

КОРЖОВА ЮЛИЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**ЛЕЧЕНИЕ СПАСТИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНО-
ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
МЕТОДОМ НАВИГАЦИОННОЙ РИТМИЧЕСКОЙ
ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ**

14.01.11 — Нервные болезни

14.03.03 – Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Захарова Мария Николаевна

Доктор медицинских наук

Супонева Наталья Александровна

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Меркулов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится: «__» _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рассеянный склероз (РС) является демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, преимущественно поражающим лиц молодого возраста и являющийся частой причиной инвалидизации пациентов. При отсутствии необходимого лечения заболевание приобретает прогрессирующий характер, что ускоряет наступление инвалидизации. В связи с этим своевременная диагностика и раннее начало терапии рассеянного склероза имеет важное социальное значение.

Причиной инвалидизации при РС является остаточный неврологический дефицит после тяжелых обострений, неуклонное прогрессирование при первично- и вторично-прогрессирующих формах заболевания.

К наиболее инвалидизирующим симптомам РС относятся спастический парез, зрительные и мозжечковые нарушения.

Известно, что при наличии одного или нескольких неблагоприятных факторов, заболевание с течением времени приобретает вторично-прогрессирующий характер. В таком случае у больных постепенно нарастает уровень остаточного неврологического дефицита и примерно у 90% развивается нижний спастический парепарез. Частота встречаемости спастичности при рассеянном склерозе по данным авторов составляет до 85% [Oreja-Guevara et al., 2013], из которых у 40% наблюдается умеренная и тяжелая степень инвалидизации. При этом наиболее часто умеренная и тяжелая степень спастичности встречается именно у пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза (ВПРС).

Наличие выраженной спастичности является значимым фактором развития нетрудоспособности, так как она заставляет изменять привычный образ жизни у больных, во многом влияет на мобильность, способность к самообслуживанию, а также на качество жизни. Иммобилизация приводит к образованию пролежней, которые в свою очередь усиливают мышечный спазм [Ward A.B., 2000].

На начальных этапах заболевания спастичность, как правило, поддается коррекции, но при вторичном прогрессировании, формировании стойкого неврологического дефицита – в большинстве случаев резистентна к фармакотерапии.

У иммобилизированных пациентов применяется локальное введение ботулотоксина. Данный метод подтвердил свою эффективность. Однако, с учетом выраженной спастичности в ногах, метод имеет ограничения по используемым дозировкам и, как правило, его невозможно применить сразу ко всем группам спастичных мышц.

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения спастичности является применение лекарственных препаратов (миорелаксантов). Тем не менее, все антиспастические средства имеют определенные ограничения по их терапевтическому действию, а также из-за наличия большого количества побочных эффектов. Зачастую данные побочные эффекты превалируют над антиспастическими свойствами препаратов.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости поиска эффективного немедикаментозного метода лечения при выраженной спастичности, с наличием минимального количества противопоказаний и побочных эффектов. Таким методом может служить ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). Этот метод последние годы активно внедряется в неврологическую практику. Его эффект доказан для таких заболеваний как депрессия, нейропатическая боль, однако при РС, особенно при его вторично-прогрессирующих формах, утвержденных протоколов стимуляции пока нет. Подробно не изучено влияние рТМС на другие, немоторные симптомы РС, нет понимания, насколько метод безопасен и переносим у данной категории больных.

Среди изученных механизмов продолженного эффекта рТМС в настоящее время выделяют влияние на синаптическую пластичность и процессы долговременной потенциации (ДВП) и долговременной депрессии (ДВД) [Pascual-Leone et al., 1994]. Формирование нижнего спастического парализа с высоким уровнем спастичности при РС связано со структурной и функциональной перестройкой центральной нервной системы (ЦНС) (патологической нейропластичностью), обусловленных хроническими воспалительными процессами и нейродегенерацией. Одним из факторов прогрессирования заболевания считается повреждение митохондрий, которое происходит по двум возможным механизмам: первый за счет оксида азота, второй – глутамата [Su et al., 2009]. В последствии происходит нарушение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), нарушение проницаемости мембран, выход

проапоптических факторов, нарушение транспортной цепи, что и приводит к повреждению митохондрий. Метод магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), при котором возможно определение основных нейрометаболитов, активно используется в исследованиях при РС. К таковым относятся: N-ацетил аспартат (NAA), миоинозитол, глутамат, креатин, холин, липиды [Rovira et al., 2013].

В различных исследованиях с использованием метода протонной МРС было продемонстрировано снижение NAA у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза в области гиперинтенсивных очагов [Davie et al., 1994; De Stefano et al., 1995].

Таким образом, изучение уровня нейротрансмиттеров методом МРС в области моторной коры на фоне терапии рТМС позволит уточнить механизмы формирования спастичности и терапевтического действия данного метода.

Кроме того, особый интерес представляет изучение протоколов стимуляции с использованием навигации, позволяющей с высокой точностью находить необходимую область стимуляции и проводить ежедневное воздействие на нее.

Цель исследования:

Комплексное исследование влияния навигационной рТМС на спастичность при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе для оценки безопасности метода и разработки эффективных протоколов его применения.

Задачи работы:

1. Изучить клинические особенности вторично-прогрессирующей формы РС
2. Оценить безопасность и клиническую эффективность двух протоколов высокочастотной рТМС (10 и 20 Гц) и режима тета-вспышек (iTBS) у пациентов с ВПРС
3. В ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования клинически оценить влияние на моторные и немоторные симптомы спастичности двух протоколов рТМС (20Гц и iTBS).
4. Определить длительность действия антиспастического эффекта рТМС

5. Оценить динамику уровня нейромедиаторов в области моторной коры у пациентов с ВПРС на фоне терапии рТМС

Научная новизна

Впервые в оригинальном, разработанном нами протоколе, в двойном-слепом рандомизированном исследовании оценена эффективность, безопасность и переносимость навигационной рТМС (высокочастотной 20Гц и в режиме iTBS) в лечении спастичности у пациентов с рассеянным склерозом.

Впервые показано терапевтическое действие рТМС на моторные и немоторные (утомляемость, боль) проявления спастичности при длительном периоде наблюдения (12 недель).

При сравнительном анализе двух протоколов рТМС впервые показана большая длительность антиспастического эффекта после применения режима iTBS, при этом высокочастотная стимуляция (10 или 20 Гц) оказывает более выраженное терапевтическое воздействие на немоторные проявления спастичности (боль, утомляемость).

Впервые произведена оценка динамики нейротрансмиттеров в области моторного представительства ноги при помощи метода МР-спектроскопии у пациентов с ВПРС на фоне сеансов рТМС.

Впервые на основании полученного материала разработаны индивидуальные показания для выбора протокола ТМС как метода лечения.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам работы продемонстрирована эффективность и безопасность разработанных протоколов навигационной рТМС в лечении спастичности у пациентов с вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза, резистентных к фармакотерапии.

Определена продолжительность терапевтического действия двух протоколов рТМС на моторные и немоторные проявления спастичности у пациентов с РС. Установлена большая длительность антиспастического эффекта после применения протокола iTBS. Показано преимущество терапевтического действия

высокочастотной стимуляции (10 или 20 Гц) на немоторные проявления спастичности (боль, утомляемость). Полученные результаты указывают на возможность выбора протокола стимуляции исходя из индивидуальных особенностей пациента.

Установлено изменение уровня нейротрансмиттеров в области моторной коры на фоне сеансов рТМС. Было показано повышение соотношения NAA/креатин после 10 сеансов iTBS, в то время, как после высокочастотной стимуляции 20 Гц никаких статистически значимых изменений зафиксировано не было.

Методология и методы исследования

Объектом исследования были пациенты с ВПРС. Пациентам проводился сбор анамнеза, неврологический осмотр, оценка уровня инвалидизации по шкалам EDSS и FS.

Для изучения моторных и немоторных проявлений спастичности проводилось заполнение следующих шкал и опросников: модифицированная шкала Эшворта (МШЭ), визуальная аналоговая шкала (ВАШ), субъективная шкала оценки спастичности (SESS). С целью выявления возможных противопоказаний и побочных эффектов до начала исследования и после проведения последнего сеанса стимуляции всем больным было проведено ЭЭГ исследование и оценка соматического статуса.

Для выбора точки стимуляции было проведено картирование моторной зоны m. tibialis anterior спастичной (ТА) ноги на аппарате eXimia NBS Nexstim. После неврологического осмотра, заполнения шкал и опросников, выбора области стимуляции проводилась рТМС согласно выбранному протоколу. Общее количество сеансов – 10. При достижении выраженного антиспастического эффекта, пациенты имели возможность завершить курс терапии на любом сеансе стимуляции.

Для изучения уровня нейрометаболитов проводилась магнитно-резонансная спектроскопия (МР-спектроскопия) в моторной области ноги до начала и после окончания протокола стимуляции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция – эффективный и безопасный метод лечения спастичности у пациентов с ВПРС.

2. рТМС зоны М1 ноги в режиме тета-вспышек оказывает более продолжительный антиспастический эффект, по сравнению с высокочастотной стимуляцией (10 и 20 Гц).

3. Продолжительность антиспастического эффекта составляет как минимум 12 недель при использовании протокола iTBS и как минимум 2 недели при использовании высокочастотной стимуляции (10 или 20 Гц).

4. Высокочастотная рТМС М1 ноги с частотой 10 или 20 Гц обладает более широким спектром терапевтического воздействия, изменяя характер болевых ощущений, утомляемости.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использование в работе современных нейровизуализационных и нейрофизиологических методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, первого, второго, третьего, пятого, шестого неврологических, нейрохирургического отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии лаборатории клинической нейрофизиологии, ДНК-лаборатории, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» Протокол No 7 от 27.12.2017 г.

Материалы диссертации были представлены на: 3rd Congress of the European Academy of Neurology (Амстердам, Голландия, 24-28 июня 2017); VIII Сибирская межрегиональная научно-практическая конференция «аутоиммунные заболевания нервной системы – вопросы и ответы» (9 - 11 февраля 2017 г. Новосибирск); XXI

Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, Россия, 19-22 мая 2016); 2nd Congress of the European Academy of Neurology (Копенгаген, Дания, 28-31 мая 2016); «Проблемы спастичности в нейрореабилитации» (Москва, 17 марта 2015); 7th International Symposium on NBS in Neurosurgery (Берлин, Германия, 10-11 октября 2015); Первая Московская конференция с международным участием «Фундаментальная и клиническая неврология. транскраниальная магнитная стимуляция: достижения и перспективы» , Научный центр неврологии РАМН (Москва, Россия, 4-5 июня 2015); Нейроиммунология XII (Санкт-Петербург, Россия, 28-31 мая 2015); Joint Congress of European Neurology (Istanbul, Turkey, 31.05.14. – 03.06.14); 30th International Congress of clinical neurophysiology (Germany, Berlin 20.03.14. – 23.03.14).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы 6-го неврологического отделения (нейроинфекционные заболевания) и отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен патент на изобретение №2567261 от 23.12.14.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно был проведен отбор пациентов, осмотр, заполнение шкал и опросников, в том числе в периоде наблюдения (звонок по телефону), картирование моторной зоны *m. tibialis anterior* спастичной (ТА) ноги для определения точки стимуляции. Самостоятельно проведены последующие обработка и статистический анализ полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 листах машинописного текста, содержит 15 таблиц и иллюстрирована 10 рисунками. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, обсуждение, заключение, содержащее выводы и практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 5 отечественных и 117 зарубежных источников литературы и 15 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН (заведующая – профессор, д.м.н. Захарова М.Н., совместно с отделением нейрореабилитации и физиотерапии (заведующая – д.м.н. Супонева Н.А.) и отделением лучевой диагностики (заведующая – д.м.н. Кротенкова М.В.).

Всего в исследование было включено 56 больных: 24 мужчины и 32 женщины в возрасте от 20 до 81 года, средний возраст 45 ± 10 Ме=44 [38;53] лет, поступивших на лечение с ВПРС. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

На момент участия в исследовании обострения заболевания ни у одного больного зарегистрировано не было.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом.

От каждого испытуемого было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты имели право отказаться от продолжения исследования на любом его этапе.

Критериями включения были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; установленный диагноз «Рассеянный склероз» на основании критериев Макдональда 2010; наличие нижнего спастического парапареза, при этом уровень спастичности, измеренный по МША в балах должен составлять не менее 2х при измерении в коленном суставе; пациенты могли принимать или не принимать антиспастическую терапию: в случае начала приема антиспастической терапии до

начала исследования, она не менялась на протяжении всего протокола; отсутствие терапии подразумевает срок 1 месяц до начала протокола.

Критериями исключения из исследования были: наличие ремиттирующей формы РС; наличие противопоказаний для проведения ТМС (металлические импланты в голове); наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); эпилепсия в анамнезе; уровень спастичности, измеренный по МША, в балах ≤ 1 при измерении в обоих коленных суставах; тяжелая соматическая патология; ограничение пассивных движений в суставах ног; злоупотребление алкоголем или приём наркотических веществ в анамнезе; наличие необходимости в проведении терапии кортикостероидами.

Всем пациентам проводился неврологический осмотр, оценка соответствия критериям включения.

До начала исследования и после проведения последнего сеанса стимуляции всем больным было проведено ЭЭГ исследование и оценка соматического статуса для выявления возможных противопоказаний и побочных эффектов.

Проводимое лечение

Пациенты получали терапию на базе VI неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Ни у одного пациента не было зарегистрировано обострения заболевания, что исключало необходимость проведения терапии кортикостероидами.

Исследование было разделено на два этапа. Для определения терапевтического эффекта и выявления возможных различий двух протоколов рТМС было проведено скрининговое псевдо-рандомизированное исследование.

С целью уточнения клинической и статистической достоверности полученных данных, вторым этапом было проведено двойное-слепое плацебо контролируемое исследование двух протоколов рТМС. Для уточнения имеющихся различий терапевтического действия высокочастотной рТМС и стимуляции тета-вспышками, для второго этапа был изменен протокол высокочастотной рТМС.

После неврологического осмотра, заполнения шкал и опросников, проводилось картирование моторной зоны m. tibialis anterior спастичной (ТА) ноги на

аппарате eXimia NBS Nexstim для определения точки стимуляции. Таким образом, проводилась стимуляция M1 спастичной ноги.

Затем проводилась рТМС согласно выбранному протоколу. Общее количество сеансов – 10. При достижении выраженного антиспастического эффекта, пациенты имели возможность завершить курс терапии на любом сеансе стимуляции.

Методика проведения iTBS

Для iTBS протокола использовался магнитный импульс с интенсивностью 80% от моторного порога в виде вспышек частотой 5 Гц, при этом каждая вспышка состояла из трех стимулов, следующих с частотой 35 Гц, общее количество стимулов в одну сессию - 1200.

Методика проведения высокочастотной стимуляции 10 Гц

Для высокочастотной рТМС использовалась стимуляция с частотой 10 Гц, с интенсивностью 80% от моторного порога (4 секунды стимуляция, 26 секунд покой), общее количество стимулов в одну сессию - 1600.

Методика проведения высокочастотной рТМС 20 Гц

Для высокочастотной рТМС использовалась стимуляция с частотой 20 Гц, с интенсивностью 80% от моторного порога (2 секунды стимуляция, 28 секунд покой), общее количество стимулов в одну сессию - 1600.

Методика проведения имитации стимуляции

Для имитации стимуляции, пациентам так же проводились аналогичные процедуры для выбора точки стимуляции. На выбранную область стимуляции устанавливалась восьмиобразная катушка, подключенная к аппарату Magstim Rapid 2. Отличие заключается в том, что стимуляция запускалась на катушке, расположенной на расстоянии 5 м от испытуемого. Таким образом, визуально и по производимому шуму данный вид стимуляции никак не отличался от реальной.

Кроме того, все пациенты получали по 10 сеансов массажа ног и лечебной физкультуры на базе отделения нейрореабилитации ФГБНУ НЦН.

Клиническая оценка моторных и немоторных проявлений спастичности

Для оценки выраженности спастичности были выбраны следующие наиболее часто используемые опросники: модифицированная шкала Ашфорта (МША), визуальная аналоговая шкала (ВАШ), субъективная шкала оценки спастичности (SESS).

Для оценки выраженности немоторных проявления спастичности использовалась шкала утомляемости MFIS, опросник боли.

Для клинической оценки тяжести состояния больных использовались следующие шкалы: Expanded Disability Status Scale (EDSS), Kurtzke Functional System Score (FS).

Изучение динамики нейротрансмиттеров в области моторной коры под влиянием рТМС

Пациентам, которые были включены в двойное-слепое исследование до начала и сразу после окончания 10 сеансов стимуляции проводилась МРС в области моторного представительства ноги.

Методика проведения протонной МР-спектроскопии

Исследование было произведено на магнитно-резонансном томографе Siemens 3T.

Для определения местоположения интересующего вокселя при сканировании МРС были получены анатомические изображения с высоким разрешением T1. Воксел, размерами 20*20 мм был установлен в ручную в моторную область ноги (сенсомоторной) (приложение Г). При анализе состава частот в регистрируемом от этого вокселя сигнале, было получено распределение пиков метаболитов по шкале химического сдвига (ppm). Для анализа полученных данных проводился подсчет соотношений следующих метаболитов: миоинозитол/креатин, N-ацетиласпартат/креатин, холин/креатин.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами.

Сравнение групп по качественному признаку проводили с помощью точного критерия Фишера. Нормальность распределения данных была проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение всех приведенных в работе количественных данных отличалось от нормального, поэтому для их описания использовали медиану, нижний и верхний квартили - Me [LQ; HQ]. Определение статистической значимости различий между группами при сравнении по количественному признаку проводилось с помощью непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса при множественном сравнении и с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони при попарном сравнении. Зависимые переменные сравнивали между собой с использованием критерия Вилкоксона – для двух групп и метода Фридмана – для трех и более. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Протокол No 9-2/15 от 21.10.15.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические характеристики пациентов с ВПРС

Нами были обследованы 56 пациентов с ВПРС. Каждому пациенту проводился неврологический осмотр, заполнение шкал и опросников. Затем пациенты получали терапию согласно выбранному протоколу.

Возраст пациентов составил от 21 до 63 лет, Me 44 [38; 53]. Распределение по полу было следующим: 27 мужчин и 29 женщин. Среди лиц более молодого возраста (до 30 лет) преобладали мужчины. Для последующего анализа клинических показателей можно условно разделить всех пациентов на 3 группы по возрасту: 1) до 30 лет; 2) 30-45 лет; 3) старше 45 лет.

Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла от 4 до 25 лет, Me 15 [7; 21]. Четких различий в длительности заболевания между мужчинами и женщинами выявлено не было. Было отмечено, что у пациентов в старше 45 лет длительность заболевания не отличалась от пациентов средней группы.

Возраст дебюта заболевания варьировал от 7 до 42 лет. Длительность заболевания на момент перехода в прогрессирующее течение составляла от 1 года до 16 лет. Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика больных

	Me [LQ;HQ]
Пол м/ж	27/29
Возраст	44 [38; 53]
Возраст дебюта	20 [18;23]
Длительность заболевания на момент перехода в ВПРС	8 [4;10]
Общая длительность заболевания	15 [7; 21]
Балл по EDSS	6,5 [6; 6,5]

Несмотря на то, что у всех пациентов было вторично-прогрессирующее течение заболевания, при сборе анамнеза у 40% больных было выявлено наличие отдельных периодов обострения. В таком случае частота обострений составляла одно в 1-3 года.

Уровень инвалидизации больных по шкале EDSS был определен от 4,5 до 8,0 баллов, Me 6,5 [6; 6,5]. При этом, в исследовании был только один пациент с баллом 4,5 (женский пол, 46 лет) и один пациент с баллом 8,0 (мужской пол, 59 лет).

В дебюте заболевания представленность неврологических симптомов у наших больных была следующая: легкие двигательные или чувствительные изменения - 30%, зрительные и глазодвигательные расстройства - 30% , болевой синдром - 3% , нарушение походки - 20%, вестибуломозжечковая симптоматика - 4%. В целом можно сказать, что дебют заболевания у всех пациентов был представлен симптомами 1-2 функциональных систем.

На момент включения в исследование, клиническая картина у всех больных состояла из сочетания симптомов 4-5 функциональных систем.

Встречаемость неврологических симптомов у наших больных на момент участия в исследовании можно представить следующим образом: зрительные и глазодвигательные нарушения - 80%, мозжечковые симптомы - 65%, симптомы поражения ствола головного мозга – 60%, чувствительные нарушения – 75%, нарушение функции тазовых органов – 90%, пирамидная недостаточность – 100%, когнитивные нарушения – 35%.

В рамках нижнего спастического парализа (НСП) у всех пациентов присутствовала спастичность от умеренной (20%) до выраженной (80%) степени при оценке по МША. Среди всех пациентов, включенных в исследование, повышенный уровень боли определялся у 85 % человек. Повышенный уровень утомляемости, который был определен по MFIS, встречался у 95 % пациентов.

Сравнение высокочастотной стимуляции (10 Гц) и стимуляции тета-вспышками (iTBS)

В первую часть исследования было включено 22 пациента с ВПРС, которые были распределены на 2 группы.

1. Группа высокочастотной рТМС с частотой 10 Hz, 10 человек (3 мужчин) в возрасте от 37 до 60 лет, медиана возраста составила 41 [40; 47].
2. Группа стимуляции тета-вспышками (iTBS), 12 человек (10 мужчин) в возрасте от 32 до 59 лет, медиана возраста в данной группе составила 46 [37; 52].

Пациенты распределялись в группы по методу псевдорандомизации. Сначала набирались пациенты в первую, затем во вторую группу.

Для обозначения временных периодов наблюдения, в дальнейшем по ходу изложения материала мероприятия до начала исследования будут обозначаться как период T0, после окончания протокола стимуляции – T1, через 2 недели после последнего сеанса стимуляции – T2, через 12 недель после последнего сеанса стимуляции – T3.

Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на моторные и немоторные проявления спастичности первой части исследования приведены в таблице 2.

При оценке спастичности по МША в первой группе (10 Гц) на фоне проведенной терапии отмечено достоверное снижение мышечного тонуса (T0-T1) ($p=0,001$).

Во второй группе (iTBS) также зарегистрировано достоверное снижение мышечного тонуса (T0-T1) ($p<0,001$).

Таким образом, эффект терапии был отмечен как после высокочастотной рТМС с частотой 10 Гц, так и после стимуляции тета-вспышками.

При оценке спастичности по SESS в первой группе (10 Гц) получено снижение ее уровня сразу после завершения 10 сеансов (Т1) и через 2 недели (Т2) по сравнению с уровнем до лечения ($p=0,043$ и $0,028$ соответственно). Аналогичный результат отмечен и во второй группе (iTBS) ($p = 0,018$ и $0,008$ соответственно). Кроме того, в группе iTBS также зарегистрировано статистически значимое различие между результатом до лечения и через 12 недель (Т3) ($p = 0,043$). Таким образом, в группе iTBS был получен более длительный антиспастический эффект.

При оценке уровня спастичности по ВАШ было выявлено значимое снижение спастичности в первой группе сразу после терапии (Т1) и через 2 недели после окончания протокола стимуляции (Т2). В других группах значимого снижения спастичности получено не было.

При анализе результатов опросника боли группы отличались между собой в исходном уровне. В первой группе уровень боли был исходно выше (19 [14; 21]) по сравнению со второй (8 [7; 14]).

В группе 10 Гц (с более высоким исходным уровнем боли) через 2 недели (Т2) выявлено значимое снижение уровня боли по сравнению с результатом до терапии ($p=0,028$). Других статистически значимых изменений за время наблюдения отмечено не было.

По данным опросника, в группе, получавших iTBS отмечалось некоторое увеличение уровня боли после окончания 10 сеансов стимуляции (Т1), с последующем постепенным снижением в периоде наблюдения (Т2 и Т3).

При анализе показателей утомляемости на фоне применения рТМС, было получено, что в первой группе (10 Гц) выявлено статистически значимое уменьшение утомляемости сразу после терапии (Т1) и через 2 недели после окончания лечения (Т2). Спустя 12 недель отмечалось нарастание утомляемости до исходных величин.

Во второй группе (iTBS) достоверное улучшение по шкале MFIS2 (уменьшение утомляемости) было отмечено сразу после окончания стимуляции (Т1). В последующем периоде наблюдения отмечалось незначительное нарастание уровня утомляемости.

Таблица 2 – Влияние двух протоколов рТМС (10 Гц и iTBS) на моторные и немоторные проявления спастичности

Шкалы/опросники		10 Гц	iTBS
МША	T0	3 [3; 3]	3 [2; 3]
	T1	2 [1; 2]*	1,5 [0; 2] *
SESS	T0	4 [4; 4]	4 [4; 5]
	T1	3,5 [3; 4] *	3 [1; 4] *
	T2	3 [3; 3] *	3 [2; 3] *
	T3	4 [3; 4]	3 [3; 4] *
ВАШ	T0	8 [7; 8]	7 [6; 9]
	T1	7 [4; 8]*	6 [4; 7]
	T2	6 [5; 8]*	5 [5; 6]
	T3	8 [5; 8]	5 [4; 5]
Опросник боли	T0	19 [14; 21]	8 [7; 14]
	T1	14 [9; 16]	11 [6; 15]
	T2	6 [6; 11]*	9 [6; 12]
	T3	10 [6; 17]	6 [6; 17]
MFIS	T0	30 [19; 39]	24 [9; 29]
	T1	20 [12; 28] *	19 [5; 34] *
	T2	19 [12; 25] *	19 [4; 29]
	T3	26 [22; 30]	17 [5; 25]

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при $p < 0,05$.

Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности высокочастотной стимуляции (20 Гц) и iTBS

Всего в данную часть исследования вошли 34 пациента с ВПРС, которые были разделены на 3 группы методом рандомизации:

1. Группа высокочастотной рТМС с частотой 20 Гц, 12 человек (4 мужчин) в возрасте от 26 до 60 лет, медиана возраста составила 38 [29,5; 54].
2. Группа стимуляции тета-вспышками (iTBS), 12 человек (5 мужчин) в возрасте от 37 до 63 лет, медиана возраста в данной группе составила 46,5 [42,5; 53,25].
3. Плацебо группа: 10 человек (5 мужчин) в возрасте от 21 до 60 лет, медиана возраста в данной группе составила 44,5 [41,25; 46,75].

Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на моторные и немоторные проявления спастичности второй части исследования приведены в таблице 3.

При оценке спастичности по МША в первой группе (20 Гц) на фоне проведенной терапии отмечено достоверное снижение мышечного тонуса (T0-T1) ($p < 0,001$). Во второй группе (iTBS) также зарегистрировано значимое снижение мышечного тонуса (T0-T1) ($p < 0,001$). В группе, получавшей плацебо стимуляцию не было выявлено значимого снижения спастичности (T0-T1) ($p = 0,44$).

При оценке спастичности по SESS в обеих группах, получавших реальную стимуляцию, было отмечено значимое снижение показателей (снижение спастичности).

В первой группе получено некоторое уменьшение спастичности по субъективным ощущениям пациентов сразу после завершения 10 сеансов (T1), эффект нарастал и достиг значимых величин к завершению двухнедельного периода наблюдения (T2). При опросе через 12 недель (T3), спастичность у большинства больных вернулась к исходному уровню. Во второй группе было выявлено значимое снижение спастичности по субъективным ощущениям сразу после терапии (T1), эффект в данной группе сохранялся на протяжении 12 недель (T3). В группе, получавшей плацебо стимуляцию, отмечалось некоторое уменьшение спастичности сразу после завершения терапии (T1). Однако спустя 2 недели (T2) у всех пациентов она вернулась к прежнему уровню.

В первой группе отмечалось значимое снижение спастичности по ВАШ сразу после терапии (T1). Антиспастический эффект сохранялся на протяжении двух недель после окончания терапии (T2). Спустя 12 недель спастичность вновь выросла, достигнув исходного уровня (T3). Во второй группе значимого снижения спастичности отмечено не было. По данному опроснику наблюдалась тенденция к ее снижению после терапии и спустя 2 недели после ее завершения. В плацебо группе отмечалось некоторое снижение спастичности на фоне терапии, с последующим нарастанием ее уровня до исходного.

В группе 20 Гц отмечалось значимое снижение уровня боли после терапии (T1), данный эффект сохранялся на протяжении двух недель после окончания терапии (T2). К окончанию всего периода наблюдения (T3) уровень боли вернулся практически до начальных величин. Других статистически значимых изменений за время наблюдения отмечено не было.

В первой группе (20 Гц) наблюдалось выраженное снижение уровня утомляемости после проведения терапии (Т1). При оценке через 2 недели (Т2) и 12 недель (Т3) уровень утомляемости постепенно нарастал до исходных значений.

Во второй группе (iTBS) снижение уровня усталости наблюдалось не только сразу после терапии (Т1), данный эффект накапливался и достиг своего наилучшего значения спустя 2 недели после завершения курса лечения (Т2). При оценке утомляемости через 12 недель (Т3), ее уровень вернулся к исходным показателям.

В третьей группе (плацебо) уровень спастичности незначительно снижался после курса терапии (Т1). Однако в последующем имел тенденции к нарастанию. Таким образом, в группах получавших реальную стимуляцию наблюдалось стойкое снижение утомляемости. В группе получавших стимуляцию тета-вспышками эффект был накопительным и имел тенденцию к нарастанию даже после завершения курса терапии. Наличие небольшого эффекта в группе плацебо, вероятно, связано с положительным влиянием общей терапии во время госпитализации.

Таблица 3 – Влияние двух протоколов рТМС и плацебо на моторные и немоторные проявления спастичности

Шкалы/опросники		20 Гц	iTBS	Плацебо
МША	T0	3 [2; 3]	3 [3;3]	3 [2; 3]
	T1	2 [1; 2] *	2 [1; 2] *	3 [2; 3]
SESS	T0	4 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]
	T1	3 [3; 4]	3 [3; 4]*	3 [3; 4]
	T2	3 [3; 3]*	3 [3; 3]*	4 [3; 4]
	T3	4 [3; 4]	3 [3; 4]*	4 [4; 4]
ВАШ	T0	7 [7; 9]	7 [5; 10]	8 [7; 9]
	T1	5 [4; 5]*	5 [5; 6]	7 [5; 8]*
	T2	6 [4; 7]*	5 [4; 7]	8 [6; 8]
	T3	7 [6; 8]	6 [5;7]	8 [6; 8]
Опросник боли	T0	20 [13; 23]	19 [13; 21]	18 [11; 21]
	T1	15 [8; 18]*	19 [10; 20]	16 [12; 17]
	T2	14 [6; 16]*	12 [6; 18]	12 [10; 17]
	T3	15 [10; 20]	8 [6; 16]	17 [15; 17]
MFIS	T0	26 [22; 32]	28 [19; 35]	32 [28; 35]
	T1	17 [15; 23]*	25 [13; 28]	26 [16; 32]
	T2	21 [13; 25]*	21 [6; 27]	27 [17; 32]
	T3	24 [14; 26]*	27 [20; 41]	28 [27; 34]

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при $p < 0,05$.

Изучение динамики соотношений нейротрансмиттеров в моторной коре под влиянием рТМС

С целью повышения точности определяемых изменений соотношений нейротрансмиттеров на фоне рТМС, изучение данного показателя проводилось во второй части исследования с группой плацебо.

Статистически достоверного изменения соотношений метаболитов в первой группе получено не было. Наблюдалась тенденция к уменьшению соотношения миоинозитол/креатин

В группе, получавшей стимуляцию тета-вспышками было получено статистически достоверное увеличение соотношения N-ацетиласпартат/креатин. Изменения других соотношений получено не было.

В плацебо группе статистически значимых изменений соотношений нейротрансмиттеров получено не было.

Таким образом, в работе показана клиническая эффективность и безопасность двух протоколов стимуляции (тета-вспышки и высокочастотная рТМС) в лечении спастичности у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза. Была продемонстрирована большая длительность антиспастического эффекта у пациентов, получавших iTBS.

Выводы

1. Наиболее часто встречающийся синдром у больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом – нижний спастический парализ с умеренной или высокой степенью спастичности. При этом уровень инвалидизации обычно составляет от 5,5 до 7,0 баллов по шкале EDSS. Инвалидизация усугубляется немоторными проявлениями спастичности (90%) – болевыми ощущениями и утомляемостью.

2. Подтверждена безопасность и хорошая переносимость метода навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении спастичности у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом: при соблюдении протоколов безопасности, включая фоновую ЭЭГ, ни в одном случае серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

3. Впервые у больных с рассеянным склерозом показано преимущество протокола с использованием интерметтирующих тета-вспышек при лечении спастичности по сравнению с высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляцией (10 и 20 Гц). Продолжительность антиспастического эффекта ритмической транскраниальной магнитной стимуляции по шкале SESS составляет ≥ 2 недель при высокочастотной стимуляции (10 и 20 Гц) моторной области (зоны M1) пораженной ноги ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно) и >12 недель при стимуляции той же зоны в режиме интермиттирующих тета-вспышек ($p=0,04$).

4. При вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция оказывает положительное влияние на немоторные проявления спастичности. Облегчение боли наступает сразу или через 2 недели после 10 сеансов высокочастотной стимуляции (10 или 20 Гц) ($p=0,04$ и $p=0,04$ соответственно). Все три исследуемых режима ритмической транскраниальной магнитной стимуляции снижают уровень утомляемости, с более продолжительным эффектом при использовании стимуляции 10 или 20 Гц ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно).

5. По данным магнитно-резонансной спектроскопии, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция моторной области ноги (M1) в режиме интермиттирующих тета-вспышек сопровождается повышением соотношения N-

ацетиласпартат/креатин, но без корреляции с клиническим антиспастическим эффектом. Другие исследуемые режимы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (10 Гц и 20 Гц) изменений нейрометаболитов и их соотношений у больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом не вызывают.

Практические рекомендации

1. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в режиме высокочастотной стимуляции (10 или 20 Гц) или в режиме интермиттирующих тета-вспышек в количестве 10 сеансов может использоваться в качестве эффективного метода снижения спастичности у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза при уровне спастичности по модифицированной шкале Эшворта в ногах не менее 2х баллов и не менее, чем в одном суставе.

2. Стимуляция в режиме интермиттирующих тета-вспышек моторной области (M1) спастичной ноги может быть рекомендована как метод выбора у пациентов с выраженной спастичностью (более 2х баллов по модифицированной шкале Эшворта и не менее, чем в одном суставе).

3. При наличии болевого синдрома, связанного с умеренной или выраженной спастичностью (более 2х баллов по модифицированной шкале Эшворта), рекомендуется проведение высокочастотной стимуляции (10 или 20Гц) моторной области (M1) спастичной ноги.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ — аденозинтрифосфат

ВАШ - визуальная аналоговая шкала

ВПСР - вторично-прогредиентный рассеянный склероз

Гц – герц

ДВД - долговременная депрессия

ДВП - долговременная потенция

M1 – моторная область коры головного мозга

МРС - магнитно-резонансной спектроскопия

МРТ - магнитно-резонансная томография

МША - модифицированная шкала Ашфорта

НСП - нижний спастический паралич

РС - рассеянный склероз

рТМС - ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

ЦНС - центральная нервная система

ЭНМГ - электромиография

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

EDSS - Expanded disability Status Scale

FS - Kurtzke Functional System Score

iTBS – рТМС при помощи интерметтирующих тета-вспышек

Me [LQ; HQ] – медиана [верхний квартиль; нижний квартиль]

MFIS - модифицированная шкала оценки утомляемости

NAA - N-ацетил аспарат

SESS - субъективная шкала оценки спастичности

TA - musculus tibialis anterior

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коржова, Ю.Е. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении спастичности / Ю.Е. Коржова, А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Н.А. Супонева, Л.А. Черникова, М.А. Пирадов // **Вестник восстановительной медицины**. – 2014. – Т. 1. – С. 80-87.
2. Коржова, Ю.Е. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении синдрома спастичности при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе / Ю.Е. Коржова, А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, И.А. Кочергин, А.В. Переседова, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, Л.А. Черникова, М.А. Пирадов // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры**. – 2016. – Т. 93, №5. – С. 8-13.
3. Червяков, А.В. Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы / А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Ю.Е. Коржова, Н.А. Супонева, Л.А. Черникова, М.А. Пирадов // *Русский медицинский журнал*. – 2014. - Т.22, №22. – С. 1567-1572.
4. Chervyakov, A. Intermittent theta burst stimulation in treatment of pharmacoresistant spasticity / A. Chervyakov, A. Peresedova, A. Poydasheva, J. Korzhova, N. Savitskaya, N. Pavlov, L.Chernikova, V. Gnezditsky, I. Zavalishin, M. Piradov // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – Vol. 125, № S1. – P. 203.
5. Chervyakov, A. Navigated repetitive transcranial magneticstimulation in treatment of spasticity / A. Chervyakov, A. Peresedova, A. Poydasheva, J. Korzhova, N. Savitskaya, L. Chernikova, V. Gnezditsky, I. Zavalishin, M. Piradov // *European Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 21, №S1. – P. 220.
6. Коржова, Ю.Е. Ритмическая навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении фармакорезистентной спастичности у пациентов с рассеянным склерозом / Ю.Е. Коржова, А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, М.Н. Захарова, Л.А. Черникова, Н.А. Супонева, В.В. Гнездицкий, И.А. Завалишин, М.А. Пирадов // *Нейроиммунология*. – 2015. – Т.12, №1-2. – С. 57.
7. Червяков, А.В. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии / А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Ю.Е. Коржова,

Н.А. Супонева, Л.А. Черникова, М.А. Пирадов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, №15. – С. 7-18.

8. Коржова, Ю.Е. Ритмическая навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении фармакорезистентной спастичности у пациентов с рассеянным склерозом / Ю.Е. Коржова, А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, М.Н. Захарова, А.В. Переседова, Л.А. Черникова, Н.А. Супонева, В.В. Гнездицкий, И.А. Завалишин, М.А. Пирадов // Сборник: Материалы Первой Московской конференции "Фундаментальная неврология. Транскраниальная магнитная стимуляция: достижения и перспективы". – Москва. - 2015. – С. 49-51.

9. Korzhova, J. Comparing the efficacy of different types of repetitive navigated transcranial magnetic stimulation in treatment of pharmacoresistant spasticity in patients with multiple sclerosis: 20Hz rTMS, iTBS or placebo / J. Korzhova, A. Poydasheva, A. Chervyakov, M. Zakharova, N. Suponeva, M. Piradov // European Journal of Neurology. – 2016. – Vol. 23, №S1. – P. 447.

10. Коржова, Ю.Е. Ритмическая навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении фармакорезистентной спастичности у пациентов с рассеянным склерозом / Ю.Е. Коржова, А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, М.Н. Захарова, Л.А. Черникова, Н.А. Супонева, В.В. Гнездицкий, И.А. Завалишин, М.А. Пирадов // Нейроиммунология. – 2016. – Т.13, №1-2. – С. 45.

11. Korzhova, I. Neurotransmitters changes after rTMS treatment in patients with secondary-progressive multiple sclerosis and severe spasticity / I. Korzhova, I. Bakulin, A. Chervyakov, M. Zakharova, A. Poydasheva, N. Suponeva, M. Piradov // European Journal of Neurology. – 2017. – Vol. 24, №S1. – P. 218.

12. Korzhova, J. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity. A literature review and meta—analysis / J. Korzhova, D. Sinitsyn, A. Chervyakov, A. Poydasheva, M. Zakharova, N. Suponeva, L. Chernikova, M. Piradov // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2016. Epub. Ahead of print.

13. Захарова, М.Н. Современные подходы к терапии рассеянного склероза / М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, Л.Ш. Аскарова, Н.И. Стойда, О.В. Трифонова, А.В. Червяков, А.А. Воробьева, Т.О. Симанив, Ю.Е. Коржова // Альманах: Демиелинизирующие заболевания. Материалы школы Научного центра неврологии

(ФГБНУ НЦН) по демиелинизирующим заболеваниям нервной системы. - 2016. - С. 50-66.

14. Червяков, А.В. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в нейрореабилитации/ А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Ю.Е. Коржова // В кн.: Восстановительная неврология. Инновационные технологии в нейрореабилитации. – Москва: Издательство «МИА Москва». – 2016. – С. 247-282.

15. Korzhova, J. Neuroplasticity changes after rTMS in patient with secondary-progressive multiple sclerosis and severe spasticity / J. Korzhova, A. Chervyakov, I. Bakulin, M. Zakharova, A. Poydasheva, N. Suponeva, L. Chernikova, R. Konovalov, I. Zavalishin, M. Piradov // Brain stimulation. – 2017. – Vol.10, №2. – Pp. 476-477.

16. **Пат. Российская Федерация, Способ лечения спастичности у больных с вторично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза / Пирадов М.А., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Переседова А.В., Завалишин И.А., Коржова Ю.Е., Пойдышева А.Г., Червяков А.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». – No2567261 от 23.12.14**