

В.Б. Войтенков, В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, А.В. Суровцева, А.В. Климкин

НИИ детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Состояние центральных моторных путей при рассеянном склерозе у детей

Цель: исследование состояния центральных моторных путей у детей с рассеянным склерозом (РС). **Материалы и методы.** Обследовано 29 пациентов, из них 20 неврологически здоровых (средний возраст 14 лет) составили группу контроля и 9 (средний возраст 13 лет, ремиттирующая форма РС, средняя продолжительность заболевания 1,68 лет) вошли в группу рассеянного склероза. Всем детям проводили магнитно-резонансную томографию, неврологический осмотр и транскраниальную магнитную стимуляцию. Регистрировали порог, латентность, амплитуду и форму вызванного моторного ответа, рассчитывали время центрального моторного проведения. **Результаты:** Установлено, что время центрального моторного проведения, амплитуды и латентности вызванного моторного ответа у пациентов с рассеянным склерозом достоверно не отличалось от группы контроля. В 88% случаев в группе детей с РС был повышен порог и в 78% — изменена форма вызванного моторного ответа. **Выводы:** Полученные результаты указывают на преобладающее снижение функциональной активности мотонейронов коры у детей с рассеянным склерозом. Поражение моторных путей у данной группы пациентов преимущественно имеет демиелинизирующий характер, аксональные нарушения наблюдаются значительно реже.

Ключевые слова: рассеянный склероз, транскраниальная магнитная стимуляция, вызванный моторный ответ, аксональное поражение, демиелинизация.

(Вестник РАМН. 2013; 11: 34–37)

34

Введение

Рассеянный склероз (РС) в педиатрической практике встречается относительно редко. Только у 3% пациентов с РС дебют заболевания произошел в возрасте младше 16 лет [1]. По сравнению со взрослыми у детей с РС наблюдаются некоторые клинические отличия в течении заболевания: более высокий уровень когнитивных нарушений, повышенная частота судорожного синдрома [2]. Клинический осмотр у детей не всегда может быть проведен в необходимом объеме, и по этой причине большое значение приобретают дополнительные методы обследования, важную роль среди которых играет транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) [3]. ТКМС — методика неинвазивной стимуляции головного мозга, в основе которой лежит электромагнитная индукция [4]. ТКМС — эффективная диагностическая и терапевтическая методика; у детей она применяется при широком спектре патологических состояний [5]. Сообщений о применении методики у детей с РС мало. Большой частью эти работы представляют собой описания отдельных случаев или малых серий из 2–3 пациентов [6]. Ней-

рофизиологические изменения у детей с РС, в частности преобладание аксонального либо демиелинизирующего поражения на ранних этапах заболевания, уровень активности мотонейронов коры также изучены недостаточно [7].

Цель исследования: оценить состояние центральных моторных путей у детей при РС с применением методики ТКМС.

Пациенты и методы

Участники исследования

Группа пациентов с РС состояла из 9 детей (средний возраст 13 лет), из них 5 девочек и 4 мальчика. В группу сравнения были включены 20 детей (12 девочек и 8 мальчиков) без признаков вовлечения в патологический процесс центральной либо периферической нервной системы. Средний возраст группы составил 14 лет.

Критерии включения: установленный диагноз РС, наличие множественных очагов на магнитно-резонансной томографии (МРТ), положительные анализы ликвора

V.B. Voitenkov, V.N. Komantsev, N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, A.V. Surovtseva, A.V. Klimkin

Scientific and Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

Central Motor Pathways in Children with Multiple Sclerosis

Aim: to evaluate motor pathways involvement in children with multiple sclerosis. **Patients and methods:** we used transcranial magnetic stimulation method. 9 children with relapsing-remitting multiple sclerosis (mean duration 1.68 years) and 20 controls were enrolled. **Results:** in most of the cases findings in multiple sclerosis group were abnormal. More often polyphasic changes of the motor evoked potentials (MEP) shape (78% of the cases) and elevation of MEP threshold (88%) were seen. **Conclusions:** transcranial magnetic stimulation demonstrated high sensitivity in children with multiple sclerosis. Main neurophysiologic findings in multiple sclerosis in children may reflect altering membrane excitability of motor neurons and demyelinating lesions. Axonal damage in children with multiple sclerosis are less apparent.

Key words: multiple sclerosis, children, transcranial magnetic stimulation, motor evoked potentials, axonal damage, demyelination.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 11: 34–37)

(изоэлектрофокусирование на олигоклональные полосы к IgG) и возраст на момент обследования младше 18 лет.

Критерии исключения: отрицательные результаты МРТ (отсутствие множественных очагов) и анализа ликвора, возраст на момент обследования больше 18 лет. У всех пациентов была установлена ремиттирующая форма РС, средняя сумма баллов шкалы EDSS 3,8 (интервал 2,5–6,5). Средняя продолжительность заболевания составила $1,63 \pm 0,8$ (1–3,3) года. В 80% случаев в группе РС наблюдалась гиперрефлексия, в 25% имели место патологические кистевые и стопные знаки.

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

Методы исследования

ТКМС проводилась согласно общепринятым стандартным процедурам. 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 (*musculus abductor pollicis brevis*) и ног (*musculus abductor hallucis*). Оценивали порог, латентность, амплитуду и форму ВМО, рассчитывали время центрального моторного проведения (ВЦМП).

Все пациенты прошли тщательное неврологическое обследование, МРТ головного мозга, исследование ликвора (изоэлектрофокусирование на олигоклональные полосы к IgG).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ производили с помощью пакета программ STATISTICA for Windows. Для оценки демографических показателей групп применяли описательные статистические методики. Т-критерий Стьюдента использовали для нормально распределенных параметров, в случае распределения, отличного от нормального, для оценки был выбран тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели ТКМС (латентности и амплитуды ВМО, ВЦМП) представлены в табл. 1. Вариабельность показателей ТКМС в группе контроля была небольшой. В группе РС средние показатели были сравнимы между сторонами; достоверного различия усредненных показателей, по сравнению с группой контроля, обнаружено не было. В каждом конкретном случае в группе РС часто наблюдали отклонения от медицинской нормы. Показатели асимметрии ВЦМП, латентностей и амплитуд ВМО приведены в табл. 2. Достоверных отличий усредненных показателей асимметрии между группами не зарегистрировано. В каждом конкретном случае асимметрия ВЦМП более 20% была обнаружена в 1 (5%) случае в группе контроля и в 2 (22%) — в группе РС.

Пороги ВМО были повышены у 8 из 9 (88%) пациентов с РС и у 2 (10%) пациентов группы контроля. В большинстве случаев (90%) в группе контроля форма

Таблица 1. Показатели транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с рассеянным склерозом и в группе контроля

Показатели транскраниальной магнитной стимуляции	Группа пациентов с рассеянным склерозом (n =9)		Группа контроля (n =20)	
	Средние	SD	Средние	SD
Латентность ВМО, мс				
Правая рука	20,17	2,44	21,37	1,85
Левая рука	19,67	1,99	21,71	1,38
Правая нога	39,98	4,12	36,73	3,39
Левая нога	40,01	4,02	36,86	3,36
Амплитуда ВМО, мс				
Правая рука	2,76	1,89	2,84	1,21
Левая рука	3,48	1,69	2,61	1,02
Правая нога	1,05	0,36	1,52	1,14
Левая нога	0,89	0,51	1,32	1,09
ВЦМП, мс				
Правая рука	8,16	1,27	9,36	1,43
Левая рука	8,37	1,57	9,07	2,22
Правая нога	17,2	3,23	16,37	1,27
Левая нога	17,18	2,33	16,23	1,51

Примечание (здесь и в табл. 2). ВМО — вызванный моторный ответ, ВЦМП — время центрального моторного проведения, SD — стандартное отклонение.

Таблица 2. Показатели асимметрии при проведении транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с рассеянным склерозом и в группе контроля

Показатели транскраниальной магнитной стимуляции	Группа пациентов с рассеянным склерозом (n =9)		Группа контроля (n =20)	
	Средние	SD	Средние	SD
Асимметрия латентности ВМО, %				
Руки	6,8	4,3	5,7	4,7
Ноги	3,6	3,4	2,9	1,8
Асимметрия амплитуд ВМО, %				
Руки	56	28,8	42	23
Ноги	31,7	22	36	27
Асимметрия ВЦМП, %				
Руки	9,33	8,2	7,9	7,31
Ноги	11,4	8,3	5,6	5,2

ВМО была нормальной. У пациентов с РС в 78% случаев наблюдалась дисперсия ВМО.

Обсуждение

Вариабельность латентности ВМО у детей даже в нормальных условиях более выражена, чем у взрослых. В педиатрической практике более надежным параметром считается ВЦМП [3]. Показатель ВЦМП весьма чувствителен к демиелинизации моторных путей, равно как и к аксональным нарушениям [8].

В недавно проведенном исследовании у взрослых с РС ВЦМП было часто асимметричным с индексом асимметрии 9,5–16%, в зависимости от точки регистрации [9]. В нашем исследовании асимметрия ВЦМП наблюдалась редко, отличия группы контроля от группы РС были незначительными (1 случай в группе контроля и 2 — в группе РС).

Общее замедление ВЦМП также относится к типичным находкам у взрослых пациентов с РС. Оно отражает блок или замедление проведения. Замедление и асимметрия ВЦМП у взрослых имеют прогностическое значение [6, 10]. В нашем исследовании только в 2 случаях в группе РС зафиксировано замедление ВЦМП по сравнению с медицинской нормой. Замедление ВЦМП и удлинение латентности ВМО обычно коррелируют у взрослых с пирамидной симптоматикой [11]. Из 6 случаев в нашей группе пациентов с РС, у которых имели место пирамидные знаки, только в 2 (30%) наблюдалась корреляция с ними параметров проведения.

Таким образом, нами обнаружены нормальные или почти нормальные показатели проведения в большей части случаев детей с РС, продолжительность заболевания

у которых не превышала 3 года ни в одном случае. Нормальные показатели ВЦМП при РС, часто наблюдаемые во взрослой практике, как предполагается, отражают эффективную ремиелинизацию и активизацию нейропластичности на ранних этапах РС [12]. Можно предполагать, что полученные нами результаты подтверждают эту гипотезу.

Снижение амплитуды ВМО отражает аксональные нарушения. Асимметрия ВМО у взрослых между сторонами более 50% расценивается как патологическая [8, 13]. Часть авторов считают, что асимметрия амплитуд ВМО на первых этапах РС является наиболее чувствительным показателем и первым параметром, изменение которого возможно обнаружить нейрофизиологическими методами [13]. В нашем исследовании асимметрия амплитуд более 50% наблюдалась у 12 (60%) пациентов группы контроля и у 7 (80%) детей группы РС. Таким образом, асимметрия ВМО у детей весьма вариабельна и может рассматриваться как патологический признак только в комплексе с другими параметрами. Следует отметить, что у одной из пациенток, с наивысшей суммой баллов по шкале EDSS (6,5), имела место также максимальная для обеих групп асимметрия амплитуд ВМО (80%).

Пороги ВМО в основном отражают возбудимость мотонейронов коры. Предполагается, что повышение порога ВМО обусловлено нарушением возбудимости мембран этих нейронов [6]. В нашей группе пациентов с РС увеличение порогов ВМО наблюдали в подавляющем большинстве случаев (8 из 9; 89%). Можно предполагать, что на ранних стадиях РС, по крайней мере у детей, преобладает нарушение возбудимости мотонейронов коры. Возможно, это обусловлено недостаточным развитием кортикальных моторных зон, усугубленным развитием РС.

Форма ВМО у пациентов с РС в 77% случаев была, несомненно, дисперсной. Подобная форма ВМО отражает демиелинизацию моторных путей [11]. В раннем детском возрасте, пока миелинизация моторных путей не закончена, форма ВМО часто дисперсна; после достижения возраста 6–8 лет в большинстве случаев она нормализуется [6]. В нашем исследовании в 20% случаев в группе контроля наблюдали дисперсию ВМО, однако по степени выраженности она не шла в сравнение с выражено дисперсными ВМО группы РС. На рис. 1 представлен типичный дисперсный ВМО группы РС. В двух случаях в группе РС кортикальный ВМО с одной из конечностей (в обоих случаях в руке) имел патологически сниженную амплитуду без признаков дисперсности. Подобные ВМО, как правило, отражают необратимую потерю аксонов с преобладающим поражением медленных проводящих волокон [6, 11]. Пример подобного ВМО представлен на рис. 2. Эти изменения наблюдали в нашей группе у более взрослых пациентов (в возрасте 15 и 16 лет) с большей продолжительностью заболевания (3 и 4 года). Можно предполагать, что в этой связи аксональное поражение моторных путей стало более выраженным.

36

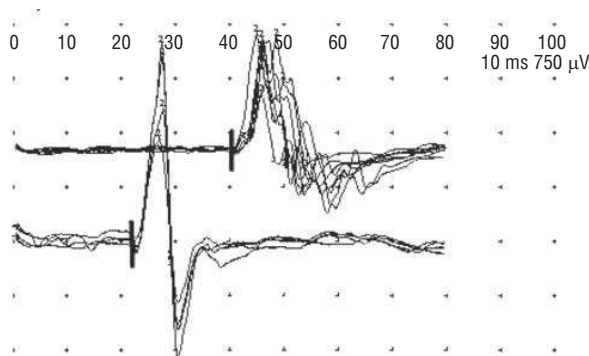


Рис. 1. Дисперсный кортикальный вызванный моторный ответ в группе пациентов с рассеянным склерозом.

Примечание. Девочка в возрасте 12 лет, продолжительность заболевания 2 года, левая рука.

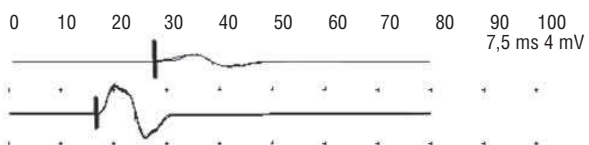


Рис. 2. Патологически сниженный вызванный моторный ответ в группе пациентов с рассеянным склерозом.

Примечание. Девочка в возрасте 16 лет, продолжительность заболевания 4 года, левая рука.

Заключение

ТКМС продемонстрировала высокую чувствительность у детей с РС. Изменения формы и порога ВМО являются ранним признаком заболевания у пациентов детского возраста с РС. Можно предполагать, что на ранних стадиях РС у детей преобладают демиелинизирующие изменения моторных путей и снижение возбудимости мембран мотонейронов. Аксональные нарушения, судя по всему, в данной популяции присоединяются позже.

REFERENCES

- Duquette P., Murray T.J., Pleines J., Ebers G.C., Sadovnick D., Weldon P., Warren S., Paty D.W., Upton A., Hader W. Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *J. Pediatr.* 1987; 111: 359–363.
- Selcen D., Anlar B., Renda Y. Multiple sclerosis in childhood. Report of 16 cases. *Eur. Neurol.* 1996; 36: 79–84.
- Lin K.L., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation and its applications in children. *Chang. Gung. Med. J.* 2002; 25 (7): 424–436.
- Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985; 11: 1106–1107.
- Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V. *Meditsina kriticheskikh sostoyanii – Emergency medicine.* 2013; (2): 44–50.
- Dan B., Christiaens F., Christophe C., Dachy B. Transcranial Magnetic Stimulation and Other Evoked Potentials in Pediatric Multiple Sclerosis. *Pediatr. J. Neurol.* 2000; 22: 136–138.
- Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Trofimova T.N., Murina E.A. *Zhurn. infektol – Infectology journal.* 2010; 2(2): 54–61.
- Bejarano B., Bianco M., Gonzalez-Moron D. Computational classifiers for predicting the short-term course of multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2011; 11: 67.
- Meyenburg J., Wilm B.J., Weck A. Petersen J., Gallus E., Mathys J., Schaetzle E., Schubert M., Boesiger P., von Meyenburg K., Goebels N., Kollias S. Spinal cord diffusion-tensor imaging and motor-evoked potentials in multiple sclerosis patients: Microstructural and Functional Asymmetry. *Radiology.* 2013; 18(7): 327–329.
- Schlaeger R., D'Souza M., Schindler C. Grize L., Dellas S., Radue E.W., Kappos L., Fuhr P. Prediction of long-term disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2012; 18(1): 31–38.
- Jones S.M., Streletz L.J., Raab V.E. Knobler R.L., Lublin F.D. Lower extremity motor evoked potentials in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 944–948.
- Rico A., Audoin B., Franques J. Eusebio A., Reuter F., Malikova I., Ali Cherif A., Pouget J., Pelletier J., Attarian S. Motor evoked potentials in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009; 15: 355–362.
- Voitenkov V.B., Kartashev A.V. Neurophysiology of Brain Gliomas. *World Applied Sciences J.* 2013; 24 (6): 806–808.

FOR CORRESPONDENCE

Voitenkov Vladislav Borisovich, MD, Head of the Department of Functional methods of diagnosis of FSBI Research Institute of Child Infections of Federal Medico-Biological Agency of Russia.

Address: 9, Professor Popov Street, St. Petersburg, RF, 191014, tel.: +7 (812) 234-38-23; **e-mail:** vlad203@inbox.ru

Komantsev Vladimir Nikolaevich, PhD, Head of the Department of Functional methods of diagnosis and Imaging technologies of FSBI Research Institute of Child Infections of Federal Medico-Biological Agency of Russia.

Address: 9, Professor Popov Street, St. Petersburg, RF, 191014, tel.: +7 (812) 234-38-23; **e-mail:** emgep@mail.ru

Skripchenko Natal'ya Viktorovna, PhD, professor, Deputy director for Scientific Research of FSBI Research Institute of Child Infections of Federal Medico-Biological Agency of Russia.

Address: 9, Professor Popov Street, St. Petersburg, RF, 191014, tel.: +7 (812) 347-48-58; **e-mail:** niidi@niidi.ru

Ivanova Galina Petrovna, PhD, senior research scientist of the Department of Neuroinfections and organic lesion of central nervous system of FSBI Research Institute of Child Infections of Federal Medico-Biological Agency of Russia.

Address: 9, Professor Popov Street, St. Petersburg, RF, 191014, tel.: +7 (812) 347-48-58; **e-mail:** gpivanova@mail.ru

Surovtseva Anna Vladimirovna, postgraduate of the Department of Neuroinfections and organic lesion of central nervous system of FSBI Research Institute of Child Infections of Federal Medico-Biological Agency of Russia.

Address: 9, Professor Popov Street, St. Petersburg, RF, 191014, tel.: +7 (812) 234-38-23; **e-mail:** annasurovcev@mail.ru

Klimkin Andrei Vasil'evich, junior research scientist of the Department of Functional methods of diagnosis and Imaging technologies of FSBI Research Institute of Child Infections of Federal Medico-Biological Agency of Russia.

Address: 9, Professor Popov Street, St. Petersburg, RF, 191014, tel.: +7 (812) 234-38-23; **e-mail:** klinkinpark@mail.ru