In Russ.)].
13. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. и др. МРТ и вызванные потенциалы в дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелиитов и рассеянного склероза у детей. Лучевая диагностика и терапия 2017;8(1):23–34. [Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Trofimova T.N. et al. MRI and evoked potentials in differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2017;8(1):23–34. (In Russ.)].
14. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. Педиатр 2011;2(3):21–32. [Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F. Cerebrospinal fluid and its clinical significance in infectious diseases of the nervous system. *Pediatr = Pediatrician* 2011;2(3):21–32. (In Russ.)].
15. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. и др. Нейроинфекции у детей в современных условиях. Практическая медицина 2017;10(111):7–16. [Skripchenko N.V., Vil'nits A.A., Skripchenko E.Yu. et al. Current neuroinfections in children. *Prakticheskaya medicina = Practical Medicine* 2017;10(111):7–16. (In Russ.)].
16. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. 416 с. [Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. *Guideline for physicians. Moscow: Meditsina*, 2004. 416 p. (In Russ.)].
17. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: МК, 2016. 656 с. [Federal guidelines for pediatric neurology. Ed. by V.I. Guzeva. *Moscow: MK*, 2016. 656 p. (In Russ.)].

18. Brass S.D., Caramanos Z., Santos C. et al. Multiple sclerosis vs. acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol* 2003;29(3):227–31. PMID: 14629906.
19. Giesser B.S., Schroeder M.M., LaRocca N.G. et al. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82(5):320–9. PMID: 1374701.
20. Ivica N., Titlic M., Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. *Acta Inform Med* 2013;21(3):205–7. PMID: 24167393. DOI: 10.5455/aim.2013.21.205-207.
21. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2009;83(3):207–13. PMID: 19414035. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.04.010.
22. Pelayo R., Montalban X., Minoves T. et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler* 2010;16(1):55–61. PMID: 19995838. DOI: 10.1177/1352458509352666.
23. Pokryszko-Dragan A., Bilinska M., Gruszka E. et al. Assessment of visual and auditory evoked potentials in multiple sclerosis patients with and without fatigue. *Neurol Sci* 2015;36(2):235–42. PMID: 25240278. DOI: 10.1007/s10072-014-1953-8.
24. Ramanathan S., Lenton K., Burke T. et al. The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication. *J Clin Neurosci* 2013;20(11):1576–81. PMID: 23827173. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.020.
25. Schlaeger R., D’Souza M., Schindler C. et al. Electrophysiological markers and predictors of the disease course in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(1):51–6. PMID: 23756680. DOI: 10.1177/1352458513490543.
26. Zivadinov R., Leist T.P. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15(4 Suppl):10S–21. PMID: 16385015. DOI: 10.1177/1051228405283291.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children’s participation in the study.

**Статья поступила:** 19.01.2018. **Принята к публикации:** 21.03.2018

**Article received:** 19.01.2018. **Accepted for publication:** 21.03.2018