

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

Домрес Наталія Вадимівна



УДК 616.832-004.2 -073.756.8:612.66

**КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ТА ЛІКУВАННЯ СПАСТИЧНОСТІ У ХВОРИХ
НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ**

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Соколова Лариса Іванівна**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, завідувач кафедри неврології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, доцент **Чуприна Геннадій Миколайович**, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, в.о. завідувача кафедри неврології і рефлексотерапії;

доктор медичних наук, старший дослідник **Копчак Оксана Олегівна**, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», завідувач кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації.

Захист відбудеться «29» квітня 2021 року о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9.

Автореферат розісланий «___» _____ 2021 року

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к.мед.н.**



Г. В. Горова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розсіяний склероз (РС) – демієлінізуюче захворювання ЦНС, яке найчастіше уражає працездатних людей у віці 20-30 років та призводить до інвалідизації (Завалишин І. А. і соавт., 2009; Patejdl R. et al., 2017; Копчак О. О., 2019; Соколова Л. І., 2016; Чуприна Г. М., Труфанов Є. О., Свиридова Н. К., Ханенко Н. В., Чередніченко Т. В., 2016). Протягом останнього десятиріччя більшість наукових досліджень щодо РС присвячено проблемі ранньої діагностики, особливостям типів перебігу, активності захворювання, нейровізуалізаційним методикам діагностики, визначенню ефективності різних методів патогенетичного лікування РС в залежності від його активності (Giovannoni G., 2018; Thompson A. et al., 2017; Ziemsen T., 2018; Кобись Т.О., 2017). Дослідженню і кількісному визначенню рівня спастичності, особливо на ранніх стадіях, не приділяється належної уваги.

Спастичність – типовий симптом розсіяного склерозу (Хатькова М. і соавт., 2017; Beer S., 2014; Petek Balci B., 2018; Olek M., 2019). За результатами опитування Північно-Американського Дослідницького Консорціуму за реєстром РС (NARCOMS), спастичність зустрічається у 60-85% хворих на РС.

Підвищення тонуусу м'язів спричиняє обмеження участі у суспільному житті, насамперед через обмеження рухових функцій. Ці фактори призводять до зниження рівня незалежності, погіршують якість життя і можуть впливати на ту роль, яку людина виконує в сім'ї (Bhimani R., 2012; Korzhova, J., et al, 2019).

Спастичний парез – одна з головних причин інвалідизації таких хворих. Спастичність впливає на функції оцінки нервової системи, що відображено в шкалі функціональних систем (FS – Functional System) та на рівень інвалідизації за розширеною шкалою інвалідизації (EDSS – Expanded Disability Status Scale, Kurtzke Scale) (Kurtzke J., 2015). Рівень спастичності при РС у лікарській практиці найчастіше вимірюється при визначенні ступеня порушень у пірамідній функціональній системі при оцінці бала EDSS. Практично не застосовуються в лікарській практиці модифікована шкала Ешворта (Супонева Н. і соавт., 2020; Gold R., 2013). Залишаються недостатньо вивченими особливості клінічних проявів спастичності з оцінкою функції нижніх та верхніх кінцівок (Izquierdo G., 2017; Flachenecker, P. et al, 2014). Між тим виявлення взаємозв'язків клінічних симптомів спастичності із результатами нейрофункціональних тестів, що характеризують функції верхніх та нижніх кінцівок (9-Hole Peg Test – 9-HPT та Timed 25 Foot Walk Test – T25-FW) дозволить істотно розширити уявлення про механізми формування спастичних парезів.

Враховуючи вплив спастичності на обмеження рухових функцій, больові відчуття і втому, що спостерігаються при спастичності та суттєво знижують якість життя (Мяловицька О., 2015; Flachenecker P., 2014; Miller, D. M. et al., 2011; Milinis K., 2016), кількісне визначення взаємозв'язків спастичності і комплексного нейропсихологічного дослідження – шкал оцінки якості життя (EuroQol), болю (Visual Analogue Scale – VAS) та втоми (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS) – є важливим.

Електроенцефалографія (ЕЕНМГ) – це метод, що дозволяє уточнити ступінь ураження та об'єм залучення у патологічний процес м'язової тканини, переважно застосовується в лікарській практиці для диференційної діагностики РС з іншими захворюваннями центральної та периферичної нервової системи (Ayromlou, H., 2013; Balci V., 2018; Leo A., 2017). За даними поодиноких джерел результати електрофізіологічного дослідження не є специфічними для спастичності (Biering-Sørensen F., 2006; Iodice, R., 2015). В той же час, в літературі зазначається, що між електрофізіологічними дослідженнями та клінічними шкалами є середня кореляція (Collin C. et al., 2010). В дослідженнях найчастіше оцінювався пізній електрофізіологічний феномен: Н-рефлекс, оскільки підвищення збудливості α -мотонейронів є важливим механізмом спастичності (Kohan A., 2010; Markus J., 2015). Значенню ранніх електрофізіологічних феноменів (амплітуда і латентність М-відповіді) в діагностиці спастичності не приділялося достатньо уваги.

Для розуміння патофізіологічних механізмів формування спастичності при РС має значення рівень ураження з формуванням склеротичних бляшок, які визначаються за даними МРТ (Coghe G., 2015; Lee K., 2019). У літературі не проводилося комплексного аналізу прогностичного значення кількості і локалізації вогнищ (у головному і спинному мозку) для розвитку спастичності.

Корекція спастичності поліпшує функціональні можливості організму і допомагає досягти комфорту. Тому терапія, що спрямована на корекцію спастичності, повинна бути індивідуалізованою і ретельно моніторуватись (Khatkova S. et al., 2018; Kornelia T., 2014; Syed H., 2016; Tanu G., 2019). Зазвичай вона здійснюється в амбулаторних умовах. Комплексного аналізу ефективності антиспастичної терапії на підставі клініко-інструментального обстеження у доступній літературі не було знайдено.

Отже, аналіз джерел та результатів клінічних досліджень щодо діагностики спастичності у хворих на РС вказують на необхідність подальшого дослідження і визначення клініко-нейрофізіологічних, нейрофункціональних та нейровізуалізаційних індикаторів спастичності та комплексної оцінки ефективності антиспастичної терапії.

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, є фрагментом наукової теми: «Вивчити епідеміологічні, клініко-патогенетичні, нейропсихологічні особливості у хворих на розсіяний склероз та розробити методи корекції когнітивних та психоемоційних порушень» (№ держреєстрації 0117U002256, 2017-2020 рр.).

Мета роботи. Удосконалення критеріїв діагностики та оптимізація лікування спастичності у хворих на РС на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейрофункціонального, нейрофізіологічного, нейропсихологічного та магнітно-резонансно-томографічного дослідження.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів спастичності за шкалою Ешворта у хворих на РС залежно від демографічних показників, типу перебігу, тривалості захворювання та ступеня тяжкості за шкалою EDSS.

2. Визначити взаємозв'язок між даними нейрофункціонального дослідження кінцівок, показниками болю, втоми, якості життя та рівнем спастичності у хворих на РС.
3. Провести оцінку функціонального стану м'язових волокон при спастичності у хворих на РС за результатами ЕНМГ.
4. Проаналізувати взаємозв'язок рівня спастичності з локалізацією та кількістю вогнищ демієлінізації у головному та спинному мозку за даними МРТ та визначити прогностичні чинники спастичності.
5. Оцінити вплив антиспастичної терапії на клінічні, електронейроміографічні та нейрофункціональні ознаки спастичності.

Об'єкт дослідження. Спастичність при РС.

Предмет дослідження. Клінічні, нейрофункціональні та електронейроміографічні ознаки спастичності у хворих на РС.

Методи дослідження:

- клініко-неврологічне дослідження з оцінкою неврологічного дефіциту за шкалою EDSS;
- МРТ головного та спинного мозку;
- стимуляційна ЕНМГ;
- кількісна оцінка м'язового тону за модифікованою шкалою Ешворта (Modified Ashwort Scale);
- 25-футова хода із засіканням часу (Timed 25-Foot Walk (T25-FW));
- тест з дев'ятьма отворами та стрижнями (9-Hole Peg Test (9-HPT));
- дослідження відчуття болю за візуально-аналоговою шкалою болю (Visual Analogue Scale);
- оцінка якості життя за шкалою EuroQol (EQ-5D);
- оцінка впливу втоми за модифікованою шкалою втоми (Modified Fatigue Impact Scale (MFIS));
- методи статистичної обробки.

Наукова новизна. Уперше в українській популяції була проведена комплексна клініко-нейрофізіологічна, нейрофункціональна та нейровізуалізаційна оцінка спастичності у хворих на РС.

Уперше в Україні проведено комплексне нейрофізіологічне дослідження хворих на РС та визначено індикатори появи спастичності за результатами електронейроміографії.

Уперше оцінено взаємозв'язок рівня спастичності з локалізацією та кількістю вогнищ демієлінізації у головному та спинному мозку за даними МРТ та прогностичне значення нейровізуалізаційних ознак для рівня спастичності.

Уточнені і оцінені взаємозв'язки між даними нейрофункціонального дослідження, показниками болю, втоми, якості життя та рівнем спастичності у хворих на РС.

Уперше проведений множинний кореляційно-регресійний аналіз клінічних, нейрофункціональних та нейровізуалізаційних факторів, взаємозв'язаних зі спастичністю. Виявлено прогностичні фактори розвитку спастичності та

прогностичні фактори досягнення високого бала спастичності за результатами ЕНМГ та МРТ головного і спинного мозку.

Уперше проведена комплексна оцінка ефективності антиспастичної терапії на підставі комплексного клініко-нейрофункціонального та нейрофізіологічного дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність комплексного клініко-неврологічного, електро-нейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження пацієнтів зі спастичністю при РС. Рекомендовано проведення нейрофункціональних тестів верхніх та нижніх кінцівок (9-NPT, T25-FW), нейропсихологічних тестів (EuroQol-5D, MFIS, VAS), електронейроміографічного обстеження верхніх та нижніх кінцівок за неінвазивною стимуляційною методикою (визначення М-амплітуди, М-латентності, F-латентності при обстеженні рухових і чутливих волокон n.medianus, рухових волокон n.tibialis, F-хвилі n. medianus, n. tibialis).

Виявлені предиктори ранньої появи спастичності, врахування яких у клінічній практиці дозволить вчасно діагностувати спастичність у хворих на РС, а також вчасно почати лікування, уникнути розвитку високого бала спастичності.

Впроваджено в клінічну практику удосконалені методи діагностики і лікування спастичності у хворих на РС. Це дозволить позитивно вплинути на функцію ходи, функцію верхніх та нижніх кінцівок у пацієнтів із РС, покращити якість життя, знизити рівень втоми і болю у хворих на РС.

Апробація і впровадження результатів дисертації. Апробація результатів дисертаційної роботи відбулася на засіданні апробаційної ради «Нервові хвороби і психіатрія» Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 21 грудня 2020 року.

Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 2019 і 2020 рік).

Основні наукові та практичні результати впроваджено в лікувальну практику КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» (м. Київ); КНП «Київська міська клінічна лікарня №8» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №1» (м. Київ) та в навчальний процес на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі неврології, психіатрії та фізичної реабілітації Київського медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором проведено аналіз літературних джерел за темою дисертаційної роботи, особисто розроблено програму дослідження, самостійно проведено електронейроміографічне дослідження хворим до і після лікування, сформовано первинну базу даних у програмі Microsoft Excel, проведено статистичний аналіз з використанням надбудови Analysis ToolPak для Excel і програми Statistica 12, вибрано методологічні підходи. Основним є внесок дисертанта у проведення комплексного клініко-неврологічного та електронейроміографічного дослідження. Автор особисто провела аналіз результатів дослідження, статистичну обробку

даних із застосуванням сучасного програмного забезпечення, узагальнила отримані результати, сформулювала основні положення та висновки, підготувала та опублікувала результати дослідження.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, в тому числі 5 статей (з них 2 одноосібно) у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – у зарубіжних виданнях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 186 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу з описанням матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 181 джерело, з них 20 кирилицею, 161 латиницею. Роботу ілюстровано 47 таблицями та 46 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Представлена робота виконана на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та у відділенні демієлінізуючих захворювань нервової системи Київського міського центру розсіяного склерозу КНП «Київська міська клінічна лікарня» №4.

Для реалізації мети та завдань дослідження було обстежено 120 хворих з клінічно достовірним діагнозом РС, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі розсіяного склерозу. Діагноз РС встановлювався з використанням міжнародних критеріїв McDonald et al., 2017. Серед обстежених пацієнтів у 100 були виявлені ознаки спастичності, що складало 83% від загальної кількості обстежених. Критеріями включення у дослідження були наявність спастичності у хворих на РС, інформована згода хворого на участь у дослідженні. 20 пацієнтів склали групу порівняння для контролю показників ЕНМГ.

Було проведено проспективне комплексне клініко-неврологічне дослідження з визначенням ступеня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS, оцінкою м'язового тону за модифікованою шкалою Ешворта, нейрофункціональне та нейропсихологічне дослідження, нейровізуалізаційне дослідження (МРТ) головного та спинного мозку, електронейроміографічне дослідження.

Серед обстежених пацієнтів зі спастичністю було 47 чоловіків і 53 жінки. Вік обстежених коливався від 24 до 71 років, середній вік хворих становив $45,42 \pm 1,1$ роки. Тривалість захворювання становила від 1 до 40 років, середня тривалість захворювання – $14,02 \pm 0,73$ роки. Оцінка неврологічного дефіциту проводилася за шкалою EDSS (Kurtzke Scale). Інвалідизація хворих за шкалою EDSS складала від 3 до 7 балів із середнім значенням $4,93 \pm 0,09$. Серед обстежених пацієнтів був 61 хворий (61%) з рецидивуюче-ремітуючим РС (РРРС), 27 хворих (27%) із вторинно-прогресуючим РС (ВПРС), 12 хворих (12%) із первинно-прогресуючим РС (ППРС).

Хворим було проведено нейрофункціональні дослідження: 25-футова хода із засіканням часу (Т25-FW), тест з дев'ятьма отворами та стрижнями (9-НРТ). Було проведено оцінку болю за візуально-аналоговою шкалою болю (VAS), оцінку

якості життя за шкалою оцінки якості життя (EQ-5D), оцінку втоми за модифікованою шкалою впливу втоми (MFIS). Аналізували дані нейровізуалізаційного дослідження – МРТ головного і спинного мозку пацієнтів (1,5 Т). У всіх пацієнтів було проведено МРТ дослідження головного мозку, а МРТ спинного мозку було проведено 92 хворим. Оцінювали кількість гіперінтенсивних вогнищ на Т2-зважених зображеннях, у тому числі кількість вогнищ більших за 3 мм, кількість Т1-вогнищ у головному мозку. Оцінку кількості вогнищ проводили у типових локалізаціях – перивентрикулярно, субкортикально, юкстакортикально, інфратенторіально у головному мозку та у спинному мозку. У спинному мозку аналізували лише кількість вогнищ, розміри не були враховані. Для кількісної оцінки вираженості змін м'язового тонузу застосовували модифіковану шкалу Ешворта. Була проведена оцінка тонузу у групах м'язів екстензорів і флексорів, оцінку вказували у балах від 0 до 3 (максимальний бал за шкалою Ешворта – 4, але у дослідженні таких хворих не було). Була використана стимуляційна неінвазивна стандартна методика електронейроміографії на апараті Nihon Kohden у таких ділянках: рухові волокна n. medianus, n. tibialis, чутливі волокна n. medianus, F-хвиля n. medianus, n. tibialis, Н-рефлекс. При обстеженні рухових і чутливих волокон n. medianus, n. tibialis оцінювали: амплітуду М-відповіді (мВ), латентність (мс), інтервал (мс), швидкість проведення (м/с). При дослідженні F-хвилі n. medianus, n. tibialis М-Латентність (мс), М-Амплітуда (мВ), F-частота (%), F-латентність середня (мс), F-амплітуда середня (мВ). При дослідженні Н-рефлексу: М-Латентність (мс), Максимум М (мВ), Максимум Н (мВ), Співвідношення М/Н, Н-Латентність (мс).

Відповідно до завдань дослідження в даній роботі представлені також результати медикаментозного лікування спастичності у 68 хворих на РС із використанням трьох антиспастичних препаратів – тіоколікозид (мускомед), толперизон (мідокалм) та баклофен.

Пацієнтів було розподілено на 3 групи: пацієнти першої групи (27 осіб) приймали тіоколікозид (мускомед) внутрішньом'язово у дозі 4 мг 1–2 рази на добу протягом 5 днів, далі продовжили пероральний прийом у дозі 4 мг 1–2 рази на добу через місяць, через 2 місяці – протягом 5 днів при наростанні спастичності згідно з інструкцією.

Пацієнти другої групи (21 особа) приймали толперизон (мідокалм) 1–2 рази на добу внутрішньом'язово у дозі 100 мг протягом 10 днів, далі приймали препарат перорально у дозі 150–300 мг на добу у 3 заходи залежно від вираженості симптомів.

Пацієнти третьої групи (20 осіб) приймали баклофен у дозі 30–75 мг на добу перорально. Дозу препарату нарощували поступово за схемою, описаною в інструкції до препарату. Лікування розпочинали з добової дози 15 мг, розподіленої на 3 прийоми. У перші 3 дні пацієнт отримував по 5 мг (1/2 таблетки по 10 мг) 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів – по 1 таблетці 10 мг 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів – 1 ½ таблетки 10 мг 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів – по 2 таблетки 10 мг 3 рази на добу. Максимальна доза, яку отримував пацієнт – 75 мг на добу.

Ефективність лікування оцінювалася комплексно – за даними клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофункціонального і електрофізіологічного обстеження. Результати лікування були оцінені на етапі виписки (10 днів від моменту поступлення \pm 1 день, а також через 2 місяці від початку спостереження (амбулаторно).

Методи статистичної обробки. Для обробки цифрового матеріалу використовувалося таке програмне забезпечення:

- Microsoft Excel версія 16.0.12527.21236 (© Microsoft Corporation, США);
- Statistica 12.0 (© StatSoft, Inc., США).

Використано такі методи статистичного аналізу даних:

1. Методи описової статистики. Кількісні дані, що підкоряються нормальному закону розподілу, описувалися за допомогою середнього значення та стандартної похибки середнього значення ($M \pm m$) та середньоквадратичного відхилення. Кількісні дані, що не підкоряються нормальному розподілу, описувалися за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу M_e (Q1-Q3). Для окремих показників вказувалися їх мінімальні та максимальні значення. Для оцінки нормальності вибірки використовувалася побудова гістограми розподілу частот (гістограми не представлені у роботі, але згідно з цими даними були обрані показники для оцінки вірогідності для кореляційно-регресійного аналізу) [18].

2. Оцінка вірогідності. Порівняння значень показників, розподіл яких не відповідав нормальному, проводився з використанням непараметричних критеріїв: для аналізу двох незалежних груп використовувався критерій Манна–Уїтні, для аналізу трьох вибірок даних використовувався критерій Краскела–Уолліса. Для всіх видів статистичного аналізу відмінності вважали статистично вірогідними при досягненні показника $p < 0,05$.

3. Кореляційно-регресійний аналіз. Для оцінки взаємозв'язку ознак були розраховані коефіцієнти кореляції: параметричний критерій Пірсона для кількісних ознак у парних групах і непараметричний критерій Спірмена для порядкових ознак у трьох вибірках даних. Також було визначено множинну кореляцію з обчисленням коефіцієнту регресії.

4. Аналізуючи вплив факторних ознак та окремих рівнів нейровізуалізаційних та електронейроміографічних параметрів як предикторів досягнення високого бала спастичності, визначали їх прогностичні характеристики за показниками відношення шансів (OR – odds ratio) з 95% довірчим інтервалом і оцінкою статистичної значимості результатів OR (95% ДІ). Оцінка достовірності результатів була проведена з визначенням показника χ^2

5. Для виявлення прогностичного значення клініко-інструментальних показників оцінювали кумулятивну частку хворих за методом Каплан–Майєра з проведенням оцінки достовірності за методом Вілкоксона.

6. Для виявлення розміру ефекту для оцінки ефективності лікування було обчислено розмір ефекту з обчисленням показників Коена і Гласа (Cohen's d, Glass's delta) з оцінкою достовірності за показником Краскела–Уолліса для трьох груп порівняння до лікування і через 10 днів після початку лікування. Розмір ефекту вважали сильним, якщо показники Коена і Гласа перевищували 0,8. Середній

розмір ефекту – 0,5-0,79, ефект нижче середнього – 0,3-0,49, слабкий ефект – 0,29 і нижче.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведено аналіз рівня середньої та сумарної спастичності за модифікованою шкалою Ешворта, в залежності від типу перебігу, тривалості захворювання, статі, а також в різних вікових категоріях для всієї групи пацієнтів з РС.

Хворі мали середній бал спастичності від 0,4 до 3 балів. Вони були розподілені на 3 групи – з середнім балом від 0,4 до 1,4 бали (32 хворих), від 1,5 до 2 балів (45 хворих), від 2,1 до 3 балів (23 хворих). Оскільки у багатьох пацієнтів спастичність спостерігалася тільки у одній кінцівці або у одній групі м'язів, а в решті груп показники становили 0 балів, це впливало на показник середнього бала. Тому для більш детальної оцінки спастичності ми вирішили додатково розрахувати сумарний бал спастичності – це сума всіх балів спастичності у всіх групах м'язів (включаючи верхні кінцівки). Таким чином, пацієнти, які мали виражену спастичність в 1-2 групах м'язів, а у інших групах мали 0 балів, мали більш високі показники, ніж пацієнти, що мали рівномірні показники у всіх групах м'язів. Пацієнти мали сумарний бал спастичності від 4 до 26 балів. Їх було розподілено на 2 групи – 4-12 балів (72 хворих) та 13-26 балів (28 хворих).

За результатами проведеного дослідження найбільші значення середньої і сумарної спастичності були зареєстровані у хворих з ВПРС: $1,87 \pm 0,13$ бали і $15,46 \pm 0,98$ бали. Найменші – для хворих із ППРС $1,64 \pm 0,1$ бали та $10,43 \pm 0,55$. Для хворих із ППРС показники займали проміжне значення – $1,87 \pm 0,2$ та $10,43 \pm 1,6$ бали ($p < 0,01$) (рис. 1).

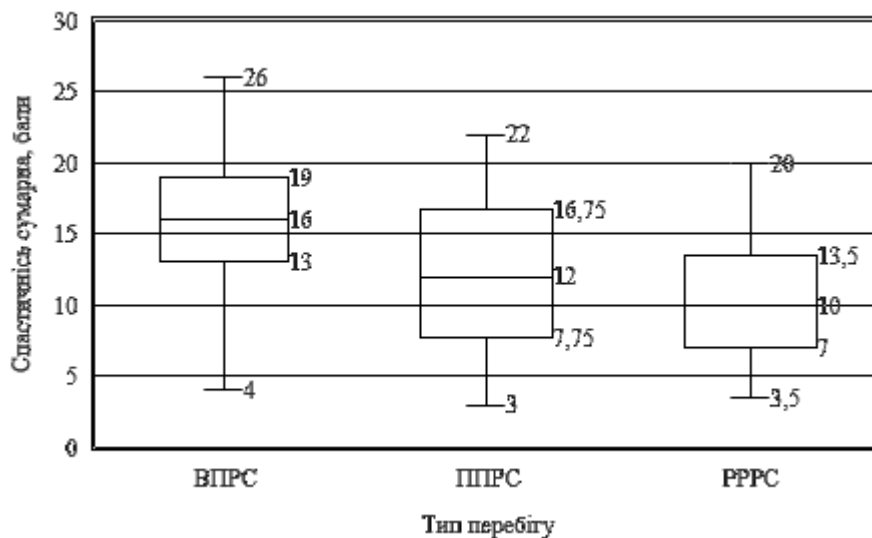


Рис. 1. Рівень сумарної спастичності у хворих з різним типом перебігу ($p < 0,0001$)

Різниця показників в групах різної тривалості захворювання була недостовірною, хоча мала тенденцію до зростання від $1,38 \pm 0,19$ бали при тривалості захворювання 1–9 років до $2,42 \pm 0,16$ бали при тривалості захворювання 20–40 років. В той же час, максимальні значення середньої спастичності у пацієнтів з РС були 3,0 бали. Вони були зареєстровані у пацієнтів

різної тривалості захворювання – 9, 19 та 40 років. Тобто темпи розвитку спастичності у пацієнтів на РС були різними. В той же час рівень сумарної спастичності хворих достовірно ($p=0,0001$) збільшувався зі збільшенням терміну захворювання від $9,2 \pm 0,83$ балів при тривалості захворювання 1–9 років до $15,97 \pm 1,38$ балів при тривалості 20–40 років (рис. 2).

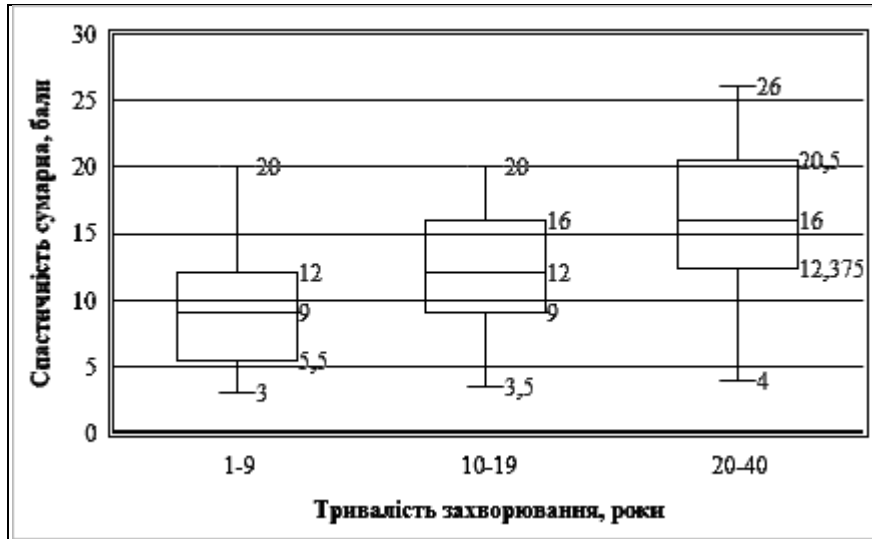


Рис. 2. Рівень сумарної спастичності у хворих з різною тривалістю захворювання ($p = 0,001$)

Був оцінений рівень спастичності у хворих з різним типом перебігу в таких групах м'язів: аддуктори стегна, згиначі коліна, розгиначі коліна, згиначі стопи. Середні значення для обох кінцівок були найвищими у розгиначах коліна у хворих з ВПРС – $2,49 \pm 0,19$ бала, а найнижчими у хворих з РПРС для згиначів стопи – $1,08 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) (рис. 3).

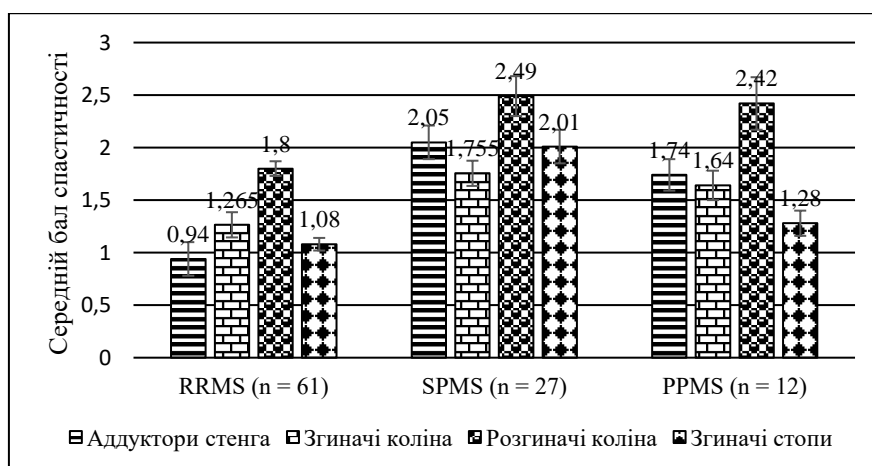


Рис. 3. Середній рівень спастичності різних груп м'язів у хворих із різним типом перебігу ($p < 0,01$)

Проведений аналіз корелятивних зв'язків рівня спастичності в залежності від типу перебігу, тривалості захворюваності та віку показав, що найвищий рівень

корелятивного зв'язку сумарної спастичності – прямий середній ($r_s = 0,515$; $p < 0,05$) було виявлено з віком пацієнтів (рис. 4).

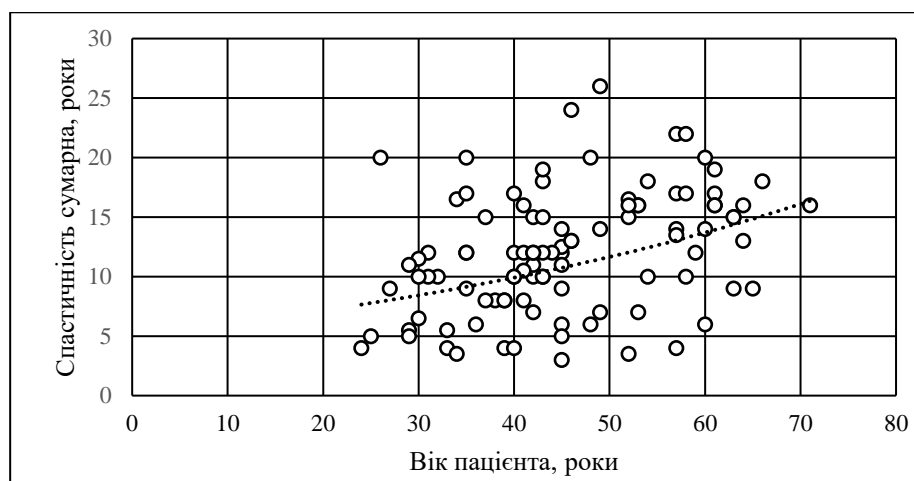


Рис. 4. Корелятивний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та віком пацієнтів ($r_s = 0,515$; $p < 0,05$)

Корелятивний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та тривалістю захворювання був прямим слабким – $r_s = 0,392$ ($p < 0,05$), між рівнем середньої спастичності та тривалістю захворювання теж був прямим слабким – $r_s = 0,299$, але статистично достовірним ($p < 0,05$).

Статистично достовірної різниці спастичності в групах різної статі виявлено не було.

Результати дослідження показали, що рівень сумарної спастичності у хворих з РС взаємозв'язаний з рівнем інвалідизації і статистично достовірно збільшується у хворих вираженого ступеня інвалідизації та має прямий середній корелятивний зв'язок зі ступенем EDSS ($0,684 < 0,0001$). Серед функціональних систем, з якими найбільше пов'язана спастичність, пірамідна та тазова демонстрували найсильніші кореляції – ($r_s = 0,712$; $p < 0,05$ та $0,666$; $p < 0,05$ відповідно).

Проведений кореляційно-регресійний аналіз виявив, що найбільший взаємозв'язок і вплив на рівень сумарного бала спастичності спричиняють такі фактори – рівень загального EDSS (коефіцієнт детермінації $D = 42,1\%$), рівень порушень у пірамідній FS ($D = 50,7\%$) і тазовій FS ($D = 44,4\%$) (рис. 5).

Результати нейрофункціонального дослідження показали, що пацієнти, які витрачали найбільше часу для виконання T25-FW оцінки функції нижніх кінцівок (31-67 с) мали найбільший середній і сумарний бал спастичності відповідно $5,29 \pm 0,15$ і $13,39 \pm 0,76$ балів. Швидкість виконання нейрофункціонального тесту T25-FW достовірно зменшувалася за критерієм Краскела–Уолліса в групах швидкості виконання тесту 6-15 с зі зростанням сумарної спастичності від $9,08 \pm 0,93$ до $13,39 \pm 0,76$ балів у групі виконання тесту 31-67 с ($p = 0,0011$). Для середньої спастичності виявляли тенденцію до зменшення швидкості виконання тесту, але статистично не достовірну ($p = 0,4019$). За результатами проведених досліджень кореляційний зв'язок між рівнем сумарної спастичності

та тестом T25-FW був прямим слабким і складав $r_s = 0,454$ ($p < 0,05$). Кореляційний зв'язок між тестом T25-FW та рівнем середньої спастичності мав менші значення і був прямим слабким, але статистично достовірним, складав $r_s = 0,209$ ($p < 0,05$).

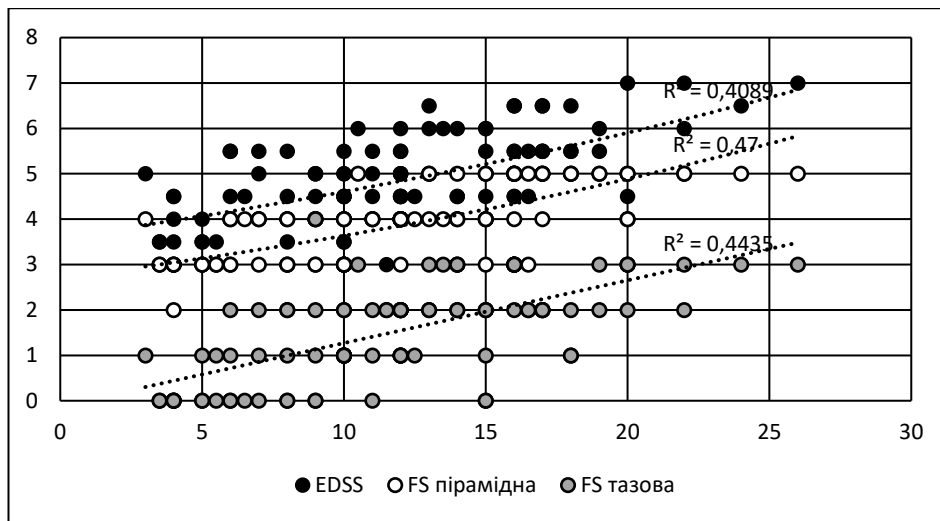


Рис. 5. Кореляційно-регресійний аналіз показників шкали EDSS, пірамідної, тазової FS та сумарної спастичності

Хворі, які виконували 9-НРТ за 18–30 секунд, мали найменший рівень сумарного бала спастичності – $9,65 \pm 0,88$. Пацієнти, які мали найбільші труднощі при виконанні тесту 9-НРТ і виконували його за 50–130 секунд, мали найбільший середній показник сумарної спастичності – $14,68 \pm 1,58$ бали ($p = 0,0042$). При аналізі рівня середньої спастичності теж виявляли статистично достовірне збільшення показників спастичності у групах різної швидкості виконання тесту: $44,35 \pm 0,13$, $4,99 \pm 0,12$ і $5,79 \pm 0,15$ балів відповідно ($p = 0,00301$).

Аналіз взаємозв'язків нейропсихологічного дослідження (VAS, MFIS, EuroQol) з рівнем спастичності виявив середні кореляційні зв'язки з рівнем сумарної спастичності для опитувальників MFIS та EuroQol ($r_s = 0,56$; $0,53$ та $-0,58$, $p < 0,05$). Для опитувальника болю VAS кореляційний зв'язок був прямим слабким, але статистично достовірним ($p < 0,05$).

Кореляційно-регресійний аналіз виявив, для нейрофункціональних тестів з рівнем сумарного бала спастичності коефіцієнт детермінації був меншим у порівнянні зі шкалою EDSS. Коефіцієнт детермінації для тесту T25-FW $D = 20,6\%$, тесту 9-НРТ $D = 16,7\%$, шкали EuroQol $D = 28,8\%$ та MFIS $D = 30,8\%$. Найменший коефіцієнт детермінації мала шкала VAS ($D = 1,9\%$).

За результатами стимуляційної ЕНМГ дослідили функціональний стан волокон у хворих зі спастичністю. У пацієнтів із РС різного рівня спастичності було виявлено достовірне зниження амплітуди М-відповіді при дослідженні як верхніх, так і нижніх кінцівок, що може означати зменшення кількості м'язових волокон, що беруть участь у генерації М-відповіді внаслідок порушення проведення по частині аксонів. Амплітуда М-відповіді достовірно знижувалася у пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності у всіх точках стимуляції – зап'ястя

($9,85 \pm 0,58$ мВ; $p < 0,03$), ліктя ($4,27 \pm 0,42$ мВ; $p < 0,01$), пахви ($6,05 \pm 0,78$ мВ; $p < 0,01$). Зареєстровано достовірне зменшення амплітуди М-відповіді в точці стимуляції щиколотки в групі пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності з $13,73 \pm 1,21$ мВ (4–12 балів) до $8,68 \pm 1,06$ (13–24 балів) ($p = 0,003$) та коліна з $25,21 \pm 14,49$ (4–12 балів) до $3,17 \pm 0,80$ (13–24 балів) ($p = 0,03$). Тобто даний показник є найбільш чутливим індикатором ранніх проявів спастичності. Його зміни реєструвалися у пацієнтів з мінімальними клінічними проявами спастичності і при відсутності клінічних проявів спастичності у верхніх кінцівках та при наявності спастичності на нижніх кінцівках. Показники М-латентності достовірно збільшувалися у хворих зі спастичністю на верхніх кінцівках у двох точках стимуляції ($p > 0,01$), зміни на нижніх кінцівках були не достовірними.

Показники пізніх електрофізіологічних феноменів (F-хвиля), насамперед F-амплітуда середня, змінювалися у хворих зі спастичністю лише на нижніх кінцівках – достовірно зменшувалися з $621,27 \pm 118,62$ мВ до $476,12 \pm 119,67$ мВ.

При оцінці пізнього електрофізіологічного феномена (F-хвиля) при стимуляції м'язів нижньої кінцівки (n. tibialis) виявлено, що F-латентність середня достовірно збільшується ($p = 0,007$) при зростанні рівня спастичності у пацієнтів. Так, у групі пацієнтів з найнижчим рівнем спастичності (0,4–1 бал) F-латентність середня мала значення $52,93 \pm 1,15$ мс, а в групі з найвищим рівнем спастичності (2,3–3 бали) – $58,48 \pm 0,91$ мс. F-амплітуда середня залежно від рівня спастичності відповідно зменшувалася з $621,27 \pm 118,62$ мВ до $476,12 \pm 119,67$ мВ ($p = 0,008$). При дослідженні Н-рефлексу за нашими результатами не виявили достовірних змін.

Таким чином, зменшення амплітуди М-відповіді реєстрували у пацієнтів з мінімальними клінічними проявами спастичності при відсутності клінічних проявів спастичності, що може бути раннім індикатором спастичності. Серед пізніх електрофізіологічних феноменів має значення збільшення F-латентності середньої при дослідженні на нижніх кінцівках і зростанні рівня спастичності у пацієнтів.

Було визначено порогові рівні показників М-амплітуди на верхніх кінцівках та нижніх кінцівках та їх прогностичне значення на розвиток сумарної спастичності > 12 балів за методом відношення шансів. Зниження рівня М-амплітуди на зап'ястку менш ніж $9,8$ мВ підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = $4,30$ ($1,84$ – $10,07$)), ($p = 0,001$); у пахвах менш ніж $6,5$ мВ (OR (95% ДІ) = $4,02$ ($1,60$ – $10,09$)), ($p = 0,001$); на лікті менш ніж $4,3$ мВ (OR (95% ДІ) = $2,5$ ($1,1$ – $5,6$)), ($p = 0,024$).

Прогностичне значення розвитку високого бала спастичності (>12 балів) мало зменшення М-амплітуди F-хвилі на коліні OR = $3,3$ (95% ДІ від $1,2$ до $9,2$), ($p = 0,021$), М-амплітуди F-хвилі на щиколотці $< 10,0$ мВ OR = $4,5$ (95% ДІ від $1,8$ до $11,5$), ($p = 0,001$) (рис. 6).

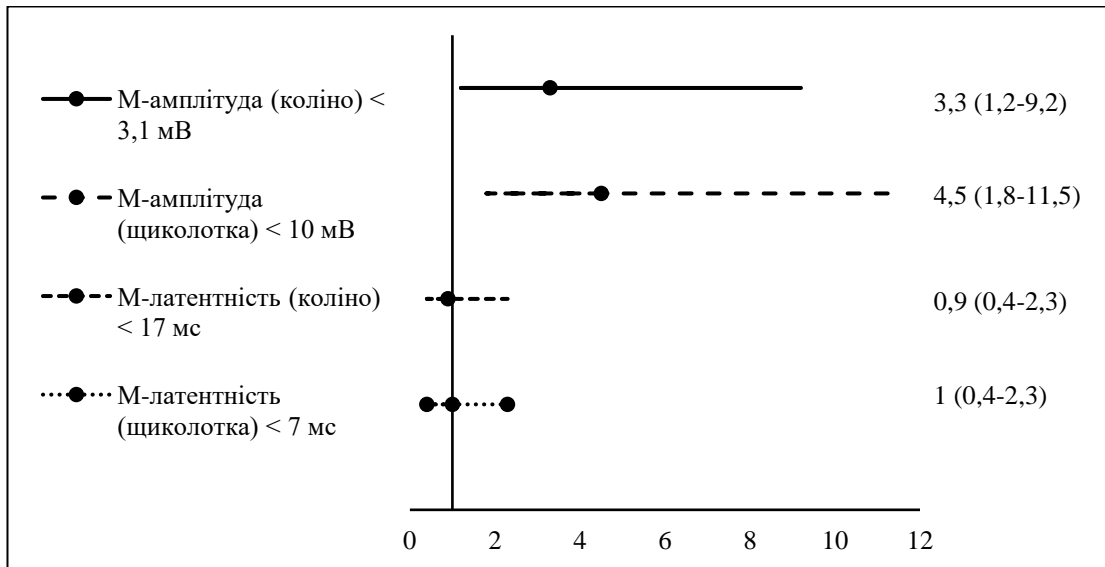


Рис. 6. Прогностична оцінка ризику розвитку спастичності нижніх кінцівок залежно від показників F-хвилі n.tibialis

Серед нейровізуалізаційних чинників, ймовірність впливу яких на швидкість розвитку спастичності у хворих на РС, визначали загальну кількість T2-вогнищ у головному мозку, кількість T1-вогнищ у головному мозку та наявність вогнищ у спинному мозку.

Оцінена за методом Каплан–Майєра ймовірність появи спастичності виявила статистично достовірний вплив наявності вогнищ у спинному мозку ($F = 1,67$; $p = 0,049$), кількість T2-вогнищ > 20 у головному мозку ($F = 2,23$; $p = 0,00013$) та кількість T1-вогнищ у головному мозку ($F = 1,93$; $p = 0,0054$) на розвиток спастичності (рис. 7).

За допомогою метода відношення шансів оцінили ризик розвитку сумарного бала спастичності > 12 балів залежно від локалізації вогнищ у всіх зонах: перивентрикулярно, субкортикально, юстакортикально, інфратенторіально та у спинному мозку у хворих на РС.

Наявність ≥ 14 T2-вогнищ в головному мозку підвищувало ризик розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 10,2 (3,2-32,2), ($p = 0,0001$). При оцінці прогностичного значення розмірів осередків виявлено, що наявність ≥ 7 T2-вогнищ > 3 мм в головному мозку підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 3,1 (10,2 (3,2-32,2), ($p=0,007$). Ризик розвитку спастичності >12 балів підвищувався в разі наявності ≥ 7 T1-вогнищ у головному мозку (OR (95% ДІ) = 3,5 (1,5-8,1), ($p=0,003$).

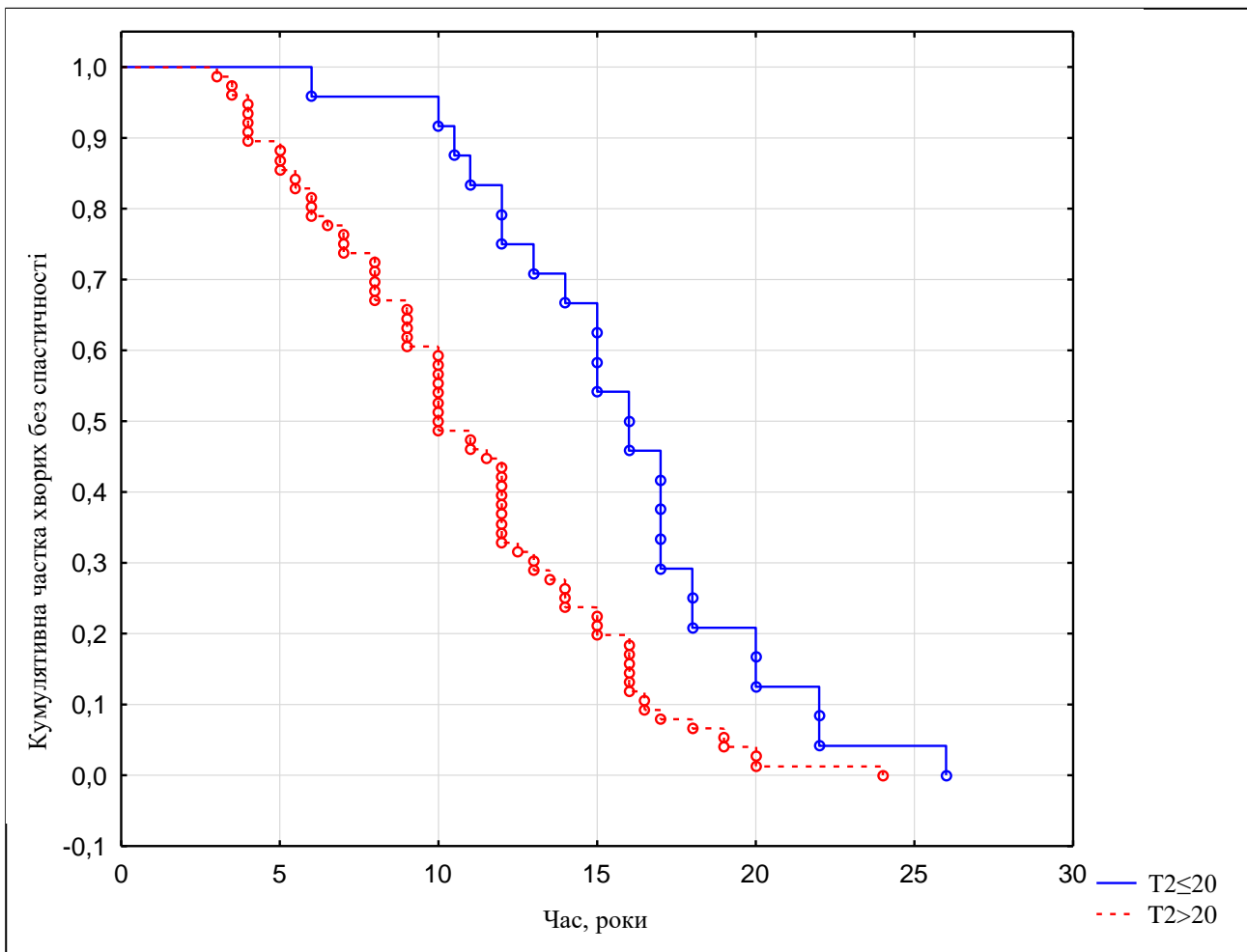


Рис. 7. Кумулятивна частота розвитку спастичності у хворих з РС у залежності від кількості T2-вогнищ у головному мозку

Прогностичне значення для розвитку високого бала сумарної спастичності (> 12 балів) у хворих на РС за методом відношення шансів є локалізація вогнищ > 7 в перивентрикулярній області головного мозку (OR (95% ДІ) = 3,7 (1,5-8,8), (p=0,003) та у спинному мозку (OR (95% ДІ) = 3,4 (1,4-8,4), (p=0,006), а також загальна кількість T2-вогнищ у головному мозку (рис. 8) та їх розміри ((OR (95% ДІ) = 10,2 (3,2-32,2), (p=0,0001)), їх розміри (OR (95% ДІ) = 3,1 (10,2 (3,2-32,2), (p=0,007). Наявність вогнищ в інших топографічних зонах – субкортикальній, юстакортикальній та інфратенторіальній не збільшує достовірно ризик розвитку вираженої спастичності.

Проведено оцінку ефективності лікування засобами антиспастичної терапії в трьох групах лікування із застосуванням мускомеду (тіококолікозиду), толперизону (мідокалму), баклофену. У трьох групах пацієнтів достовірно знижувався як середній, так і загальний бал спастичності. Коефіцієнти Коена і Гласа для середньої і сумарної спастичності при оцінці даних показників до і через 10 днів після початку лікування перевищували 0,8, тобто розмір ефекту був сильним у всіх трьох групах лікування.

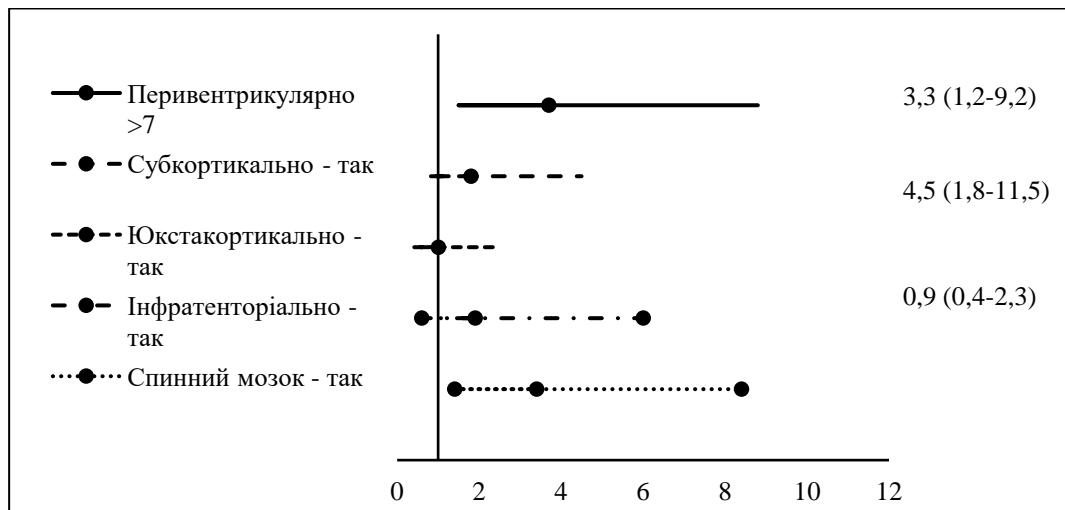


Рис. 8. Прогностична оцінка вірогідності досягнення рівня сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від локалізації вогнищ.

Найсильнішим був розмір ефекту при застосуванні мускомеду (Cohen's $d = 2,69$, Glass's $\delta = 2,37$, $p < 0,05$) і баклофену (Cohen's $d = 2,69$, Glass's $\delta = 2,37$, $p < 0,05$), при застосування мідокалму розмір ефекту був меншим, але також сильним (Cohen's $d = 2,4$, Glass's $\delta = 1,97$, $p < 0,05$). Показники спастичності залишалися сталими через 10 днів і через 2 місяці від початку лікування. У пацієнтів з вираженою спастичністю не вдалося досягти нульового бала спастичності (відсутність спастичності) навіть при лікуванні максимально допустимими дозами препаратів. У виборі дозі ми керувалися не тільки об'єктивними даними (зниження бала спастичності за шкалою EDSS), а й самопочуттям пацієнта. При значному зниженні спастичності хворі відчували більшу слабкість у кінцівках, скаржились на погіршення ходи. Тому у таких випадках ми не підвищували дозу для максимально можливого комфорту пацієнта. Сім пацієнтів із 68 (10,2%) відзначали, що при значному зниженні спастичності вони відчують більшу невпевненість при ході, слабкість у кінцівках, тому дозування препарату знижувалося до комфортного для них рівня. При цьому вираженість спастичності збільшувалася, але за рахунок помірно підвищеного тонусу кінцівка могла краще виконувати свою функцію. Це відповідає даним літератури (Alonso, R. J. et al., 1991; Barnes, M. P. et al., 2003; Izquierdo G., 2017).

Оскільки антиспастичні препарати впливають на спастичність, яка включається в оцінку інвалідності за шкалою EDSS, було досліджено зміни балів цієї шкали до і після лікування. При обчисленні розміру ефекту виявлено, що зміни були мінімальними і не перевищували 0,16, що ми можемо інтерпретувати як низький вплив на загальну оцінку інвалідизації хворого. Зниження бала EDSS було не за рахунок зменшення парезу (бали у пірамідній FS практично не змінювалися), а за рахунок покращення ходи (показник Ambulation). Тому зміни ходи пацієнтів ми оцінили додатково у трьох групах пацієнтів. Показники Коена і Гласа при оцінці розміру ефекту змін ходи становили до 0,2 для баклофена і мідокалму, до 0,1 для мускомеду – низький розмір ефекту.

Також ми проводили оцінку електронейроміографічних показників до і після лікування у 20 хворих, що отримували тіоколхікозид. Оскільки попередній аналіз показав, що найбільше змінюється показник М-відповіді при зростанні спастичності, ми проаналізували, як зміниться цей показник під впливом антиспастичних препаратів. Було виявлено сильний розмір ефекту. Показник Cohen's d для амплітуди М-відповіді дорівнює для зап'ястя – 2,2, для щиколотки – 1,97, для коліна – 1,29; показник Glass's delta для амплітуди М-відповіді дорівнює для зап'ястя – 4,17, для щиколотки – 2,24, для коліна – 1,44. Тобто, можна зробити висновок, що найбільший ефект при лікуванні мускомедом спостерігався у ділянці зап'ястка, менший ефект у ділянці щиколотки та найменший у ділянці коліна.

Було оцінено вплив антиспастичних препаратів на втому, біль і якість життя з аналізом показників шкал EuroQol, VAS, MFIS. Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для якості життя за опитувальником EuroQol дорівнював для мускомеду – 0,07, для мідокалму – 0,92, для баклофену – 0,69; показник Glass's delta для якості життя дорівнював для мускомеду – 0,06, для мідокалму – 0,77, для баклофену – 0,86. Розмір ефекту для мідокалму та баклофену оцінювався як сильний (більше 0,8), а для мускомеду – мінімальний (нижче 0,1). При оцінці пацієнтами якості життя за шкалою від 0% до 100% показник Cohen's d склав для мускомеду – 1,59, для мідокалму – 1,36, для баклофену – 0,76; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду – 1,57, для мідокалму – 1,34, для баклофену – 0,95. При застосуванні всіх препаратів вплив на якість життя був сильним, тобто можна зробити висновок, що антиспастичні препарати достовірно покращують якість життя пацієнтів вже через 10 днів після початку лікування. Через 2 місяці від початку лікування показники шкали якості життя майже не змінилися у кращий бік, але не знизилися до попереднього рівня.

Показник Cohen's d для оцінки відчуття болю за шкалою VAS дорівнював для мускомеду – 0,44, для мідокалму – 0,36, для баклофену – 0,8; показник Glass's delta для болю дорівнює для мускомеду – 0,38, для мідокалму – 0,3, для баклофену – 1,48. Отже, застосування баклофену дає дещо більший ефект у порівнянні з іншими препаратами, і ми можемо зробити висновок, що баклофен сильно знижує відчуття болю у пацієнта. Мідокалм і мускомед також мають ефект, який ми оцінюємо як ефекти нижче середнього рівня (менше 0,5).

Показник Cohen's d для оцінки відчуття втоми за шкалою MFIS дорівнював для мускомеду – 0,39, для мідокалму – 1,03, для баклофену – 0,33; показник Glass's delta для втоми дорівнював для мускомеду – 0,29, для мідокалму – 0,77, для баклофену – 0,29. Отже, застосування мідокалму має сильний ефект на показники втоми (більше 0,8). Мускомед і баклофен мають ефекти нижче середнього. Через 2 місяці від початку лікування показники болю і втоми життя дещо змінилися, але різниця показників відмітками 10 днів і 2 місяці була недостовірною. Тим не менше, показники не знизилися до рівнів, що були до лікування. Тобто ми можемо зробити висновок, що ефект від лікування був сталим.

Також ми оцінювали показники тестів T25-FW і 9-NPT до і після лікування. Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для тесту T25-FW дорівнює для мускомеду – 0,51, для мідокалму – 0,42, для баклофену – 0,59;

показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду – 0,43, для мідокалму – 0,37, для баклофену – 0,52. Розміри ефектів від застосування баклофену і мускомеду ми оцінюємо як середні (вони розміщуються у діапазоні від 0,5 до 0,79), а розміру ефекту від застосування мідокалму ми оцінюємо як нижче середнього. Через 2 місяці пацієнти продовжили лікування, і показники тестів достовірно не змінювалися. Різниця показників на етапі 10-денного спостереження достовірно не змінилася у порівнянні із показниками на етапі 2-місячного спостереження. Тобто розмір ефекту був сталим, ефект від лікування був тривалим, оскільки показники не знизилися до рівнів, що були до лікування.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології – удосконалено критерії діагностики спастичності при РС, визначено ранні індикатори спастичності та предиктори розвитку вираженої спастичності, на підставі комплексного клініко-неврологічного, електронейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження та оптимізовано лікування засобами антиспастичної терапії.

2. Найбільші значення середньої та сумарної спастичності спостерігаються у хворих з ВПРС ($p < 0,05$) і у пацієнтів старшого віку ($1,99 \pm 0,11$ та $14,2 \pm 0,81$ відповідно; $p < 0,0001$). Максимальні значення середньої спастичності (3,0 бали) виявлені в групах різної тривалості захворювання. Найбільший вплив на рівень сумарного бала спастичності спричиняють рівень загального EDSS (коефіцієнт детермінації $D=42,1\%$), рівень порушень у пірамідній FS ($D=50,7\%$) і тазовій FS ($D=44,4\%$). Пірамідна та тазова FS демонстрували найсильніші кореляції з сумарною спастичністю – $r_s = 0,712$; $p < 0,05$ та $0,666$ відповідно ($p < 0,05$).

3. Швидкість виконання нейрофункціональних тестів верхніми і нижніми кінцівками (9-NPT, T25-FW) достовірно знижується відповідно до підвищення рівня спастичності ($D=16,7\%$, $D=20,6\%$ відповідно). Нейропсихологічне дослідження (VAS, MFIS, EuroQol) у хворих РС зі спастичністю виявило достовірний середній кореляційний взаємозв'язок з рівнем сумарної спастичності для опитувальників MFIS ($r_s = 0,555$, $p < 0,05$) та EuroQol ($r_s = 0,530$; $p < 0,05$ та $r_s = -0,583$; $p < 0,05$) та слабкий з опитувальником болю VAS ($r_s = 0,192$, $p < 0,05$). Якість життя достовірно знижується, втома достовірно підвищується, а рівень болю зростає при підвищенні балів спастичності.

4. Основним електрофізіологічним індикатором ранніх проявів спастичності м'язів верхніх і нижніх кінцівок у хворих на РС є зниження амплітуди М-відповіді ($p < 0,01$). Прогностичне значення розвитку високого бала спастичності (> 12 балів) має зменшення М-амплітуди F-хвилі на коліні OR = 3,3 (95% ДІ від 1,2 до 9,2), ($p = 0,021$), М-амплітуди F-хвилі на щиколотці $< 10,0$ мВ OR = 4,5 (95% ДІ від 1,8 до 11,5), ($p = 0,001$). Пізній електрофізіологічний феномен F-амплітуда середня знижується відповідно до зростання спастичності у нижніх кінцівках у пацієнтів із РС ($p < 0,05$).

5. Розвиток спастичності у хворих на РС достовірно залежить від наявності вогнищ у спинному мозку ($F = 1,67$; $p = 0,049$), кількості T2-вогнищ у головному мозку > 20 ($F = 2,23$; $p = 0,00013$) та кількості T1-вогнищ у головному мозку ($F = 1,93$; $p = 0,0054$). Прогностичне значення для розвитку високого бала сумарної спастичності (> 12 балів) за методом відношення шансів є наявність > 7 T2 вогнищ з локалізацією в перивентрикулярній ділянці головного мозку $OR = 3,7$ (95% ДІ від 1,5 до 8,8), ($p = 0,003$) та у спинному мозку $OR = 3,4$ (95% ДІ від 1,4 до 8,4), ($p = 0,006$).

6. Препарати антиспастичної терапії достовірно зменшують сумарний бал спастичності за шкалою Ешворта – у групі тіоколікозиду цей показник склав $4,93 \pm 2,48$ ($p < 0,05$), толперизону – $6,29 \pm 2,39$ ($p < 0,05$), баклофену – $8,15 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Під впливом лікування достовірно підвищуються показники M-відповіді, переважно у ділянці зап'ястка, щиколотки і коліна (показники Коена і Гласа більше 0,8, $p < 0,05$). Сильний розмір ефекту (Cohen's d, Glass's delta $> 0,8$) з покращенням якості життя спостерігається при застосуванні всіх препаратів, зменшенням втоми при застосуванні мідокалму і зменшенням болю при застосуванні баклофену ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Уперше в Україні проведено комплексне обстеження хворих на РС зі спастичністю, удосконалено критерії ранньої діагностики, проведено теоретичне узагальнення та продовжено вирішення актуальної проблеми сучасної неврології з визначенням нових індикаторів діагностики на підставі комплексного клініко-неврологічного, електронейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження.

Результати роботи дозволили вдосконалити та оптимізувати лікування хворих на РС зі спастичністю. Проведене дослідження дозволяє своєчасно визначати хворих на РС та надати такі практичні рекомендації:

1. Рання діагностика спастичності хворих на РС повинна проводитися з урахуванням клінічних, нейрофункціональних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних методів обстеження.

2. Модифіковану шкалу Ешворта необхідно застосовувати для діагностики рівня спастичності у хворих на РС та як компонент комплексної оцінки ефективності лікарських засобів.

3. Нейрофункціональні методи T25-FW і 9-NPT верхніх і нижніх кінцівок можуть бути додатковими методами дослідження, що допомагають ранній діагностиці спастичності.

4. Нейропсихологічні тести VAS, MFIS, EuroQoL дозволяють більш об'єктивно оцінити стан хворого із спастичністю та підібрати індивідуалізоване лікування і досягнути кращого результату із застосуванням засобів антиспастичної терапії.

5. Наявність осередків у спинному мозку та у перивентрикулярній зоні головного мозку є прогностично несприятливими для розвитку високого бала спастичності.

6. Зниження М-відповіді амплітуди є раннім нейрофізіологічним індикатором спастичності у хворих на РС навіть без наявності клінічних ознак.

7. Метою лікування не є зниження спастичності за шкалою Ешворта до нульового рівня. Основним завданням антиспастичної терапії є допомога хворому і поліпшення його стану, а саме – покращення функції верхніх та нижніх кінцівок, ходи, підвищення якості життя, зниження рівня болю і спазмів, зниження рівня втоми.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Domres N. (2020) Characteristics of the Functional State of Muscle Fibers in Patients with Multiple Sclerosis with Spasticity According to the Results of Electroneuromyography. Вестник современной клинической медицины. 13(5), 46-56. <https://doi.org/10.20969/VSKM.2020>.

2. Домрес Н. В. (2020) Оцінка впливу антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз за результатами клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного та нейропсихологічного дослідження. Український вісник психоневрології, 4(105), 8-24. <https://doi.org/10.20969/VSKM.2020>.

3. Domres N. V. (2021). Clinical and electrophysiological characteristics of spasticity in patients with multiple sclerosis. Укр. мед часопис, 1(141), Т. 2 – I/II. UDC 616.832-004.2 -073.756.8:612.66.

4. Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2019) Особливості клінічних проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеню тяжкості захворювання. Український неврологічний журнал, 4, 55-59. <https://doi.org/10.30978/UNJ2019-4-55>. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано прояви спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик, узагальнено отримані результати).*

5. Домрес Н. В., Соколова Л. І., Кобись Т. О. (2020) Особливості взаємозв'язку спастичності у хворих на розсіяний склероз зі ступенем інвалідизації, нейрофункціональними і нейропсихологічними розладами. Український неврологічний журнал. Український неврологічний журнал, 4, 30-36. <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-4-30>, УДК 616.832-004.2-073.756.8:612.66. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від ступеня інвалідизації та нейрофункціональних розладів, узагальнено отримані результати).*

6. Domres N., Sokolova L. (2020) Specific Aspects of Neurophysiological and Neuroimaging Study of Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. Journal of Health Sciences and Nursing, 5(8), 19-31. ISSN: 2456-298X. *(Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний*

аналіз, проаналізовано взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз з даними ЕНМГ та МРТ, узагальнено отримані результати)

7. Кобысь Т.А., Соколова Л. И., Мяловицкая Е. А., Домрес Н. В. (2014) Факторы риска и долгосрочный прогноз клинической активности рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Международный медицинский журнал, 3, 6-11. *(Особистий внесок: здійснено аналіз літературних даних з приводу клінічного перебігу рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу, проведено інтерпретацію результатів дослідження).*

8. Соколова Т.А., Кобысь Т.О., Домрес Н.В. (2012) Современные критерии Мак-Дональда в диагностике рассеянного склероза. Международный неврологический журнал, 7, 9-14 *(Особистий внесок: здійснено аналіз літературних даних з приводу критеріїв Мак Дональда, проведено інтерпретацію результатів дослідження).*

АНОТАЦІЯ

Домрес Н. В. Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофункціональних, нейровізуалізаційних та нейрофізіологічних особливостей спастичності у хворих на РС з метою удосконалення критеріїв діагностики спастичності при РС, визначення ранніх індикаторів спастичності та предикторів розвитку вираженої спастичності, та оптимізації лікування засобами антиспастичної терапії.

Здійснено комплексний аналіз клініко-демографічних даних у 100 хворих на РС зі спастичністю. Проведено оцінку середньої та сумарної спастичності у пацієнтів різного віку, статі, ступеня тяжкості за шкалою EDSS та типу перебігу захворювання із визначенням кореляційних зв'язків. Встановлено вплив на рівень сумарного бала спастичності рівня загального EDSS, тазової і пірамідної функціональних систем (FS).

Проаналізовано швидкість виконання нейрофункціональних тестів верхніми і нижніми кінцівками та нейропсихологічного дослідження відповідно до рівнів середньої і сумарної спастичності із визначенням коефіцієнтів кореляції. Встановлено вплив на рівень сумарного бала спастичності результатів тестів T25-FW та 9HPT, VAS, MFIS, EuroQol.

Визначено основні електрофізіологічні індикатори ранніх проявів спастичності м'язів верхніх і нижніх кінцівок у хворих на РС (зниження амплітуди М-відповіді) та встановлено фактори прогностичного значення розвитку високого бала спастичності (>12 балів) – зменшення М-амплітуди F-хвилі на коліні та щиколотці. F-амплітуда середня знижувалася відповідно до росту спастичності у нижніх кінцівках у пацієнтів із РС.

Встановлено зв'язок рівня спастичності з локалізацією та кількістю вогнищ демієлінізації у головному та спинному мозку за даними МРТ та визначено прогностичні чинники спастичності. Розвиток спастичності у хворих на РС достовірно залежав від наявності вогнищ у спинного мозку та кількості T2-, T1-вогнищ у головному мозку. Прогностичне значення для розвитку високого бала сумарної спастичності (> 12 балів) за методом відношення шансів мала локалізація >7 T2-вогнищ в перивентрикулярній ділянці головного мозку та спинному мозку.

Оцінено вплив антиспастичної терапії на клінічні, електронейроміографічні та нейрофункціональні ознаки спастичності. Препарати антиспастичної терапії достовірно зменшували сумарний бал спастичності за шкалою Ешворта, достовірно підвищували показники М-відповіді у ділянці зап'ястка, щиколотки і коліна. Сильний розмір ефекту з покращенням якості життя спостерігався при застосуванні всіх препаратів, зменшенням втоми при застосуванні мідокалму і зменшенням болю при застосуванні баклофену.

Ключові слова: розсіяний склероз, спастичність, шкала Ешворта, шкала EDSS, T25-FW, 9HPT, MFIS, VAS, EuroQol, електроміографія, М-амплітуда

АННОТАЦІЯ

Домрес Н. В. Клинико-параклиническая характеристика и лечение спастичности у больных рассеянным склерозом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 «Нервные болезни». – Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика МЗ Украины. – Киев, 2021.

Диссертация посвящена изучению клинико-неврологических, нейропсихологических, нейрофункциональных, нейровизуализационных и нейрофизиологических особенностей спастичности у больных РС с целью усовершенствования критериев диагностики спастичности при РС, определения ранних индикаторов спастичности и предикторов развития выраженной спастичности, и оптимизации лечения средствами антиспастической терапии.

Осуществлен комплексный анализ клинико-демографических данных у 100 больных РС со спастичностью. Проведена оценка средней и суммарной спастичности у пациентов разного возраста, пола, степени тяжести по шкале EDSS и типа течения заболевания с определением корреляционных связей. Установлено влияние на уровень суммарного балла спастичности уровня общего EDSS, тазовой и пирамидной функциональных систем (FS).

Проанализированы скорость выполнения нейрофункциональных тестов верхними и нижними конечностями и нейропсихологические исследования в соответствии с уровнями средней и суммарной спастичности с определением коэффициентов корреляции. Установлено влияние на уровень суммарного балла спастичности результатов тестов T25-FW и 9HPT, VAS, MFIS, EuroQol согласно результатам множественного корреляционно-регрессионного анализа с определением коэффициентов регрессии. Обнаружено, что качество жизни

достоверно снижается, усталость достоверно повышается, а уровень боли возрастает при повышении балла спастичности.

Определены основные электрофизиологические индикаторы ранних проявлений спастичности мышц верхних и нижних конечностей у больных РС (снижение амплитуды М-ответа) и установлены факторы прогностического значения развития высокого балла спастичности (> 12 баллов) – уменьшение М-амплитуды F-волны на колене и лодыжке. Поздний электрофизиологический феномен F-амплитуда средняя снижалась в соответствии с ростом спастичности в нижних конечностях у пациентов с РС.

Установлена связь уровня спастичности с локализацией и количеством очагов демиелинизации в головном и спинном мозге по данным МРТ и определены прогностические факторы спастичности. Развитие спастичности у больных РС достоверно зависело от наличия очагов в спинном мозге и количества T2-, T1-очагов в головном мозге. Прогностическое значение для развития высокого балла суммарной спастичности (> 12 баллов) по методу отношения шансов было локализация > 7 T2-очагов в перивентрикулярной области головного мозга и спинном мозге.

Оценено влияние антиспастической терапии на клинические, электронейромиографические и нейрофункциональные признаки спастичности. Препараты антиспастической терапии достоверно уменьшали суммарный балл спастичности по шкале Эшворта, достоверно повышали показатели М-ответа в области запястья, лодыжки и колена. Сильный размер эффекта с улучшением качества жизни наблюдался при применении всех препаратов, уменьшением усталости при применении мидокалма и уменьшением боли при применении баклофена.

Ключевые слова: рассеянный склероз, спастичность, шкала Эшворт, шкала EDSS, T25-FW, 9HPT, MFIS, VAS, EuroQol, электромиография, М-амплитуда

SUMMARY

Domres NV Clinical and paraclinical characteristics and treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. – Manuscript.

Thesis for gaining the a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on a specialty 14.01.15 "Nervous diseases". – Shupyk National University of Health of Ukraine. – Kyiv, 2021

The dissertation is devoted to the study of clinical-neurological, neuropsychological, neurofunctional, neuroimaging and neurophysiological features of spasticity in patients with MS in order to improve the diagnosing criteria of MS spasticity, identifying early indicators of spasticity and predictors of development of high spasticity, and treatment optimization.

A comprehensive analysis of clinical and demographic data in 100 patients with MS with spasticity was performed.

The assessment of mean and total spasticity in patients of different ages, sex, severity on the EDSS scale and type of disease with the definition of correlations was

performed. The influence on the level of the total score of spasticity on the level of total EDSS, pelvic and pyramidal functional systems (FS) in accordance with the results of multiple correlation-regression analysis with the determining the regression coefficients.

The speed of neurofunctional tests of the upper and lower extremities and neuropsychological research in accordance with the levels of average and total spasticity with the definition of correlation coefficients were analyzed. The influence on the level of the total score of spasticity of the results of tests T25-FW and 9HPT, VAS, MFIS, EuroQol in accordance with the results of multiple correlation-regression analysis with the definition of regression coefficients was analyzed. It was found that the quality of life is significantly reduced, fatigue is significantly increased, and the level of pain increases with the increasing score of spasticity. The level of spasticity was assessed in patients with different types of flow in the following muscle groups: thigh adductors, knee flexors, knee extensors, foot flexors. The mean values for both limbs were highest in the knee extensors in patients with VPRS, and lowest in patients with PRRS for the flexors of the foot.

The main electrophysiological indicators of early manifestations of muscle spasticity of the upper and lower extremities in patients with MS (decrease in the amplitude of the M-response) and factors of prognostic value of high score of spasticity (> 12 points) – decrease in the M-amplitude of the F-wave in the knee and ankles. Late electrophysiological phenomenon F-amplitude average decreased in accordance with the increase in spasticity in the lower extremities in patients with MS.

The relationship between the level of spasticity and the number and number of demyelinating lesions in the brain and spinal cord according to MRI and predicted the factors of spasticity. The development of spasticity in patients with MS significantly depended on the presence of lesions in the spinal cord and the number of T2-, T1-lesions in the brain. The prognostic value for the development of a high score of total spasticity (> 12 points) by the method of odds ratio was the localization of > 7 T2 lesions in the periventricular region of the brain and spinal cord.

Predictors of early spasticity have been identified, taking into account which in clinical practice will allow timely diagnosis of spasticity in patients with MS, as well as timely treatment, to avoid the development of a high score of spasticity.

The influence of antispastic therapy on clinical, electroneuromyographic and neurofunctional signs of spasticity was evaluated. Antispastic therapy drugs significantly reduced the total score of spasticity on the Ashworth scale, significantly increased the M-response in the wrist, ankle and knee. The strong effect size with the improvement of quality of life was observed with the use of all drugs, reduction of fatigue with the use of midokalm and reduction of pain with the use of baclofen.

Key words: multiple sclerosis, spasticity, Ashworth scale, EDSS scale, T25-FW, 9HPT, MFIS, VAS, EuroQol, electromyography, M-amplitude

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

9-NPT	– 9-Hole Peg Test (Тест з 9 отворами і стрижнями)
Cohen's d	– показник Коена для обчислення розміру ефекту
Glass's delta	– показник Гласа для обчислення розміру ефекту
EDSS	– Expanded Disability Status Scale (Розширена шкала оцінки інвалідизації)
EuroQol	– шкала оцінки якості життя
EQ-5D	– шкала оцінки якості життя
FS	– функціональна система
H-рефлекс	– рефлекс Хоффмана
MFIS	– Modified Fatigue Impact Scale (Модифікована шкала втоми)
OR	– Odds Ratio (Відношення шансів)
T25-FW	– Timed 25-Foot walk (25-футова хода з засіканням часу)
VAS	– візуально-аналогова шкала
ДІ	– довірчий інтервал
ЕНМГ	– електронейроміографія
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
РС	– розсіяний склероз
РРРС	– рецидивуюче-ремітуючий розсіяний склероз
ВПРС	– вторинно-прогресуючий розсіяний склероз
ППРС	– первинно-прогресуючий розсіяний склероз
ЦНС	– центральна нервова система